



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS  
NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES**

Autor: Alejandro Yagüe Verduras

Tutor: Lucía Cea Soriano

Convocatoria: Junio 2016

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRO</b>	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>11</b>
<b>3. MÉTODOS</b>	<b>11</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>13</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>19</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>22</b>
<b>7. REFERENCIAS</b>	<b>23</b>
<b>APÉNDICE</b>	<b>27</b>

## RESUMEN

**Introducción:** Los nuevos fármacos anticoagulantes orales pueden ser una alternativa frente a la terapia clásica. Dada su reciente comercialización así como el gran número de pacientes que pueden ser tratados con los mismos, es necesario que se establezca y actualice el conocimiento en torno a su perfil de seguridad.

**Objetivos:** El objetivo del presente trabajo fue evaluar el perfil de seguridad de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs), en términos de episodios hemorrágicos, considerando dos de las principales indicaciones: la prevención episodios tromboembólicos venosos (ETV) y la profilaxis de ictus en fibrilación auricular.

**Métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática en la base de datos PubMed para recopilar información de los cuatro NACOs de interés: Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán. Tras una primera fase de búsqueda, se seleccionaron 5 meta-análisis publicados entre los años 2014-abril del 2016. Se recogió la información mas relevante como: el año de publicación, los fármacos de interés, el grupo de comparación, el episodio hemorrágico evaluado y la asociación establecida con los NACOs, para poder establecer el perfil de seguridad.

**Resultados:** Los resultados extraídos, muestran como en pacientes cuya indicación fue la profilaxis de ETV, no se encontró asociación con un aumento de riesgo de episodios hemorrágicos y el consumo de estos NACOs. Sin embargo, en pacientes con fibrilación auricular, se encontró una disminución de riesgo de episodios hemorrágicos fatales (~34%), intracraneales (~50%) y graves (~21%) con la excepción de episodios digestivos. El Rivaroxabán mostró el perfil de seguridad más favorable en cuanto a la probabilidad de sufrir un episodio hemorrágico fatal y grave, mientras que para la hemorragia intracraneal solo mostró protección cuando el grupo de comparación fue la warfarina, siendo el Dabigatrán el que menor riesgo presento para este tipo de hemorragias.

**Conclusiones:** Pese a que estos resultados podrían ser prometedores en un futuro, estudios de base poblacional, con mayor tiempo de seguimiento y que analicen la exposición de los nuevos anticoagulantes en detalle, son necesarios para confirmar la seguridad de estos tratamiento y su implantación en la población.

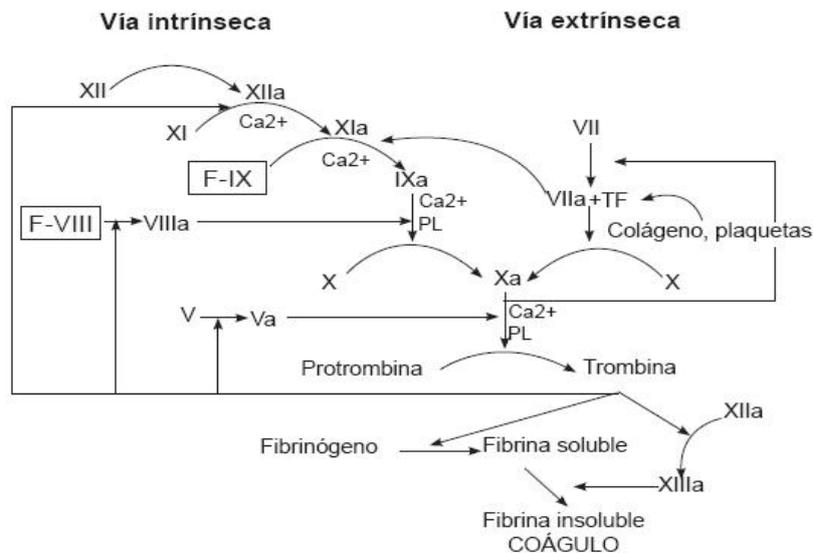
**Palabras clave:** nuevos anticoagulantes orales, meta-análisis, enfermedad tromboembólica venosa hemorragia, fibrilación auricular, seguridad.

## 1. INTRODUCCIÓN

La sangre circula libremente por el organismo a través de los vasos sanguíneos [1]. Ante una lesión de un vaso sanguíneo (por traumatismo, intervención quirúrgica o enfermedad) se desencadena el proceso hemostático [2], con el objetivo de mantener la integridad del sistema circulatorio cerrado y de alta presión, dividiéndose en dos fases: primaria y secundaria. En la hemostasia primaria se produce la formación de un trombo a través de la adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria. Los factores que hacen posible dicho tapón son: el endotelio, las plaquetas y la interacción de las plaquetas con la pared vascular [3]. Mientras se está formando el tapón hemostático primario, las proteínas plasmáticas de la coagulación se activan para iniciar la hemostasia secundaria. La vía de la coagulación puede descomponerse en una serie de reacciones de activación de sustratos enzimáticos, que se suceden de forma consecutiva y que culminan con la producción de trombina suficiente como para convertir una pequeña porción de fibrinógeno plasmático en fibrina [4]. Es por tanto, que la hemostasia secundaria, objeto de interés del presente trabajo, involucra la activación del sistema enzimático de coagulación, cuyo principal objetivo es la formación de trombina y fibrina para la estabilización del coágulo.

### 1.1 El modelo tradicional de coagulación y el modelo celular de coagulación

Durante muchos años se aceptó el modelo clásico de la cascada de coagulación, propuesto originalmente en 1964 [5], un proceso biológico de amplificación enzimática en el cual una proteína actuaba sobre otra a modo de cascada. Cada factor de coagulación se convertía de pro-enzimas a enzimas activas, lo cual proporciona un carácter autocatalítico del proceso de manera limitada [6]. Este modelo, describe la coagulación por dos vías diferentes: la vía intrínseca y la vía extrínseca (**Figura 1**). Ambas vías convergen en la activación del factor X, necesaria para la transformación de protrombina en trombina, precisando también la presencia de calcio, factor V y fosfolípidos [7]. La trombina generada proteoliza el fibrinógeno, formando fibras insolubles de fibrina que, con la ayuda del factor XIII, forman una malla que estabiliza el tapón plaquetario en la zona lesionada [8].



**Figura 1. Vía intrínseca y extrínseca de la coagulación**

A pesar de que estos conceptos supusieron un importantísimo avance en la comprensión de la coagulación sanguínea y sirvieron como modelo durante décadas, investigaciones más recientes demostraron que la hipótesis de la cascada de coagulación era limitada e insuficiente para explicar las vías fisiológicas de la hemostasia *in vivo* [9]. El modelo tradicional de coagulación no explica por qué algunas alteraciones que afectan una sola vía tienen profundas implicaciones clínicas en la coagulación global; ni tampoco por qué alteraciones en diferentes puntos de una misma vía tienen manifestaciones clínicas tan diversas, algunas asintomáticas y otras con tendencia hemorrágica evidente [10].

En el año 2001, Hoffman y colaboradores proponen el modelo actual de coagulación [8], basado en el descubrimiento que revela que la exposición de la sangre a células que expresan factor tisular (FT) en su superficie es, no solo necesario, sino suficiente para iniciar la coagulación *in vivo* [9]. En el modelo celular de coagulación las secuencias antes mencionadas ya no se consideran dos vías redundantes de activación de la vía común, sino parte de un mismo proceso lineal escalonado que se divide en tres fases: iniciación, amplificación y propagación.

