

Anticoagulantes orales en fibrilación auricular de novo en el posoperatorio de cirugía cardíaca: revisión sistemática de la literatura y metaanálisis

Oral anticoagulants in de novo atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review of the literature and meta-analysis

Esther M. Campo-Bautista¹, Cristhian Rubio-Ramos², Leonardo A. Gómez-Cortés², Paola Cruz-Tapias¹ y David R. Rodríguez-Lima^{3*}

¹Grupo de Cardiología Clínica, Fundación Cardioinfantil-La Cardio; ²Critical and Intensive Care Medicine, Hospital Universitario Mayor-Méderi;

³Grupo de Investigación Clínica, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción: La fibrilación auricular posoperatoria en el contexto de cirugía cardíaca es una complicación frecuente y genera un incremento del riesgo de embolia sistémica; la estrategia de anticoagulación en pacientes con duración de la arritmia por más de 48 horas no es clara. **Objetivo:** Evaluar los resultados del tratamiento con anticoagulantes orales directos versus warfarina, en términos de eventos isquémicos, sangrados, mortalidad y costos en esta población. **Método:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura, así como un metaanálisis de los estudios que compararon estos tratamientos. La graduación de la calidad de la evidencia se realizó con el sistema GRADE. La medida del efecto fue calculada mediante razón de disparidad (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95% utilizando un modelo de efectos aleatorios. **Resultados:** Se identificaron 752 estudios, 5 de los cuales dos ensayos clínicos aleatorizados y tres estudios observacionales cumplieron los criterios de inclusión. Se encontró una disminución de eventos isquémicos en pacientes que recibieron anticoagulantes orales directos comparado con warfarina (OR: 0.59; IC 95%: 0.36-0.97; $p = 0.045$). No se hallaron diferencias en desenlaces de mortalidad, sangrado y costos. **Conclusiones:** Los resultados sugieren que existe un beneficio de los anticoagulantes orales directos en la disminución de eventos isquémicos en pacientes con fibrilación auricular posoperatoria. Se deben realizar ensayos clínicos aleatorizados para definir la selección del tratamiento.

Palabras clave: Cirugía cardíaca. Anticoagulantes. Fibrilación auricular.

Abstract

Introduction: Postoperative atrial fibrillation (POAF) after cardiac surgery is a frequent complication associated with higher risk of thromboembolism. The best anticoagulation strategy in patients with postoperative atrial fibrillation of more than 48 hours is still uncertain. **Objective:** Evaluate the results of treatment with direct oral anticoagulants and warfarin in postoperative atrial fibrillation patients in terms of ischemic events, bleeding, mortality, and cost-effectiveness in this population. **Method:** A systematic review of the literature and meta-analysis were conducted including information from studies comparing these treatments. The GRADE system was used for grading the quality of evidence. Effect summary odds ratios (OR) and

*Correspondencia:

Esther M. Campo Bautista
E-mail: esthercampob@hotmail.com,
ecampo@lacardio.org

Fecha de recepción: 14-09-2022
Fecha de aceptación: 01-02-2023
DOI: 10.24875/RCCAR.22000071

Disponible en internet: 06-09-2023
Rev Colomb Cardiol. 2023;30(4):158-170
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

95% confidence intervals (CI) were obtained by means of the random effect model. **Results:** From 752 studies, 3 randomized clinical trials and 2 observational studies were included. Our data revealed a decrease of ischemic events in patients receiving direct oral anticoagulants as compared with warfarin (OR: 0.59; CI 95%: 0.36-0.97; $p = 0.045$). There were not statistical differences in mortality, bleeding and cost-effectiveness. **Conclusions:** Our findings suggest that direct oral anticoagulants might decrease the risk of ischemic events in postoperative atrial fibrillation patients. However, further randomized clinical trials are needed to define the choice of optimal treatment.

Keywords: Cardiac surgery. Anticoagulants. Atrial fibrillation.

Introducción

La fibrilación auricular posoperatoria *de novo* es la complicación más común después de cirugía cardíaca, con una incidencia entre el 20 al 40%^{1,2} y un pico de aparición entre el segundo y cuarto días del posoperatorio³. Históricamente, la fibrilación auricular posoperatoria se ha considerado como una enfermedad benigna que la mayoría de veces se autolimita y revierte a ritmo sinusal previo al egreso hospitalario. Sin embargo, se ha demostrado que su impacto en los resultados clínicos es significativo y se asocia con aumento en la estancia hospitalaria, eventos tromboticos y mortalidad³. Este aumento en el riesgo de morir y de eventos isquémicos persiste más allá de diez años^{2,4}. Un metaanálisis demostró que pacientes con fibrilación auricular posoperatoria tienen un 62% más probabilidad de presentar un evento cerebrovascular isquémico (ECV) que aquellos que sin esta, con una tasa de incidencia anual de 2.4 vs. 0.4%, respectivamente. En este mismo trabajo, la mortalidad también fue superior en el grupo de pacientes con fibrilación auricular posoperatoria (HR 1.37; IC 95%: 1.07-1.77)⁵. Además, los pacientes con esta enfermedad tienen cinco veces más riesgo de desarrollar fibrilación auricular (FA) a largo plazo⁶. A pesar de los desenlaces clínicos desfavorables, la evidencia sobre el uso de anticoagulantes orales en esta población no es concluyente. Datos de estudios observacionales sugieren que después de una revascularización miocárdica quirúrgica los episodios de FA tienen significativamente menos riesgo de eventos tromboembólicos que en pacientes no quirúrgicos; estos hallazgos indican que la fibrilación auricular posoperatoria *de novo* no es igual a un primer episodio de FA no POP^{7,8}.

En pacientes con FA no POP con riesgo de ECV, que sean elegibles para uso de anticoagulantes orales, se prefieren los anticoagulantes orales directos sobre la warfarina, excepto en pacientes con válvulas mecánicas o estenosis mitral moderada a grave reumática. Esta recomendación se basa en los mejores resultados de eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales

directos y en los beneficios de su farmacocinética, que permite lograr niveles terapéuticos más rápido, no requieren monitorización de niveles séricos y tienen una vida media más corta y menos interacciones farmacológicas que la warfarina^{9,10}; sin embargo, es incierto si estos beneficios se mantienen en pacientes con fibrilación auricular posoperatoria *de novo*.

La Asociación Americana de Cirugía de Tórax recomienda en sus últimas guías del año 2014, iniciar anticoagulantes a todos los pacientes en posoperatorio de cirugía cardíaca que presentan FA por más de 48 horas. Por el año de publicación de las guías solo recomiendan usar antagonistas de la vitamina K (AVK)¹¹.