En la fase de iniciación, desencadenada tras la exposición de FT, se produce una pequeña cantidad de trombina que permite, en la siguiente fase de propagación, activar plaquetas y los factores VIII y XI en la membrana de las plaquetas activadas. En la fase de amplificación, el ensamblaje de complejos tenasa y protrombinasa produce un gran

aumento de la trombina generada, y por tanto la generación de fibrina en la zona lesionada que estabilizará el tapón hemostático.

Además de representar el complejo entramado de procesos bioquímicos y celulares que contribuyen a la hemostasis de forma más adecuada, [9] el modelo actual logra una explicación más congruente con el fenómeno *in vivo*, incluso logra predecir el grado de repercusión clínica de alteraciones puntuales en el proceso hemostático. El entendimiento de estos mecanismos es de vital importancia en el cuidado anestésico y quirúrgico de los pacientes sometidos a procedimientos invasivos [10].

## 1.2 El papel central del factor Xa en la formación del trombo

El factor Xa desempeña un papel central en el proceso de coagulación que lleva a la hemostasia, tanto en el antiguo modelo extrínseco/intrínseco como en el más reciente modelo celular de la coagulación. Destacan las siguientes características:

- El factor Xa, con el factor V activado (factor Va) como cofactor, propaga la coagulación mediante la conversión de protrombina (factor II) en trombina (factor IIa).
- El factor Xa es un elemento crucial de amplificación en el proceso de coagulación.
- Una molécula de factor Xa cataliza la formación de aproximadamente 1.000 moléculas de trombina.

El desarrollo de medicamentos que inhiban el factor Xa es, por tanto, un área de alto interés en la investigación farmacéutica, así como, los medicamentos que actúen directamente sobre la trombina, como veremos más adelante [7].

## 1.3. Terapia anticoagulante oral

Los fármacos anticoagulantes orales (ACOs) se utilizan como profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica [11]. Durante décadas, la anticoagulación oral en el tratamiento y prevención de la tromboembolia venosa ha sido posible gracias a la utilización de fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK), conocidos como anticoagulantes clásicos. Sin embargo, como se describe a continuación, son fármacos de manejo complejo, implicados en un gran número de ingresos hospitalarios, urgencias y complicaciones hemorrágicas, por lo que en los últimos años se han desarrollado una

serie de fármacos, los llamados nuevos anticoagulantes orales (NACOs), que pretenden aumentar la eficacia y la seguridad de la terapia clásica [12]. En España, se calcula que alrededor de 600.000 personas se encuentran bajo tratamiento anticoagulante oral [13], lo que nos da una idea acerca de la relevancia fundamental que desempeñan estos fármacos a nivel sanitario- asistencial.

### **1.3.1 Anticoagulantes orales clásicos**

Conocidos como antagonistas de la vitamina K (AVK), son fármacos que actúan en el hepatocito inhibiendo la activación de ésta e impidiendo las carboxilaciones necesarias para activar los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X) y las proteínas C y S, ambas, inhibidoras de la coagulación. Ejercen, por lo tanto, su efecto anticoagulante de forma indirecta [14].

En España, el más utilizado es el acenocumarol (Sintrom®) mientras que la warfarina es más utilizada en países anglo-sajones, comercializada como Aldocumar® [15]. Las principales diferencias entre ellos son la vida media, el pico de actividad y la duración del efecto. Ambos se administran por vía oral una vez al día y atraviesan la barrera placentaria (son teratógenos), sin embargo, su excreción por la leche materna es mínima.

Los anticoagulantes orales clásicos desempeñan un papel importante en la profilaxis y el tratamiento de los eventos tromboembólicos y presentan varias ventajas ya que está establecida su seguridad a largo plazo, presentan antidotos específicos en casos de hemorragias y son medicamentos de bajo coste [16]. A pesar de ello y como veremos a continuación, presentan un gran número de inconvenientes que limitan su uso.

### **1.3.2 Inconvenientes de los AVK**

Pese a su eficacia, los fármacos AVK, poseen una variabilidad de dosificación hasta obtener efecto terapéutico, con un inicio del efecto anticoagulante lento y una controvertida finalización de efecto anticoagulante al suspender el tratamiento junto con un margen terapéutico estrecho, entre 2 y 3 de INR (cociente internacional normalizado), lo que requiere de una constante monitorización. Además, cuentan con una alta frecuencia de interacciones farmacológicas, entre las que destacan aquellas producidas por medicación concomitante y las producidas por la ingestión de determinados alimentos. Por lo que debe evitarse así, la ingesta aguda de grandes

cantidades de alcohol y de alimentos ricos en vitamina K [16]. Junto con lo comentado anteriormente, existe una alta variabilidad inter e intraindividual en respuesta a una dosis concreta, que se podría deber a la variabilidad genética por polimorfismos en los genes que codifican las enzimas vitamina K epóxido reductasa y el citocromo CYP450 CYP2C918. Destaca también su efecto teratógeno. La warfarina atraviesa la placenta debido a su bajo peso molecular pudiendo producir embriopatía dicumarínica que se puede presentar con alteraciones óseas, anomalías del sistema nervioso central y aborto espontáneo, por lo que su uso está contraindicado durante el embarazo [17].

Es por todo ello que, pese a que, la terapia anticoagulante con los AVK ha demostrado ser eficaz, las desventajas que presentan han dado lugar a una infrautilización en la práctica clínica. El temor a las hemorragias iatrogénicas es la razón más importante de no prescripción y de la elevada discontinuación del tratamiento, incluso entre los pacientes en prevención secundaria [18].

### **1.3.3. Nuevos anticoagulantes orales**

Desde la aprobación en el año 2008 del Dabigatrán por la Agencia Europea del Medicamento (AEM) [19], nuevos anticoagulantes han sido incluidos en la práctica clínica como alternativas a los AVK en la profilaxis de ictus en fibrilación auricular (FA) y como tratamiento ETV o embolia pulmonar (EP) [20].

Los NACOs tienen en común el hecho de ejercer un efecto inhibitorio directo, específico y reversible sobre un único factor clave de la cascada de coagulación. De esta forma se clasifican en dos grupos dependiendo de su mecanismo de acción: dirigidos a la inhibición del factor IIa (trombina) o del factor Xa [21]. La trombina desempeña un papel crucial en la hemostasia (*sección 1*) al igual que el factor Xa (*sección 1.2*) por lo que ambas son consideradas dianas altamente atractivas para el estudio de la terapia anticoagulante.

El presente trabajo se centra en aquellos nuevos anticoagulantes orales que hoy en día se encuentran comercializados y con amplio uso en la población general y con indicaciones terapéuticas aprobadas en nuestro país: Dabigatrán etexilato, Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán.