La guía Europea de Cardiología para el manejo de FA otorga una recomendación IIB con nivel de evidencia B, para el uso de anticoagulantes orales a largo plazo en pacientes con fibrilación auricular posoperatoria *de novo*, considerando el riesgo individual para ECV (puntaje CHADS2 o CHA2DS2 VASc) y las preferencias de cada paciente¹⁰.

Una revisión sistemática reciente con pocos estudios y muy baja certeza en la evidencia mostró que el uso de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular posoperatoria tenía menor riesgo de eventos isquémicos y aumento en eventos de sangrado¹².

Si se opta por el uso de anticoagulantes orales en el escenario de la fibrilación auricular posoperatoria, el médico se ve enfrentado a escoger entre warfarina (AVK) o un anticoagulante oral directo. Las implicaciones clínicas de esta decisión en esta población se desconocen. Por lo anterior, el presente estudio expone una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar cuál de las dos intervenciones tiene mejor perfil de eficacia y seguridad.

Método

El protocolo de este estudio ha sido registrado en PROSPERO (ID: CRD42022328056), en concordancia con los requerimientos solicitados y se reportó bajo la metodología PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis).

Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos electrónicas PubMed, Web of Science y Scopus hasta abril de 2022. La estrategia de búsqueda incluyó los términos: “Cardiac Surgical Procedures” AND “Anticoagulants” AND “Atrial Fibrillation” AND (clinical study [Filter] OR clinical trial [Filter] OR controlled clinical trial [Filter] OR randomized controlled trial [Filter]).

Los títulos y resúmenes fueron valorados de manera independiente y en duplicado usando la herramienta Rayyan¹³ y los estudios relevantes se recuperaron en texto completo. Los estudios elegibles compararon desenlaces clínicos en pacientes con fibrilación auricular posoperatoria *de novo* que se anticoagularon con un anticoagulante oral directo (apixabán, rivaroxabán, dabigatrán o edoxabán) vs. warfarina, y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: 1) pacientes en posoperatorio de cirugía cardíaca que presentaron FA no diagnosticada previo a la cirugía o “*de novo*”, 2) estudios en los que se consideró la intervención con anticoagulantes orales directos y el comparador fuera warfarina, 3) estudios cuyos desenlaces fueran mortalidad, eventos isquémicos, eventos de sangrado, estancia hospitalaria y costos. Se excluyeron estudios de pacientes con FA diagnosticada previo al procedimiento quirúrgico y estudios que no realizaran una comparación directa entre pacientes anticoagulados con warfarina vs. anticoagulantes orales directos. Para la discusión se tuvieron en cuenta los artículos de revisión considerados relevantes.

Los datos fueron extraídos de manera independiente y por duplicado por dos investigadores (DR y EC), a través de formularios estándar. Las discrepancias se resolvieron mediante la discusión de ambos investigadores (DR y EC).

Para cada uno de los estudios se recolectó la siguiente información: autor, año de publicación, diseño, tamaño de la muestra, características basales de los pacientes, tasas de uso de warfarina y anticoagulantes orales directos. Además, se incluyó información como tasa de mortalidad temprana, intrahospitalaria, a 30 y 90 días, y tasa global de eventos isquémicos y de sangrado. Adicionalmente, se registró el costo de atención en cada grupo cuando estuvo disponible.

Para realizar el metaanálisis se utilizó el programa R estudio versión 4.1. Se usó un modelo de efectos aleatorios para calcular los resultados agrupados y la razón de disparidad (OR) con el fin de resumir la asociación de los desenlaces categóricos. Para calcular el peso de cada estudio en los desenlaces binarios se empleó el método de Mantel-Haenszel. Los desenlaces continuos se presentaron a través de la diferencia de

medias. Para estimar la diferencia de medias agrupada se usó el método de Hedges. La heterogeneidad fue evaluada con el test de χ^2 , con una $p > 0.1$ que indicaba concordancia entre los estudios. También se incluyó el test de Higgings (I^2), con una variabilidad significativa en el tamaño del efecto no explicada por el error de muestreo dada por valores mayores al 50%¹⁴. Se realizó un análisis de sensibilidad para los desenlaces que incluían más de cuatro estudios.

Debido a la escasa evidencia en el tema de estudio, se incluyeron estudios observacionales y ensayos clínicos. Para la evaluación del riesgo de sesgos de estudios observacionales se usó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS)¹⁵ y para los ensayos clínicos la herramienta ROBINS 2 de Cochrane¹⁶. Cada estudio fue evaluado por dos investigadores (DR y CR) de manera independiente y, ante discrepancia en la valoración del sesgo, se realizó una discusión entre los investigadores con miras a establecer consenso.

Si se incluían al menos cinco estudios en la evaluación del desenlace, la presencia de sesgo de publicación se examinó mediante el gráfico en embudo o *funnel plot* y la regresión lineal de Egger.

Para cada desenlace evaluado se utilizó la estrategia GRADE para calificar la certeza de la evidencia y se realizó la tabla de desenlace con la herramienta GRADE PRO (<https://www.grade.pro>).

Resultados

Se identificaron 752 estudios a partir de la búsqueda electrónica. De éstos, se excluyeron 742 debido a que los artículos no cumplían los criterios de inclusión. Se examinaron los 10 artículos elegidos en texto completo para evaluar su elegibilidad y se descartaron 5 por no incluir una comparación directa entre anticoagulantes orales directos y warfarina; finalmente, se seleccionaron cinco estudios¹⁷⁻²¹. El diagrama de flujo con el proceso de tamizaje y selección de los estudios se muestra en la [figura 1](#). La [tabla 1](#), por su parte, resume las principales características y los hallazgos de los estudios incluidos en el análisis.

De los 5 estudios que cumplieron criterios de inclusión, 3 fueron observacionales¹⁷⁻¹⁹ y 2 fueron ensayos clínicos aleatorizados^{20,21}. El riesgo de sesgo en los estudios observacionales se evaluó con la escala NOS, con un puntaje promedio NOS de 6.0, que indica un riesgo de sesgo alto para 2 de los estudios^{17,19} y un riesgo de sesgo bajo para un estudio¹⁸ ([Tabla 2](#)). Por otro lado, el riesgo de sesgo en los dos ensayos clínicos aleatorizados se evaluó por medio de la herramienta