### **1.3.3.1: Inhibidores de la trombina: Dabigatrán etexilato**

Comercializado con el nombre de Pradaxa®, es un profármaco que tras su absorción oral se transforma por hidrólisis de forma independiente del CYP450 en su metabolito Dabigatrán, un potente inhibidor de la trombina, competitivo y reversible. Recibió su autorización en noviembre de 2008 para la prevención primaria de ETV en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla y desde noviembre de 2011 se autorizó para ser indicado en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular [22]. Bajo la utilización de este fármaco, no se requiere de la realización de controles periódicos de INR para valorar el estado de anticoagulación del paciente, y en consecuencia no se tiene que ajustar la dosis periódicamente. Además, presenta un menor riesgo de interacciones con medicamentos y alimentos comparado con los AVK [23]. Tiene una baja biodisponibilidad por vía oral pero un inicio de acción rápido (1-2 horas) y una semivida relativamente corta (14-17 horas). Se elimina predominantemente por vía renal (80%) [14].

### **1.3.2.2: Inhibidores del factor Xa: Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán**

#### **Rivaroxabán**

Comercializado como Xarelto®, es un inhibidor directo y reversible del factor Xa, autorizado en España desde enero del 2012. Está indicado en la prevención de ETV en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, en el tratamiento de ETV y prevención de ETV recurrente y de la embolia pulmonar (EP) tras una ETV aguda y en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular [24]. Se administra por vía oral, con un inicio rápido de acción, proporcionando un efecto anticoagulante uniforme sin necesidad de controles de laboratorio. Posee una alta biodisponibilidad por vía oral, un inicio de acción rápido y una semivida de 7-11 horas. Dos tercios del fármaco se eliminan por vía renal [14].

#### **Apixabán**

El Apixabán fue autorizado en España en mayo del 2013 comercializado con el nombre de Elikvis® [25]. Es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa, con las siguientes indicaciones terapéuticas aprobadas: i) prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no

valvular, ii) prevención ETV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla y iii) en el tratamiento de ETV y EP, además de la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos [26]. Se absorbe vía oral y su biodisponibilidad es superior al 50%. El pico plasmático se consigue a las 3 horas y su semivida puede oscilar entre 8 y 15 horas. Aproximadamente el 25% se excreta vía renal, mientras el resto se elimina por vía hepática e intestinal [12].

### **Edoxabán**

Autorizado por la AEM en junio del 2015 y comercializado con el nombre de Lixiana® [27], es un inhibidor altamente selectivo del factor Xa, indicado para la prevención de ictus y embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular no valvular y para el tratamiento de ETV y EP y prevención de ambas patologías recurrentes en adultos [28]. La biodisponibilidad oral es del 50% y tiene una vida media de 9 a 11 horas, con una eliminación renal del 35% [29].

## **JUSTIFICACIÓN**

La terapia anticoagulante oral es, sin duda, uno de los grandes retos farmacológicos de la medicina actual, ya que este campo apenas había experimentado avances desde la aparición de los derivados dicumarínicos hace más de 50 años. La nueva generación de fármacos anticoagulantes orales ofrece una serie de ventajas tales como un menor número de interacciones con fármacos o alimentos y una menor semivida, así como el empleo de éstos a dosis fijas y sin necesidad de monitorización. Resultados de diferentes ensayos clínicos han demostrado que la eficacia de los nuevos anticoagulantes frente a warfarina no sólo, no es inferior a ésta, sino que incluso son superiores [30-31]. Sin embargo, y dada su reciente comercialización, es necesario establecer y actualizar el conocimiento en torno al perfil de seguridad hemorrágico en los pacientes sometidos a esta terapia, procedentes de la población general y por tanto excluidos en los ensayos clínicos. La evaluación del presente trabajo pretende responder y evaluar el impacto y las ventajas de esta nueva línea de terapia anticoagulante en contraposición a la terapia clásica. La revisión del perfil de seguridad de estos fármacos servirá no solo como impulso para la actualización de las guías clínicas, si no como soporte para profesionales sanitarios. De esta manera, podrán decidir cómo, cuándo y a

quién implantar la terapia de nuevos fármacos orales, tratando aspectos como el control y seguimiento de los pacientes, y la conducta a seguir ante los problemas hemorrágicos o la cirugía urgente o programada en los pacientes sometidos a este tratamiento.

## 2. OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivos los siguientes que se describen a continuación:

-La evaluación de la seguridad de los NACOs, en términos de episodios hemorrágicos, comparado con pacientes sometidos a la terapia tradicional (ej: warfarina/heparinas) en indicación de prevención secundaria de ETV, incluida aquella provocada tras cirugía de reemplazo de rodilla o cadera.

-La evaluación de la seguridad de los NACOs, en términos de episodios hemorrágicos comparado con pacientes sometidos a la terapia tradicional (ej: warfarina) en indicación de profilaxis de ictus en fibrilación auricular.

## 3. MÉTODOS

Dado que nuestra pregunta de investigación comprende la evaluación y actualización de la seguridad de la terapia de los NACOs, en concreto: Dabigatrán, Ribaroxabán, Apixabán y Edoxabán en términos de episodios hemorrágicos; el interés del presente trabajo fue la recopilación de diferentes estudios analíticos que incluyeran ambas variables de interés. Dichos estudios comprendieron ensayos clínicos (ECs) y estudios observacionales epidemiológicos, con el objetivo de realizar una revisión sistemática completa para así compilar, evaluar y sintetizar todos los estudios relevantes sobre el tema.

Para acceder a los mismos, se llevó a cabo una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed, priorizando como idioma el inglés, al ser el idioma más utilizado en la bibliografía científica, asegurando así una mayor cantidad de trabajos. En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda piloto, incluyendo la siguientes palabras clave: **\*new oral anticoagulants\***, **\*bleeding\***, **\*safety\***, **atrial fibrillation**, **\* ischemic stroke\***

**\*orthopedic surgery\***. Dicha búsqueda dió lugar a un amplio número de estudios, desde revisiones, ensayos clínicos, estudios de cohortes y meta-análisis.

Dado que uno de los propósitos del meta-análisis consiste en la combinación de los estudios disponibles con el fin de reducir la amplitud de intervalos de confianza de los estimadores, reduciendo por tanto la incertidumbre, se decidió en una segunda fase de estrategia de búsqueda centrar la misma en los meta-análisis relacionados con el objeto de interés. Esta estrategia ofrece la posibilidad de optimizar la búsqueda puesto que el meta-análisis incluye, a priori, todos los estudios disponibles, y por tanto, asegura la recopilación de éstos, evaluados en los propios meta-análisis. Es por ello, que nuestra búsqueda final incluyó las siguientes palabras clave y años de publicación (**Tabla 1**):

**Tabla 1. Estrategia final de búsqueda de meta-análisis**

Palabra clave	Separador	Palabra clave	Separador	Año
New oral anticoagulants	AND	Meta-analysis	AND	2016
New oral anticoagulants	AND	Meta-analysis	AND	2015
New oral anticoagulants	AND	Meta-analysis	AND	2014

Al ser objeto de interés la seguridad de los NACOs en base a su indicación y siguiendo los objetivos propuestos en el siguiente trabajo, aquellos meta-análisis centrados en eficacia u otras indicaciones fueron descartados de la búsqueda. Se seleccionaron un total de 5 meta-análisis publicados entre los años 2014-abril de 2016 [20] [32-35].

### **Recopilación de los resultados de meta-análisis**

De cada meta-análisis seleccionado tras la búsqueda, se recogió la información más relevante, que se describe a continuación:

- **Autores, año de publicación y tipo de estudios** incluidos en cada meta-análisis (ensayos clínicos, estudios de cohortes, etc) junto con el tiempo medio de seguimiento de los estudios.
- **Información en relación al fármaco** incluyendo: principio activo, indicación, dosis.
- **Información sobre el episodio hemorrágico:** localización (global, sangrado gástrico, intracraneal) y pronóstico (eventos fatales, muerte tras los 30 días del evento).

- **Medidas de frecuencia y asociación:** se seleccionó el estimador global (expresado en riesgo relativo (RR) u odds ratio (OR)) obtenido de cada meta-análisis en relación a la asociación de cada episodio hemorrágico con uso de los NACOs junto con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para su posterior discusión.

#### 4. RESULTADOS

Un total de 5 meta-análisis fueron incluidos en nuestro estudio, todos ellos incluyeron los resultados de diferentes ensayos clínicos, sin incluir en ningún caso estudios epidemiológicos observacionales. Dentro de los meta-análisis incluidos, éstos se pueden dividir en dos grandes grupos de acuerdo a la indicación: tres de ellos evaluaron la profilaxis del ETV (uno de ellos tras cirugía de reemplazo de rodilla o cadera, meta-análisis 2) mientras que los otros tres restantes se centraron en la profilaxis de ictus en FA. En ambos grupos, los fármacos a evaluar fueron siempre cuatro: Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán, y como grupo de comparación se utilizó warfarina, con la excepción de un meta-análisis (*meta-análisis 2*) en el que utilizaron como grupo de comparación las heparinas de bajo peso molecular. La **Tabla 2** muestra la descripción de los meta-análisis incluidos en la presente revisión. En cada uno de ellos se ha detallado el año de publicación, fármacos de interés, el grupo de comparación, el episodio hemorrágico evaluado y la asociación establecida con los NACOs en comparación con warfarina/heparina. El **Apéndice 1** muestra los diferentes estudios incluidos en cada meta-análisis.

##### 5.1 Descripción y evaluación de los meta-análisis cuya indicación fue la prevención de tromboembolismo venoso profundo

###### 5.1.2 Descripción de los meta-análisis incluidos

De los tres meta-análisis incluidos, el realizado por Joel Skaistis et al (*meta-análisis 1*) publicado en el año 2015, incluyó un total de 10 ECs (ver Apéndice 1) con una media de edad de los participantes de 56,1 años. El segundo meta-análisis (*meta-análisis 2*), publicado en 2016, incluyó 25 ECs, evaluando la seguridad de los nuevos anticoagulantes orales de la siguiente forma: 5 ECs para el Dabigatrán, 4 para Apixabán, 6 para Edoxabán y 10 Rivaroxabán). Los ECs incluidos comprendieron una duración de 5-39 días y en todos ellos el grupo de comparación fue la enoxaparina

Meta-análisis	Autores/Año	Estudios (n)	Grupo a evaluar	G. Comparación	Evento hemorrágico	Medidas de asociación
<b>Tratamiento y prevención del tromboembolismo venoso</b>						
1	Skaistis, J	ECs (20)	NACOs	VKA	-Epidodio hemorrágico fatal	RR: 0.53 (0.23, 1.21)
2	Riva, N 2016	ECs (6)	NACOs	LMWH	-Episodio hemorrágico grave -Hemorragia intracraneal -Episodio hemorrágico fatal	RR: 1.06 (0.85, 1.31) RR: 0.33 (0.03, 3.18) RR: 1.67 (0.34, 8.09)
3	Cohen, AT 2015	ECs (20)	NACOs	VKA	-Episodio hemorrágico grave -Hemorragia no grave, clínicamente relevante -Hemorragia grave o clínicamente relevante	NA NA NA
<b>Prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular</b>						
1	Skaistis, J	ECs (20)	NACOs	VKA	-Epidodio hemorrágico fatal	RR: 0.66 (0.52, 0.84)
4	Hicks, T 2016	ECs (12)	NACOs	VKA	-Hemorragia intracraneal	RR: 0.48 (0.40, 0.57)
5	Providencia, R 2014	ECs (7)	NACOs	VKA	-Episodio hemorrágico grave -Hemorragia intracraneal -Episodio hemorrágico gastrointestinal	RR: 0.79 (0.67, 0.93) RR: 0.49 (0.37, 0.73) RR: 1.07 (0.86, 1.34)

**Tabla 2.** Lista de meta-análisis seleccionados que evalúan el riesgo de episodios hemorrágicos asociados a los NACOs

\*NA: El estudio realizado por Cohen, AT no reporta el estimador global de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs).

(20 mg BID, 30 mg BID y 40 mg OD) salvo en uno de ellos que fue la dalteparina (5000 U OD) y en otro el fondarlinx (1,5 mg OD), todas heparinas de bajo peso molecular (tratamiento de elección). En cuanto a los fármacos a evaluar, se consideraron diferentes dosis para cada uno: Dabigatrán (150mg OD, 220mg OD, 225mg OD), Rivaroxabán (5 mg BID, 7 mg OD, 10 md OD), Apixabán (2,5 mg BID, 5 mg OD) y Edoxabán (15 mg OD, 30 mg OD). Por último, el meta-análisis realizado por Cohen A. T. (*meta-análisis 3*), publicado en el año 2015, incluyó 6 ECs centrándose en cada uno de los NACOs de forma individual, con una duración comprendida entre 3 y 12 meses. Dado que el interés de este apartado es describir los estimadores globales, los resultados del *meta-análisis 3* se recogen en el apartado 5.3.

### **5.1.2 Medidas de asociación**

En referencia a los episodios hemorrágicos, dos de los meta-análisis (*meta-análisis 1 y 2*) reportaron la asociación de episodios hemorrágicos fatales y el consumo de NACOs, sin encontrar un aumento de riesgo o protección con esta terapia frente a la terapia de elección. Los correspondientes riesgos relativos (RRs, 95% intervalo de confianza (IC)) fueron: 0.53 (0.23, 1.21) y 1.67 (0.34-8.09). Tampoco se observó una asociación estadísticamente significativa con los episodios hemorrágicos graves (1.06 (0.85-1.31)) ni episodios hemorrágicos intracraneales (0.3 (0.03-3.18)), ambos estimadores recogidos en el meta-análisis 2, exclusivamente.

## **5.2. Descripción y evaluación de los meta-análisis cuya indicación fue profilaxis de ictus en fibrilación auricular**

### **5.2.1. Descripción de los meta-análisis incluidos**

Se recopilaron un total de tres meta-análisis para esta indicación, siendo en ambos casos la warfarina el grupo de comparación. El *meta-análisis 1*, (incluido también en el apartado 5.1.) incluyó un total de 10 ECs con una media de edad de los pacientes de 71.5 años. El siguiente meta-análisis que evalúa los NACOs, es el trabajo de *Tim Hicks et al* del año 2016, que recopila un total de 12 ECs diferentes (con un total de 77.011 pacientes), 7 en fase III y 5 en fase II que incluían algunos inhibidores directos de la trombina como el Betrixabán, que no incluimos en nuestro estudio (*meta-análisis 4*).