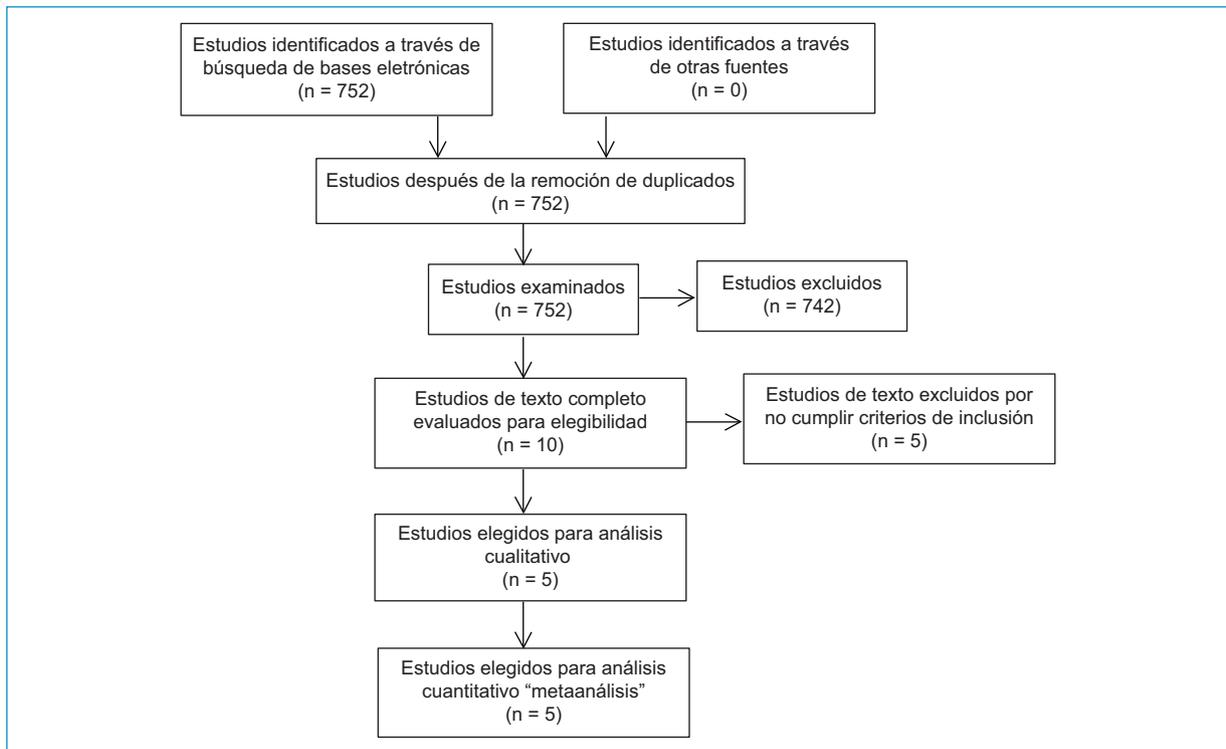


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de los estudios.

ROBINS 2 de Cochrane y se encontró un riesgo de sesgo alto para los dos ensayos^{20,21} (Fig. 2).

Dos estudios evaluaron la mortalidad. Nauffal¹⁹, en una cohorte retrospectiva, no encontró diferencias en la mortalidad a 90 días en pacientes con fibrilación auricular posoperatoria que usaron anticoagulantes orales directos vs. warfarina. Estos hallazgos fueron similares a los de Rodrigues-Durães²¹ en un pequeño estudio piloto que evaluó mortalidad a 30 días. El presente metaanálisis incluyó 9.784 pacientes con fibrilación auricular posoperatoria que recibieron tratamiento con anticoagulantes orales directos y 16.765 pacientes que recibieron warfarina y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos evaluados. La figura 3 muestra el desenlace agrupado con un OR de 1.28 (IC 95%: 0.24-6.87; $p = 0.317$), con heterogeneidad estadística baja ($I^2 = 0\%$; $p = 0.33$).

Tres estudios incluidos en el análisis evaluaron eventos isquémicos^{18,19,21}. En total se analizaron 10.124 pacientes con fibrilación auricular posoperatoria que recibieron tratamiento con anticoagulantes orales directos y 17.457 pacientes que recibieron warfarina. Nuestros resultados muestran una disminución significativa de eventos isquémicos en pacientes con fibrilación auricular posoperatoria que recibieron

anticoagulantes orales directos respecto al grupo que recibió warfarina. Se encontró un OR agrupado de 0.59 (IC 95%: 0.36-0.97; $p = 0.045$), con una heterogeneidad estadística baja ($I^2 = 0\%$; $p = 0.54$) (Fig. 3).

Los 5 estudios incluidos en el análisis¹⁷⁻²¹ evaluaron la presencia de sangrado. En general, el análisis incluyó un total de 10.179 pacientes con fibrilación auricular posoperatoria que recibieron tratamiento con anticoagulantes orales directos y 17.530 pacientes que recibieron warfarina. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos evaluados para presencia de sangrado con un OR agrupado de 0.79 (IC 95%: 0.31-2.01; $p = 0.526$) y heterogeneidad moderada ($I^2 = 52\%$; $p = 0.08$) (Fig. 3). Notablemente, al realizar el análisis de sensibilidad y excluir el estudio de Chapin²⁰ (Fig. 4), se evidenció un efecto asociado con la disminución del riesgo de sangrado en el grupo de pacientes que recibieron anticoagulantes orales directos respecto al grupo de warfarina (OR: 0.64; IC 95%: 0.45-0.90; $p < 0.05$), con una heterogeneidad baja ($I^2 = 0\%$; $p < 0.05$) (Fig. 3).

Así mismo, se realizó un análisis de sesgo de publicación para este desenlace. La figura 5 muestra el gráfico en embudo con una aparente distribución asimétrica. Debido a que el resultado fue dicotómico, se

Tabla 1. Revisión de la literatura sobre el uso de uso de anticoagulantes en fibrilación auricular *de novo* en el posoperatorio de cirugía cardíaca