El último meta-análisis, publicado en el año 2014 y dirigido por Rui Providencia, estudió la seguridad y eficacia de los NACOs, en términos de eficacia y seguridad . No

obstante y dado que la población de referencia eran pacientes con FA, se decidió incluir el mismo (*meta-análisis 5*). En él, se comparan los 4 nuevos anticoagulantes orales a estudio más uno complementario (Ximelagatrán, no evaluado en el presente estudio), frente a los AVK. Se incluyeron un total de 7 ECs con una duración de entre 16 a 34 meses. Se utilizaron diferentes dosis de Dabigatrán (110 mg BID, 150 mg BID), Rivaroxabán (10 mg OD, 15 mg OD, 20 mg OD), Apixabán (2,5 mg BID, 5 mg BID) y Edoxabán (30 mg OD, 60 mg OD).

### 5.2.2 Medidas de asociación

En cuanto a los episodios hemorrágicos, y tal y como, muestra la **Tabla 2**, el *meta-análisis 4* evaluó el riesgo de episodios hemorrágicos fatales encontrando una reducción del riesgo del 34% en los usuarios de los NACOs en comparación con terapia tradicional (warfarina) (RR: 0.66 (0.52, 0.84)). Tanto el *meta-análisis 5* y *6*, evaluaron el riesgo de estos fármacos asociados a episodios hemorrágicos intracraneales, encontrando un efecto protector de la misma magnitud en ambos casos: el *meta-análisis 5* reporto un 52% de reducción del riesgo (RR: 0.48 (0.40, 0.57)) comparado con el *meta-análisis 6* que fue del 51% (RR: 0.49 (0.47, 0.73)). En referencia a episodios hemorrágicos graves, el *meta-análisis 6* fue el único que reporto dicha asociación, encontrando una disminución del 21% (0.79 (0.67, 0.93)), mientras que estos mismos autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los NACOs y la warfarina para episodios hemorrágicos digestivos (1.07 (0.86, 1.34)).

## 5.3 Evaluación y descripción de la asociación de episodios hemorrágicos específicos por cada tipo de ACO individual

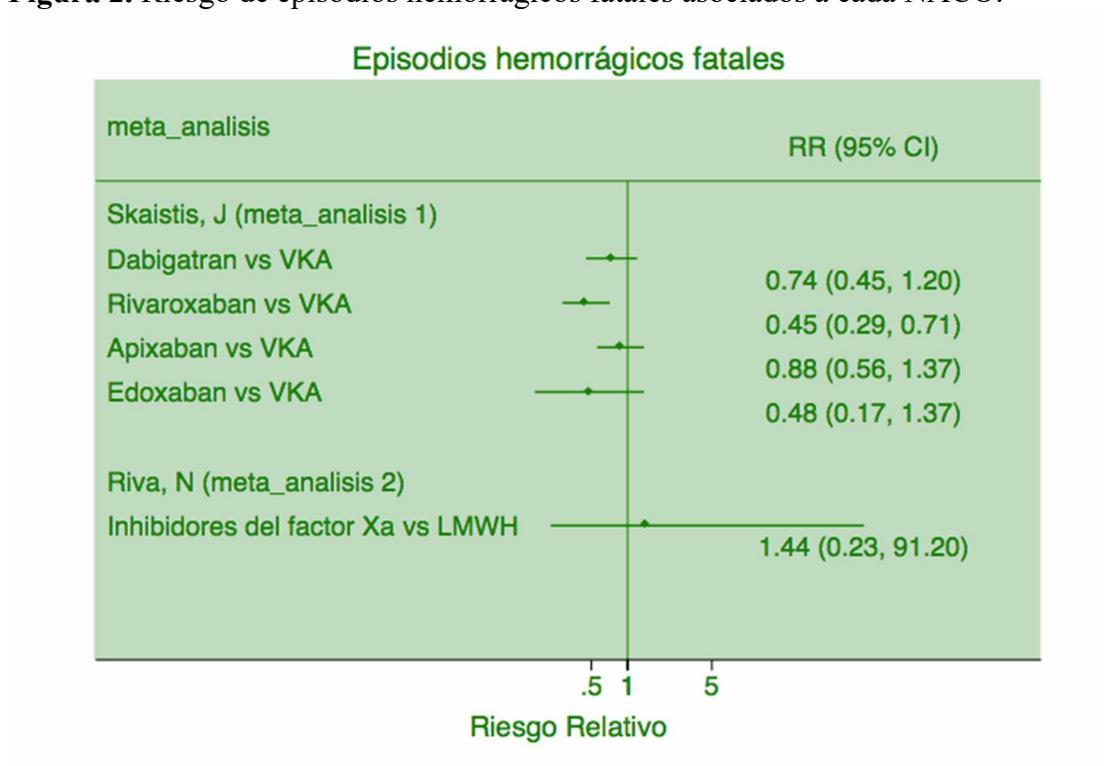
### 5.3.1. Episodios hemorrágicos fatales

La **Figura 2** muestra la asociación de episodios hemorrágicos fatales asociados a cada tipo de fármaco anticoagulante, de forma individual. Sólo el Rivaroxabán (0.45 (0.29, 0.71)) obtuvo resultados estadísticamente significativos en la reducción del riesgo de muerte tras el episodio hemorrágico, en comparación con la terapia clásica (AVK). El resto de fármacos también mostraron una reducción del riesgo, sin alcanzar la significación estadística. Mientras que el *meta-análisis 2*, evaluó los NACOs inhibidores del factor Xa juntos, comparados con heparinas de bajo peso molecular (LMWH), sin encontrar asociación (1.44 (0.23, 9.12))

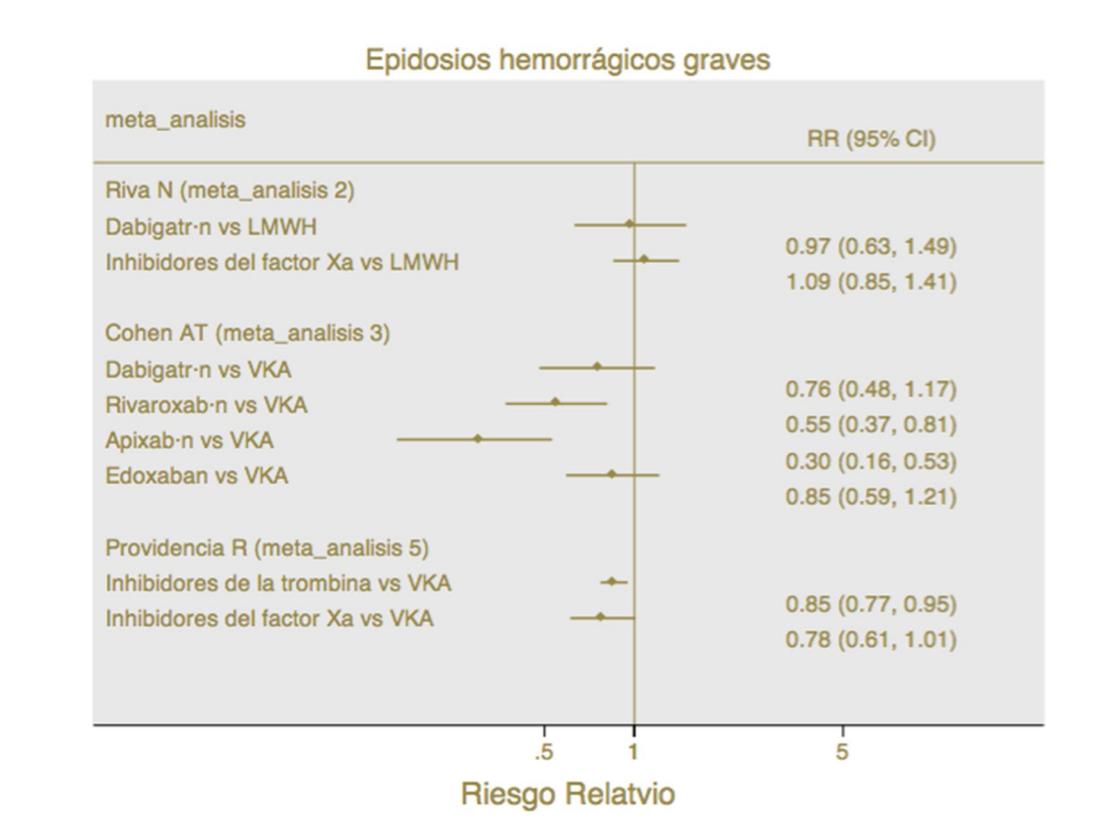
### 5.3.2. Episodios hemorrágicos graves