Autor	Población	Tipo de estudio	Descripción	Desenlace principal	ACOD vs. warfarina
Anderson ¹⁷ (2015)	Fibrilación auricular posoperatoria después de CABG	Revisión retrospectiva, centro único	Estudio realizado en enero de 2013 a marzo de 2015	Días de estancia, uso de hemoderivados, sangrados mayores (necesidad de reoperación o uso de soporte transfusional) y costo de terapia	Días de estancia: 6.6 vs. 7.3
			Pacientes llevados a CABG (n = 598)		Uso de hemoderivados: 1.7 vs. 1.5
			Pacientes que desarrollaron fibrilación auricular posoperatoria (n = 167)		Sangrados mayores: 0 de 27 vs. 2 de 45
			Pacientes que recibieron ACO (n = 72): de ellos anticoagulantes orales directos (n = 27) y warfarina (n = 45)		Costos: \$377.92 (DE = 0.15) vs. \$857.41 (DE = 295.08)
Mannacio ¹⁸ (2021)	Fibrilación auricular posoperatoria después de CVAB	Estudio de cohorte, restrospectivo, multicéntrico	Estudio realizado en julio de 2013 a diciembre de 2019	Eventos embólicos/isquémicos (ACV isquémico, AIT, embolia sistémica, trombosis intracardiaca), sangrados mayores (intracerebral, gastrointestinal mayor o sangrado urinario)	Eventos embólicos/isquémicos: 13.5% (46 de 340) a 3.4 ± 1.5 años después CVAB vs. 22.7% (157 de 692) a 3.1 ± 1.2 años (HR: 0.5; IC 95%: 0.37-0.75; p < 0.001)
			Pacientes llevados a CVAB (n = 5.067)		
			Pacientes que desarrollaron fibrilación auricular posoperatoria (n = 1.032)		
			Pacientes que recibieron anticoagulantes orales directos (n = 340) y warfarina (n = 692)		
			Ningún paciente fue formulado con anticoagulantes orales directos hasta 4 meses de POP		
Chapin ²⁰ (2020)	Fibrilación auricular posoperatoria después de CABG aislada	Estudio piloto, aleatorizado, prospectivo	Estudio realizado: 2016 a 2019	Mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días, eventos embólicos (ACV isquémico, eventos tromboembólicos), sangrados mayores (reoperaciones, necesidad de toracentesis, transfusión de hemoderivados intrahospitalario y pos egreso, hemorragia intracerebral, epistaxis con necesidad de intervención, hemorragia gastrointestinal con necesidad de	Mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días: 0 de 28 vs. 0 de 28
			Pacientes llevados a CABG que desarrollaron fibrilación auricular posoperatoria asignados a apixabán (n = 28) y warfarina (n = 28)		Eventos isquémicos: 0 de 28 vs. 0 de 28
			El estudio no tuvo poder para establecer diferencias en eficacia (mortalidad, eventos embólicos) o seguridad (eventos de sangrados) pero sí para análisis de costo		Sangrados mayores: 15 de 28 vs. 8 de 28
					Costos totales: 522.50 ± 91.40 vs. 778.22 ± 348.80 (p = 0.003)
				endoscopia), costos totales (atención intra y extrahospitalaria: anticoagulantes, exámenes de laboratorio, terapia puente)	

(Continúa)

Tabla 1. Revisión de la literatura sobre el uso de uso de anticoagulantes en fibrilación auricular *de novo* en el posoperatorio de cirugía cardíaca (*continuación*)

Autor	Población	Tipo de estudio	Descripción	Desenlace principal	ACOD vs. warfarina
Nauffal ¹⁹ (2021)	Fibrilación auricular posoperatoria después de CABG y cirugía valvular con prótesis no mecánicas	Análisis retrospectivo de desenlaces posoperatorios a 30 días	Estudio realizado: julio 2017 a diciembre de 2018	Rehospitalización por sangrado mayor (admisión al hospital, transfusión de hemoderivados o reintervención quirúrgica), ACV isquémico o AIT y todas las causas de mortalidad a 30 días. Desenlaces secundarios: estancia hospitalaria.	Rehospitalización por sangrado: 36 de 9.769 (0.37%) vs. 83 de 16.753 (0.50%) (OR: 0.76; IC 95%: 0.49-1.18; p = 0.22)
			Pacientes llevados a cirugía cardíaca (n = 113.938)		ACV isquémico o AIT 22 de 9.769 (0.23%) vs. 51 de 16.753 (0.30%) (OR = 0.94; IC 95%: 0.53-1.67; p = 0.84)
			Pacientes que recibieron ACO (n = 47.025) y se analizaron 26.522 después de criterios de exclusión (pacientes con eventos isquémicos o de sangrado intrahospitalarios)		Mortalidad a 30 días 96 de 9.769 (0.98%) vs. 128 de 16.753 (0.76%) (OR: 1.08; IC 95%: 0.80-1.45; p = 0.64)
			Anticoagulantes orales directos (n = 9.769) vs. warfarina (n = 16.753)		Días de estancia hospitalaria (OR: -0.47; IC 95%: -0.62 a -0.33; p < 0.001)
Rodrigues-Durães ²¹ (2016)	Fibrilación auricular posoperatoria después de CVAB y CVMB tres meses previo a ingresar al estudio	Estudio piloto, aleatorizado, prospectivo, abierto	Pacientes llevados a CVAB y CVMB, en quienes se descartó con ECO TE trombos intracavitarios y trombosis valvular, asignados a dabigatrán (n = 15) y warfarina (n = 12). Se evaluaron desenlaces a 90 días	A 90 días, presencia de nuevo trombo intracardíaco por ECO TE. Desenlaces secundarios: incidencia de ACV isquémico o embolia sistémica, AIT, sangrados mayores y menores y mortalidad	Trombos intracardíacos: 0 vs. 1 de 12 (8.3%) (RR = 1.1; IC 95%: 0.9-1.3; p = 0.43)
					ACV isquémico o embolia sistémica: 0 vs. 1 de 12 (8.3%) (RR = 1.1; IC 95%: 0.9-1.3; p = 0.44)
					AIT 1 de 15 (6.7%) vs. 0 (RR = 0.9; IC 95%: 0.8-1.0; p = 0.55)
					Sangrados 1 de 15 (6.7%) vs. 2 de 12 (16.7%) (RR: 2.8; IC 95%: 0.2-35; p = 0.41)
					Muerte 0 vs. 1 de 12 (8.3%) (RR = 1.1; IC 95%: 0.9-1.3; p = 0.44)

ACO: anticoagulantes orales; AIT: accidente isquémico transitorio; ACV: accidente cerebrovascular; CABG: cirugía de revascularización miocárdica aislada; CVAB: cambio valvular aórtico bioprotésico; CVMB: cambio valvular mitral biológico; ECO TE: ecocardiograma transesofágico; FA: fibrilación auricular; IC: intervalo de confianza; OR: razón de disparidad; POP: posoperatorio.

realizó el test de Peters²² para valorar la asimetría del gráfico en embudo y se halló un intercepto de -0.44 con un valor p = 0.45 (no es significativamente diferente de cero t = 0.87) y sin evidencia de asimetría. Esta disparidad puede estar dada por el bajo número de estudios incluidos (< 10) en el análisis²³.

Por otro lado, solo 2 estudios evaluaron costos^{17,20}. Nuestros resultados tienen una tendencia a la disminución de costos en el grupo de pacientes tratados con anticoagulantes orales directos vs. warfarina. Sin embargo, la heterogeneidad entre los grupos fue alta ($I^2 = 87\%$; p = 0.006) y la medida de efecto grupada

Tabla 2. Estudios observacionales evaluados con la escala de Newcastle-Ottawa

	Estudio	Selección	Comparabilidad	Resultado-Exposición	Puntaje
1	Mannacio (2021)	***	*	***	Bajo riesgo (7)
2	Nauffal (2021)	***	*	**	Alto riesgo (6)
3	Anderson (2015)	***	-	**	Alto riesgo (5)

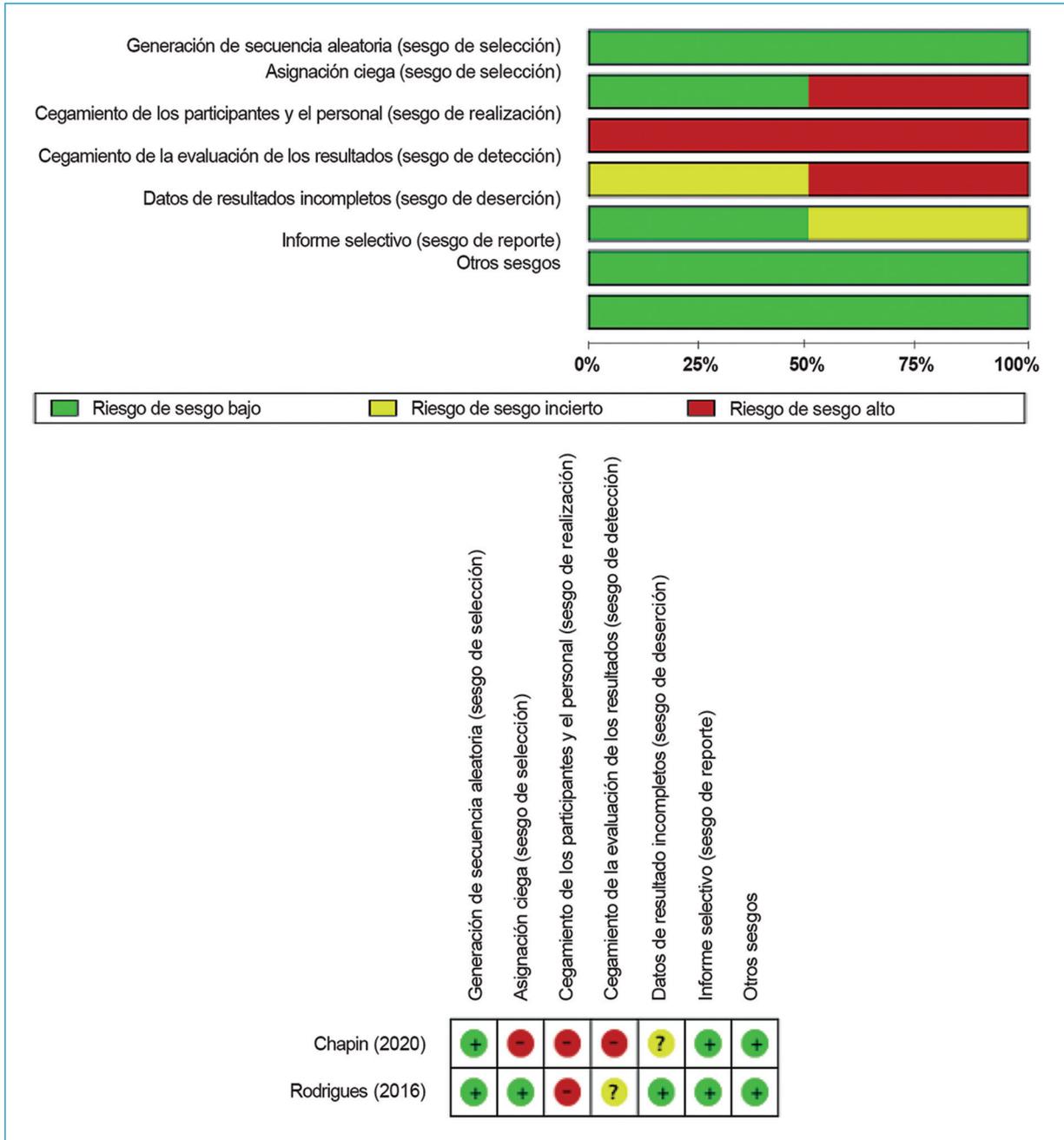


Figura 2. Riesgo de sesgos en los ensayos clínicos.

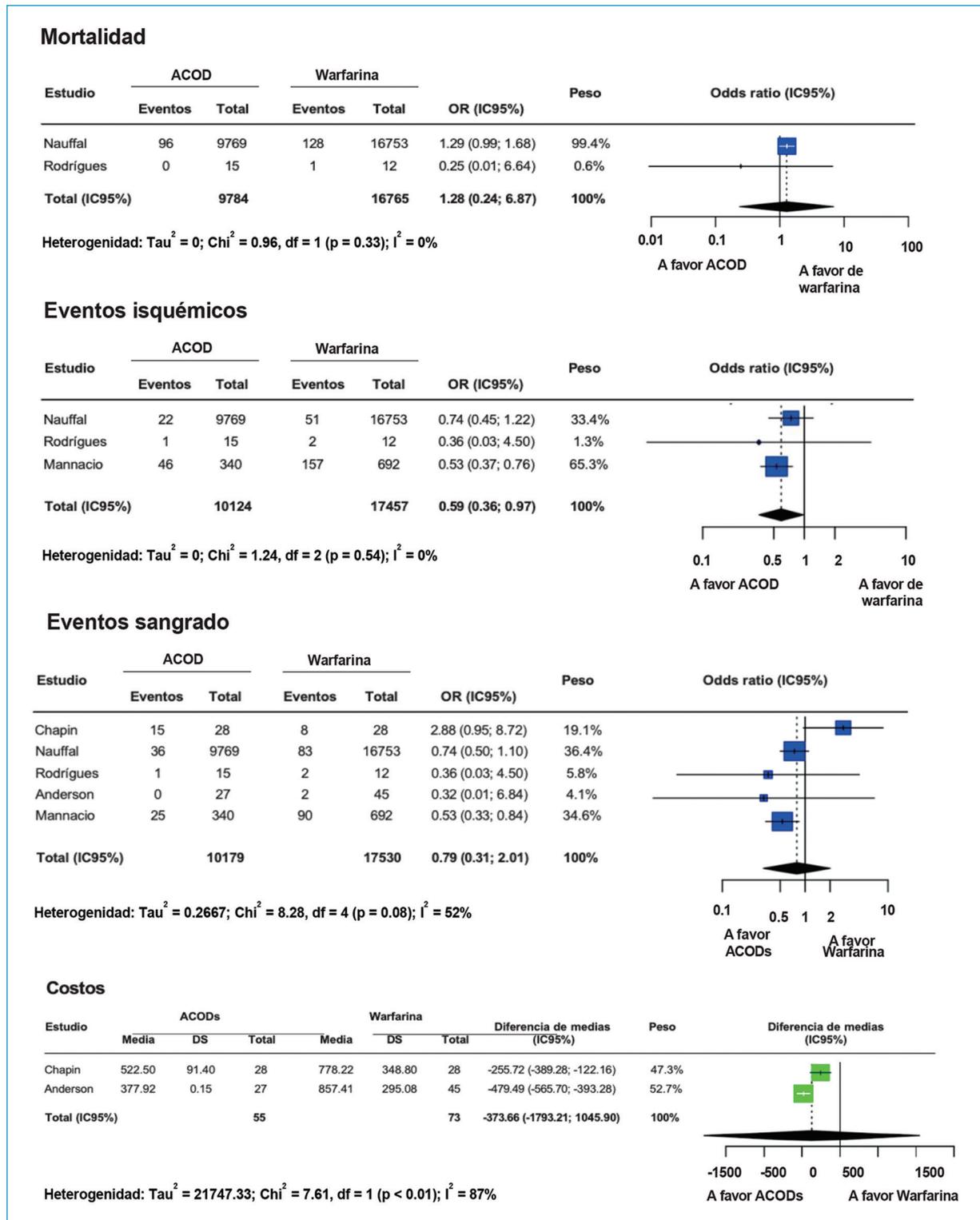


Figura 3. Resultados del metaanálisis para los desenlaces evaluados.