Para la evaluación de la aparición de episodios hemorrágicos graves, la información fue sustraída de los *meta-análisis* 2, 3 y 5 (**Figura 3**). Mientras que en el *meta-análisis* 2 no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos (comparado con las heparinas de bajo peso molecular), en el *meta-análisis* 3 (A.T. Cohen), tanto el Rivaroxabán (0.55 (0.37, 0.81)) como el Apixabán (0.30 (0.16, 0.53)) mostraron una reducción del riesgo de sufrir un episodio hemorrágico grave, no así el Dabigatrán (0.76 (0.48, 1.17)) o el Edoxabán (0.85 (0.59, 1.21)), cuyos resultados no fueron estadísticamente significativos, comparado con warfarina. Por último, el *meta-análisis* 5 evaluó los NACOs por mecanismo de acción e incluyó el Ximelagatrán dentro del grupo de ‘Inhibidores directos de la trombina, DTI’. Se debe tener en cuenta que este fármaco no está incluido en nuestro estudio, obteniendo una reducción del riesgo de sangrado grave en comparación con la warfarina/VKA (0.85 (0.77, 0.95)). Mientras que los inhibidores del factor Xa (Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán), no fueron estadísticamente significativos.

**Figura 2.** Riesgo de episodios hemorrágicos fatales asociados a cada NACO.



**Figura 3.** Riesgo de episodios hemorrágicos graves asociados a cada NACO.



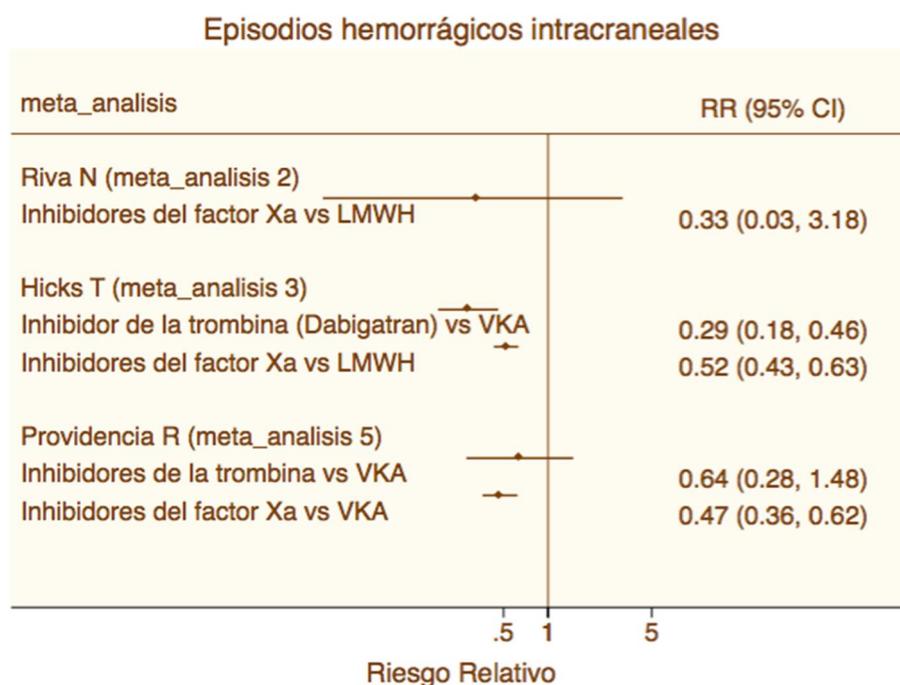
### 5.3.2. Episodios hemorrágicos intracraneales

Esta evaluación incluyó el *meta-análisis 2, 4 y 5*. En el *meta-análisis 2* no se encontraron resultados estadísticamente significativos en ninguno de los fármacos sometidos a estudio. Sin embargo, en el *meta-análisis 4*, tanto el Dabigatrán (0.29 (0.18, 0.46)), como los inhibidores del factor Xa (Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán) demostraron una reducción significativa del riesgo en comparación a la terapia clásica (AVK) (RR: 0.52 (0.43, 0.63)). Estos resultados se confirman en el *meta-análisis 5*, donde los fármacos inhibidores del factor X, mostraron una reducción de riesgo (0.47 (0.36, 0.62)) **Figura 4**.

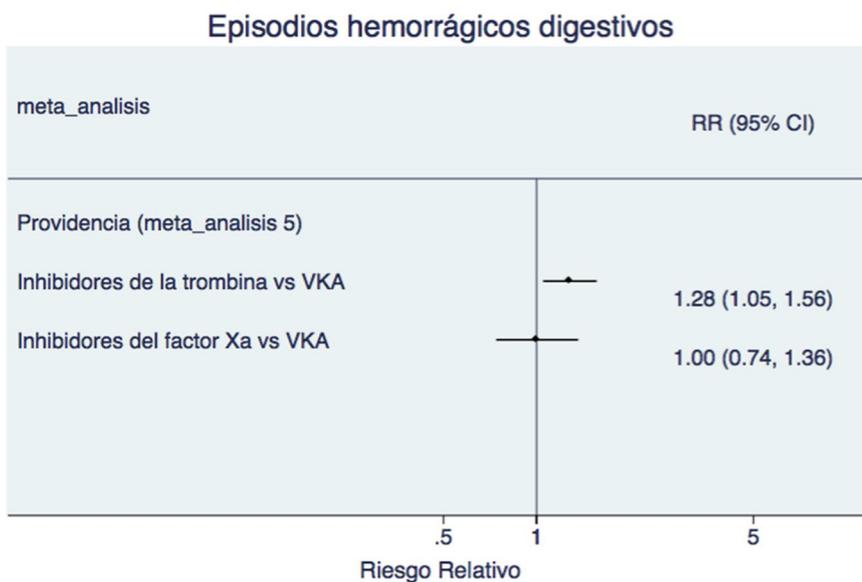
### 5.3.2. Episodios hemorrágicos digestivos

La hemorragia digestiva fue incluida en un solo meta-análisis (*meta-análisis 5*). Los resultados que se obtuvieron no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los subgrupos, en comparación con los AVK (**Figura 5**).