no es significativa, con una diferencia de medias de -373.66 dólares por paciente atendido en este grupo (IC95%: -1793 a 1045; $p = 0.185$) (Fig. 3).

La certeza de la evidencia se evaluó mediante las recomendaciones GRADE; se destaca que es muy baja para todos los desenlaces analizados (Tabla 3).

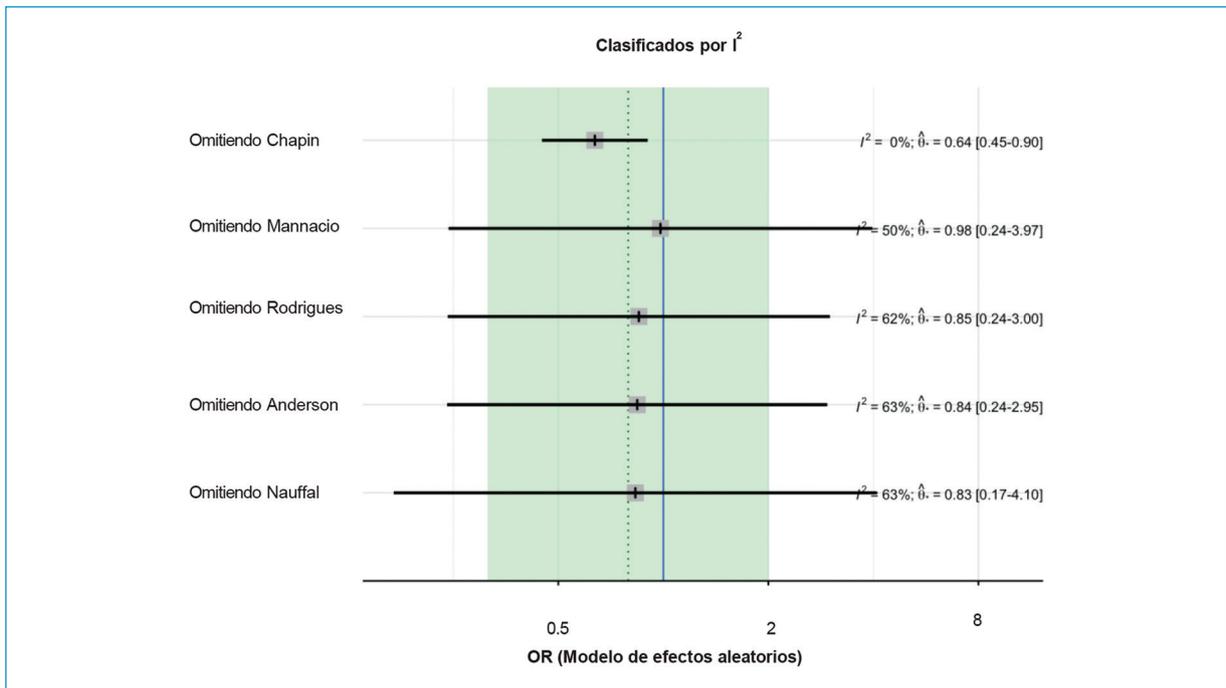


Figura 4. Análisis de sensibilidad para el desenlace de eventos de sangrado.

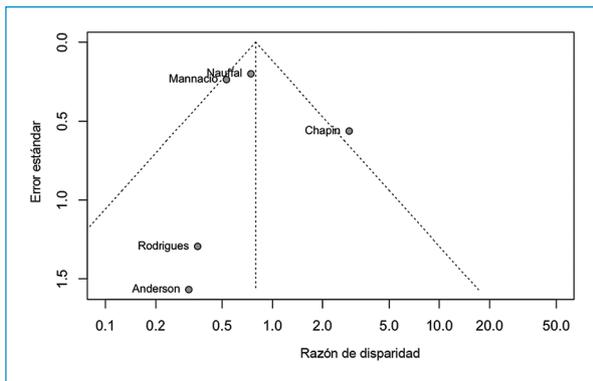


Figura 5. Gráfico de embudo para el metaanálisis de eventos de sangrado.

Discusión

En nuestro conocimiento, este metaanálisis es el primero que evalúa los resultados en pacientes con fibrilación auricular posoperatoria *de novo* que recibieron tratamiento con anticoagulantes orales directos comparados con aquellos que recibieron warfarina. Otras revisiones sistemáticas similares han estudiado estos desenlaces, pero incluyeron todos los tipos de anticoagulantes (parenterales y orales)²⁴, otro estudio incluyó pacientes con antecedente de FA antes de

cirugía cardíaca²⁵ y otro incluyó la comparación contra el no uso de anticoagulantes²⁶. Se hallaron 5 estudios que cumplieron los criterios de inclusión y compararon desenlaces entre los dos grupos de tratamiento en términos de mortalidad, eventos isquémicos, sangrado y costos, para un total de 27.709 pacientes analizados.

En los estudios retrospectivos incluidos en esta investigación, los anticoagulantes orales directos tuvieron una tasa más baja de uso respecto a la warfarina (37 vs. 63%)¹⁷⁻¹⁹. Así mismo, la encuesta de la Sociedad Europea del Ritmo Cardíaco publicada en 2016 mostró que hasta el 25% de 16 centros encuestados en 14 países de Europa no utilizan los anticoagulantes orales directos para el tratamiento de la fibrilación auricular posoperatoria²⁷. Cabe resaltar que estas tasas fueron mucho menores, como lo mostró Beller²⁸, en un estudio realizado entre 2011 y 2018, con un porcentaje inicial de uso de 10.3 hasta 35.4%.