**Figura 4.** Riesgo de episodios hemorrágicos intracraneales asociados a cada NACO.



**Figura 5.** Riesgo de episodios hemorrágicos digestivos asociados a cada NACO.



## 5. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se han incluido los meta-análisis más recientes hasta la fecha, con el fin de evaluar la seguridad de los nuevos anticoagulantes orales, en términos de

episodios hemorrágicos. Un total de cinco meta-análisis publicados entre el año 2014 y primer trimestre del 2016 han sido incluidos. Dado que nuestro objetivo era evaluar la seguridad en función de la indicación, se dividieron los mismos en dos bloques: la profilaxis de TVP tras cirugía y la profilaxis de ictus en pacientes con FA. Los resultados extraídos, muestran como en pacientes cuya indicación fue la profilaxis de TVP, no se encontró asociación con un aumento de riesgo de episodios hemorrágicos fatales, graves o intracraneales y el consumo de estos nuevos fármacos. Sin embargo, en pacientes con fibrilación auricular, se encontró menor riesgo de episodios hemorrágicos asociados a estos fármacos con la excepción de episodios digestivos, no encontrando en ellos asociación estadísticamente significativa.

Se evaluaron los fármacos de forma individual y de acuerdo con el tipo de episodio hemorrágico específico. La revisión que se ha llevado a cabo muestra como el Rivaroxabán, mostró menor riesgo de hemorragia fatal comparado con warfarina, resultado encontrado en tan solo un meta-análisis. De forma similar ocurre con los episodios hemorrágicos graves donde solo un meta-análisis muestra como los fármacos individuales mostraron menor riesgo en comparación con warfarina. En relación a la hemorragia intracraneal, y según los resultados de los meta-análisis incluidos, los nuevos anticoagulantes orales mostraron una reducción de las mismas pero solo cuando el grupo de comparación era warfarina. Por lo tanto, en ninguno de los meta-análisis a estudio se encontró un perfil de seguridad más favorable de los nuevos anticoagulantes orales cuando son comparados con las heparinas de bajo peso molecular. Por último, ningún meta-análisis ha mostrado una relación estadísticamente significativa entre la hemorragia digestiva y el uso de estos nuevos fármacos.

La ETV es uno de los principales factores asociados a la morbilidad y la mortalidad en todo el mundo [24]. Además de otros factores de riesgo tales como la edad y traumatismos; la cirugía ortopédica mayor se asocia a una elevada incidencia de ETV postquirúrgica, por lo que las guías actuales recomiendan la prevención farmacológica [36] , de ahí la importancia de valorar su seguridad respecto a la terapia tradicional (en este caso, las heparinas de bajo peso molecular). Los nuevos fármacos anticoagulantes orales no demostraron una reducción del riesgo de episodios hemorrágicos, comparados bien con la warfarina, bien con las heparinas de bajo peso molecular.

La FA, una patología con una incidencia mayor a la ETV, es la arritmia más común. En Europa, el estudio Rotterdam [37] analizó la prevalencia y la incidencia de la FA en una población mayor de 55 años durante 7 años. . La prevalencia de FA fue del 5,5% en la población total, la tasa de incidencia en el grupo de 55-59 años fue de 1,1/1.000 personas-año y ascendió a 20,7/1.000 personas-año en el grupo de 80-84 años de edad. El riesgo de sufrir FA a lo largo de la vida fue del 23,8% en varones y el 22,2% en mujeres. Esta enfermedad se asocia a un aumento de las tasas de muerte, ictus y otros eventos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda y hospitalización. Además, los ictus asociados a FA son más graves, comparados con otros ictus, de ahí la importancia de valorar la seguridad de la nueva terapia anticoagulante [24].

Los resultados globales parecen ser favorables a los NACOs para esta indicación respecto a la warfarina, para todos los eventos hemorrágicos sometidos a estudio, excepto en la hemorragia digestiva, lo que a priori nos indica que estos fármacos son más seguros. El Dabigatrán muestra un perfil de seguridad más favorable respecto a la warfarina cuando es estudiado de forma individual en cuanto al riesgo de sufrir hemorragia intracraneal, el tipo de sangrado más peligroso.

### **Limitaciones e interpretación de los resultados**

Todos los meta-análisis sometidos a evaluación, no incluyeron, en ninguno de los casos, estudios observacionales epidemiológicos, evaluando únicamente resultados procedentes de los ECs. Estos últimos, han sido y siguen siendo considerados, diseños con la inferencia causal mas fuerte y en los que se basan las guías de recomendación terapéutica, otorgándoles un nivel de evidencia de 1-a, el más importante. Sin embargo, no se debe pasar por alto sus limitaciones, entre las que se incluyen, los estrictos criterios de inclusión/exclusión dando como resultado una baja validez externa y representatividad. En concreto en la presente evaluación cabe destacar la duración tan corta de los ECs, junto con la heterogeneidad en la definición de algunos eventos hemorrágicos, como la hemorragia grave. Además cada EC, incluyó diferentes dosis de cada fármaco de interés, dificultando por un lado la interpretación de los estimadores así como la comparativa entre los diferentes meta-análisis. Un claro ejemplo es el ensayo clínico RE-LY [30] Sus resultados indican que el Dabigatrán en dosis de 110mg/12h es superior a la warfarina en cuanto a la seguridad mientras que a dosis de 150mg/12h posee una seguridad similar.

Todo esto hace difícil que se reproduzcan los resultados de los ensayos clínicos en la vida real y revela la necesidad de realizar más estudios a nivel poblacional que sean representativos de la población que realmente los usa a nivel post-autorización. Ello podría reflejar reflejen con mayor fiabilidad tanto la seguridad como la eficacia de estos nuevos fármacos para cada indicación en concreto. Todo ello serviría para actualizar las guías terapéuticas y establecer los protocolos médicos correspondientes que sirvan de soporte a los profesionales sanitarios. Por último, hay que tener en cuenta que durante el proceso de búsqueda de literatura, llevado a cabo por una sola persona y a través del cual se intentaron recopilar los meta-análisis más recientes hasta la fecha (a partir del 2014) que evaluaran la seguridad de los nuevos anticoagulantes para alguna de las dos indicaciones a estudio; pudo no ser incluido en el trabajo algún meta-análisis importante, a pesar de la exhaustividad de la búsqueda.

## **6. CONCLUSIONES**

Los resultados de los diferentes meta-análisis no mostraron una reducción del riesgo de sufrir eventos hemorrágicos graves, intracraneales o fatales con los nuevos anticoagulantes orales en la prevención de ETV en comparación con la terapia de primera elección. Cuando la indicación fue la profilaxis de ictus en fibrilación auricular si se encontró una reducción del riesgo de episodios hemorrágicos con la excepción de episodios hemorrágicos digestivos El Rivaroxabán mostró el perfil de seguridad más favorable en cuanto a la probabilidad de sufrir un episodio hemorrágico fatal y grave, mientras que para la hemorragia intracraneal solo mostro protección cuando el grupo de comparación fue warfarina, siendo el Dabigatrán el que se asoció a un menor riesgo.