De los estudios analizados, sólo uno mostró datos completos para valorar la estancia hospitalaria¹⁹ lo que limitó que esta variable fuera analizada; sin embargo, fue el estudio con mayor número de pacientes y mostró un menor número de días de estancia en pacientes del grupo de anticoagulantes orales directos. Esto puede explicarse por la rapidez con la que se alcanzan niveles terapéuticos del medicamento y que no

Tabla 3. Evaluación de la evidencia mediante el sistema GRADE

No. de estudios	Evaluación de certeza							No. de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de estudio	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ACOD	Warfarina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)			
2	Estudios observacionales	Serio*	No es serio	No es serio	Serio [†]	Ninguno	96/9784 (1.0%)	129/16765 (0.8%)	OR 1.28 (0.24-6.87)	2 más por 1000 (de 6 menos a 43 más)	Muy baja	Crítico	
		Mortalidad											
3	Estudios observacionales	Serio*	No es serio	Serio [†]	Serio [†]	Ninguno	69/10124 (0.7%)	210/17457 (1.2%)	OR 0.59 (0.36-0.97)	5 menos por 1000 (de 8 menos a 0 menos)	Muy baja	Crítico	
		Eventos isquémicos											
5	Estudios observacionales	Serio*	Serio [†]	No es serio	Serio [†]	Ninguno	77/10179 (0.8%)	185/17530 (1.1%)	OR 0.79 (0.31-2.01)	2 menos por 1000 (de 7 menos a 10 más)	Muy baja	Crítico	
		Sangrado											
2	Estudios observacionales	Serio*	Serio [§]	No es serio	Serio [†]	Ninguno	Solo 2 trabajos evaluaron costos, con resultados concordantes en cuanto a disminución de costos en el grupo de pacientes tratados con anticoagulantes orales directos vs. warfarina. Sin embargo, la heterogeneidad entre los grupos fue muy alta con un 12 de 87% y la medida del efecto agrupada no significativa con una diferencia de medias de -373 USD por paciente atendido en este grupo (IC 95%: -1793 a 1045)					Muy baja	Importante
		Costos											

*Alto riesgo por NO.

†Intervalo de confianza amplio.

‡ de 52%.

§ de 87%.

IC: intervalo de confianza; OR: razón de disparidad.

requieren titulación, uso de terapia puente o medición de niveles séricos, lo que facilita un egreso más temprano.

Dos estudios compararon costos^{17,20} y sus hallazgos fueron consistentes en mostrar valores más bajos para los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos; si bien es cierto que el costo de los anticoagulantes orales directos supera el de la warfarina, cuando se incluyen gastos como la medición del INR (razón normalizada internacional), la terapia puente y la atención intrahospitalaria y extrahospitalaria asociada al uso de los anticoagulantes, la warfarina aumenta los gastos del tratamiento. El promedio de días para lograr un INR terapéutico después de iniciar la warfarina es de cinco a seis días^{29,30}.

Chapin²⁰ evaluó la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días, sin ninguna mortalidad, Nauffal¹⁹ a los 30 días y Rodrigues-Durães²¹ a los 90 días. Al evaluar el desenlace de mortalidad en el metaanálisis, no se encontraron diferencias entre los grupos de anticoagulantes orales directos y warfarina. Aunque en un metaanálisis, que incluyó los estudios pivotales de los anticoagulantes orales directos contra warfarina, se mostraron menores tasas de mortalidad por todas las causas a favor de los anticoagulantes orales directos, la mayoría de estos estudios no tuvieron poder estadístico para establecer diferencias en resultados secundarios y en subgrupos, y sólo se evidenciaron menores tasas de mortalidad con el uso de apixabán y bajas dosis de edoxabán⁹. Por su parte, la fibrilación auricular posoperatoria por sí sola aumenta la tasa de mortalidad en los pacientes que la desarrollan³¹ y el tratamiento con anticoagulantes orales mostró disminuir todas las causas de mortalidad en estos pacientes cuando se les hizo seguimiento a 5 años aproximadamente, según datos reportados en un metaanálisis de Frago-Marquês²⁶.

Los 5 estudios incluidos en el análisis evaluaron el desenlace de sangrado¹⁷⁻²¹; sin embargo, este desenlace fue valorado de diferentes maneras, que se pueden resumir como la necesidad de reoperación o intervención (toracentesis, cauterización, estudio endoscópico) y necesidad de uso de hemoderivados, así como sangrado en órganos vitales, como sistemas nervioso central, gastrointestinal y urinario. Un solo estudio combinó los sangrados mayores y menores. Al respecto, no se evidenciaron diferencias entre los dos brazos de tratamiento en nuestro análisis. En contraste con estos resultados, un estudio retrospectivo de 246 pacientes en el que se evaluaron específicamente las tasas de derrames pleurales y pericárdicos que

requirieron intervención en pacientes con uso de anticoagulantes orales directos en el periodo posoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica, mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.014$) entre los pacientes del grupo de anticoagulantes orales directos (26.6%) vs. los del grupo de warfarina (13.2%)³²; no se incluyó en nuestro metaanálisis ya que no evaluó ningún otro desenlace. Hallazgos similares fueron reportados por la Sociedad Europea del Ritmo Cardíaco en su encuesta, en la cual una tercera parte de los centros participantes reportó más percepción del riesgo de sangrado pericárdico mayor, que requirió intervención en pacientes tratados con anticoagulantes orales directos comparado con antagonistas de la vitamina K²⁷.

Finalmente, al evaluar el efecto agrupado de eventos isquémicos se encontró un beneficio significativo a favor del uso de anticoagulantes orales directos. Los tres estudios incluidos concuerdan en mostrar una tendencia hacia menores eventos isquémicos en el grupo de anticoagulantes orales directos^{18,19,21}.

El estudio de Mannacio¹⁸ fue el que más peso estadístico presentó a favor de la disminución de eventos isquémicos. Este trabajo comparó los dos grupos de tratamiento (anticoagulantes orales directos vs. warfarina) en el escenario de fibrilación auricular posoperatoria de cirugía de cambio valvular aórtico con bioprótesis (CVAB) y tiene algunas particularidades: ningún paciente llevado a CVAB recibió anticoagulantes orales directos en los primeros 4 meses de su intervención. Esta indicación se cumplió siguiendo las recomendaciones de las Guías de Enfermedad Valvular³³ y el seguimiento para la evaluación de desenlaces fue mayor: 7 años comparado con los otros estudios de 30 a 90 días de posoperatorio.

Otro estudio que se ha acercado a este escenario comparó los anticoagulantes orales directos en pacientes con FA pero con enfermedad valvular estructural no llevados a cirugía y concluyó que los anticoagulantes orales directos disminuyen el riesgo de ACV y embolia sistémica, pero, no fueron superiores a warfarina, excepto en la reducción de sangrados mayores (con excepción del rivaroxabán que no cumplió esta última premisa)².

Una revisión sistemática de Wang mostró que pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos posterior a cirugía cardíaca, tienen un riesgo de eventos tromboembólicos similar entre anticoagulantes orales directos y warfarina sin importar la indicación de anticoagulación³⁴.