Pese a que estos resultados podrían ser prometedores en un futuro, estudios de base poblacional, con mayor tiempo de seguimiento y que analicen la exposición de los nuevos anticoagulantes en detalle (dosis, duración, indicación) son necesarios antes de confirmar la seguridad de la implantación de esta terapia en la actualidad.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Visión moderna de la hemostasia: nuevo modelo de la coagulación, [<http://aebm.org/formacion%20distancia/distancia%202011-2012/Taller/MONOGRAFIAS%202011/2.-%20HEMOSTASIA.pdf>] Abril de 2016
2. Tomado de: <http://tratado.uninet.edu/c060502.html> Abril de 2016
3. Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vivens Corrons JL. Hematología Clínica. Heartcourt. D.L. Madrid 2001
4. Fisiología de la coagulación, [<http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas142c.pdf>] Abril de 2016
5. Davie E, Ratnoff O. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. Science. 1964;145:1310-12
6. Tomado de: <http://docplayer.es/4023132-Edigraphic-com-mecanismos-de-activacion-de-la-coagulacion-introduccion-resumen-summary-s51.html> Abril de 2016
7. Tomado de: <https://www.thrombosisadviser.com/es/trombosis/cascada-de-coagulacion/> Abril de 2016
8. Tomado de: [http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2219/01.RTH\\_JUSTIFICACION\\_GENE\\_RAL.pdf?sequence=2](http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2219/01.RTH_JUSTIFICACION_GENE_RAL.pdf?sequence=2) Abril de 2016
9. Theories of blood coagulation, [[http://www.aphon.org/files/public/theories\\_of\\_coag.pdf](http://www.aphon.org/files/public/theories_of_coag.pdf)] Abril de 2016
10. Fisiología de la coagulación: nuevos conceptos aplicados al cuidado perioperatorio, [<http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v54n3/FISIOLOGIA.pdf>] Abril de 2016
11. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica, [<http://sofos.secsalud.es/fondosDoc/seguridadClinica/PET/temarios/temarioPET.pdf>] Abril 2016
12. Tomado de: <http://www.revespcardiolog.es/nuevos-anticoagulantes-orales-su-papel/articulo/90194342/> Abril 2016
13. Tomando anticoagulantes orales, [[http://www.hemomadrid.com/archivos/novedades/Hemomadrid%20manual%20paciente\\_para%20web\\_en%20baja.pdf](http://www.hemomadrid.com/archivos/novedades/Hemomadrid%20manual%20paciente_para%20web_en%20baja.pdf)] Abril 2016

14. Nuevos anticoagulantes: ¿Está próxima la defunción del Sintrom?,  
[<http://www.ictussen.org/files3/r10/7.pdf>] Abril 2016
15. El tratamiento anticoagulante oral con antivitaminas K.Preguntas y respuestas,  
[<http://www.tromboembolismo.com/doc/faqs.pdf>] Abril 2016
16. Tomado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmaceuticos-atencion-primaria-317-articulo-anticoagulantes-clasicos-90165619> Mayo 2016
17. Tomado de: [http://www.warfarina.com/contraindicaciones\\_de\\_la\\_warfarina](http://www.warfarina.com/contraindicaciones_de_la_warfarina)  
Mayo 2016
18. Polo García J. Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: ventajas e inconvenientes. *Semergen*. 2013;39(Supl 1):10-16.
19. Ficha técnica de Pradaxa,  
[[www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)] Mayo 2016
20. Skaistis J, Tagami T. Risk of Fatal Bleeding in Episodes of Major Bleeding with New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Sep 18;10(9):e0137444.
21. Camm AJ1, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385-413.
22. Dabigatrán. Departamento de Sanidad del Gobierno vasco,  
[[http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medimento/es\\_nme/adjuntos/Consenso\\_dabigatran\\_c\\_bis.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/es_nme/adjuntos/Consenso_dabigatran_c_bis.pdf)] Mayo 2016
23. Tomado de: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/cardioweb1168.htm> Mayo 2016
24. Tomado de:  
<http://www.anticoagulacion-oral.es/es/information-on-xarelto/> Mayo 2016
25. Informe de evaluación terapéutica del Apixabán,  
[[http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6B3277E8-ACF2-476C-BEE3-3DBE482721DB/280698/FET\\_2014\\_2\\_I.pdf](http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6B3277E8-ACF2-476C-BEE3-3DBE482721DB/280698/FET_2014_2_I.pdf)] Mayo 2016

26. Ficha técnica de Eliquis,  
[[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)] Mayo 2016
27. Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular,  
[[http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/D349D6A3-335D-4E2B-B640-FF09C3D1D457/349224/Bit\\_v24n2.pdf](http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/D349D6A3-335D-4E2B-B640-FF09C3D1D457/349224/Bit_v24n2.pdf)] Mayo 2016
28. Tomado de:  
<https://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/abril/boletin-abril.htm>  
Mayo 2016
29. Nuevos anticoagulantes orales: ¿Cuándo, dónde y cómo?,  
[<http://www.cardioteca.com/images/cardiologia-practica/diapositivas-ppt-pptx/nuevos-anticoagulantes-cuando-donde-y-como.pdf>] Mayo 2016
30. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
31. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban. Once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159:340.
32. Riva N, Dentali F, Permunian ET, Ageno W. Major Bleeding and Case Fatality Rate with the Direct Oral Anticoagulants in Orthopedic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Feb;42(1):42-54
33. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, Tushabe D, Batson S. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 30;10(12):e0144856.
34. Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016 Jan 18;3(1):e000279.
35. Providência R, Grove EL, Husted S, Barra S, Boveda S, Morais J. A meta-analysis of phase III randomized controlled trials with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: comparisons between direct thrombin inhibitors vs. factor Xa inhibitors and different dosing regimens. *Thromb Res*. 2014 Dec;134(6):1253-64.

36. Tomado de: <https://www.thrombosisadviser.com/es/prevencion-etv/tratamiento-anticoagulante/> Mayo 2016
37. Hofman A, Breteler MM, van Duijn CM, Krestin GP, Pols HA, Stricker BH, et al. The Rotterdam Study: objectives and design update. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(11):819–829.

Meta-análisis	Ensayos clínicos
Skaistis, J* (1)	Buller, EINSTEIN, Agnelli, BOTICELLI, EINSTEIN-PE, AMPLIFY, HOKUSAI-VTE, RE-COVER, RE-COVER II, REMEDY.
Riva, N (2)	RE-NOVATE, RE-MODEL, RE-MOBILIZE, RE-NOVATE II, Mirdamadi et al, APROPOS, ADVANCE-1, ADVANCE-2, ADVANCE-3, Raskob et al, STARS J-2, STARS E-3, STARS J-4, STARS J-5, Fuji et al, ODIXa-KNEE, ODIXa-OD-HIP, ODIXa-HIP 2006, ODIXa-HIP 2007, RECORD 1, RECORD2, RECORD 3, RECORD 4, NCT 01205932, NCT 01206972.
Cohen, A T (3)	AMPLIFY, RE-COVER, RE-COVER II, EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, Hokusai-VTE.
Skaistis, J** (1)	ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48, J-ROCKET AF, RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE-J, Chung, Weitz, Yamasita, NCT01136408.
Hicks, T (4)	ARISTOTLE, ROCKET AF, ENGAGE Edoxaban 30, ENGAGE Edoxaban 60, J-ROCKET AF, RE-LY D110, RE-LY D150.
Providencia, R (5)	SPORTIF III, SPORTIF V, RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, J-ROCKET AF, ENGAGE AF-TIMI 48

**Apéndice 1. Listado de los ensayos clínicos incluidos en cada uno de los meta-análisis seleccionados en el estudio.**