Por su parte, en un metaanálisis de los estudios pivotaes de los anticoagulantes orales directos en población no quirúrgica, se describió una disminución en las tasas de eventos embólicos (ECV y embolia sistémica), con un seguimiento de 2.3 a 3.5 años⁹, hallazgos que son similares a los encontrados en esta revisión.

Conclusiones

La certeza de la evidencia en relación con el uso de anticoagulantes orales directos vs. warfarina es muy baja para pacientes con fibrilación auricular posoperatoria *de novo*; sin embargo, los resultados concuerdan a favor de los anticoagulantes orales directos en relación con el beneficio de disminución de eventos isquémicos, sin diferencia en la mortalidad ni en los episodios de sangrado. Se deben realizar ensayos clínicos aleatorizados para aumentar la certeza de esta evidencia y de ser así, los anticoagulantes orales directos por su dosificación fija, seguridad, menor interacción farmacológica y no necesidad de medición seriada de INR, deben ser la elección en pacientes con fibrilación auricular posoperatoria *de novo*. El tiempo de inicio y la duración de la terapia también deben ser aclaradas en ensayos clínicos.

Limitaciones

Este metaanálisis tiene algunas limitaciones dada la escasa evidencia en relación con la pregunta desarrollada y la baja calidad de la evidencia. Se combinaron para el metaanálisis estudios observacionales y ensayos clínicos, lo que limita las conclusiones de estos resultados.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Filardo G, Damiano RJ, Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM, et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Heart*. 2018;104(12):985-92. DOI:10.1136/heart-2017-312150.
- Phan K, Ha HSK, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(6):817-24. DOI:10.1093/ejcts/ezu551.
- Lowres N, Mulcahy G, Jin K, Gallagher R, Neubeck L, Freedman B. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(3):504-11. DOI:10.1093/icvts/ivx348.
- Kaw R, Hernandez AV, Masood I, Gillinov AM, Saliba W, Blackstone EH. Short- and long-term mortality associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(5):1305-12. DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.10.040.
- Lin M-H, Kamel H, Singer DE, Wu Y-L, Lee M, Ovbiagele B. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality. *Stroke*. 2019;50(6):1364-71. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.023921.
- Lee S-H, Kang DR, Uhm J-S, Shim J, Sung J-H, Kim J-Y, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J*. 2014;167(4):593-600.e1. DOI:10.1016/j.ahj.2013.12.010.
- Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rørth R, Gundlund A, et al. Long-term Thromboembolic Risk in Patients With Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2018;3(5):417-24. DOI:10.1001/jamacardio.2018.0405.
- Jagadish PS, Kirolos I, Khare S, Rawal A, Lin V, Khouzam RN. Post-operative atrial fibrillation: should we anticoagulate? *Ann Transl Med*. 2019;7(17):407. DOI:10.21037/atm.2019.07.10.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9921):955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(3):e153-93. DOI:10.1016/j.jtcvs.2014.06.036.
- Neves IA, Magalhães A, Lima da Silva G, Almeida AG, Borges M, Costa J, et al. Anticoagulation therapy in patients with post-operative atrial fibrillation: Systematic review with meta-analysis. *Vascul Pharmacol*. 2022;142:106929. DOI:10.1016/j.vph.2021.106929.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. DOI:10.1186/s13643-016-0384-4.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence— inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294-302. DOI:10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. DOI:10.1136/bmj.d5928.
- Anderson E, Johnke K, Leedahl D, Glogoza M, Newman R, Dyke C. Novel oral anticoagulants vs warfarin for the management of postoperative atrial fibrillation: clinical outcomes and cost analysis. *Am J Surg*. 2015;210(6):1095-102; [discusión] 1102-3. DOI:10.1016/j.amjsurg.2015.07.005.
- Mannacio VA, Mannacio L, Antignano A, Mauro C, Mastroberto P, Musumeci F, et al. New oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation after early postoperative period in patients with bioprosthetic aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 2022;113(1):75-82. DOI:10.1016/j.athoracsur.2021.03.016.

19. Nauffal V, Trinquart L, Osho A, Sundt TM, Lubitz SA, Ellinor PT. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant vs warfarin for post cardiac surgery atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(5):1392-401. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.12.031.
20. Chapin TW, Leedahl DD, Brown AB, Pasek AM, Sand MG, Loy ML, et al. Comparison of anticoagulants for postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020;25(6):523-30. DOI:10.1177/1074248420929483.
21. Durães AR, de Souza Roriz P, de Almeida Nunes B, Albuquerque FP, de Bulhões FV, de Souza Fernandes AM, et al. Dabigatran versus warfarin after bioprosthesis valve replacement for the management of atrial fibrillation postoperatively: DAWA Pilot Study. *Drugs R D.* 2016;16(2):149-54. DOI:10.1007/s40268-016-0124-1.
22. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(6):676-80. DOI:10.1001/jama.295.6.676.
23. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4002. DOI:10.1136/bmj.d4002.
24. Yao RJR, Hawkins NM, Lavaie Y, Deyell MW, Andrade JG, Bashir J. Anticoagulation management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: A systematic review. *J Card Surg.* 2021;36(6):2081-94. DOI:10.1111/jocs.15396.
25. Manuel L, Fong LS, Ang ZH, Grant P. Comparison of novel oral anticoagulants versus warfarin for post-operative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Med Surg.* 2020;58:130-3. DOI:10.1016/j.amsu.2020.09.007.
26. Fragão-Marques M, Teixeira F, Mancio J, Seixas N, Rocha-Neves J, Falcão-Pires I, et al. Impact of oral anticoagulation therapy on postoperative atrial fibrillation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2021;19(1):89. DOI:10.1186/s12959-021-00342-2.
27. Vranckx P, Potpara T, Dagres N, Heidbuchel H. Non-vitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation after cardiac surgery: the results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace.* 2016;18(7):1113-6. DOI:10.1093/europace/euw208
28. Beller JP, Krebs ED, Hawkins RB, Mehaffey JH, Quader MA, Speir AM, et al. Non-vitamin K oral anticoagulant use after cardiac surgery is rapidly increasing. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(5):1222-31. DOI:10.1016/j.jtcvs.2019.09.064.
29. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med.* 1997;126(2):133-6. DOI:10.7326/0003-4819-126-2-199701150-00006.
30. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1633-52. DOI:10.1016/s0735-1097(03)00416-9.
31. Eikelboom R, Sanjanwala R, Le ML, Yamashita MH, Arora RC. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(2):544-54. DOI:10.1016/j.athoracsur.2020.05.104.
32. Yu P-J, Lin D, Catalano M, Cassiere H, Manetta F, Kohn N, et al. Impact of novel oral anticoagulants vs warfarin on effusions after coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2019;34(6):419-23. DOI:10.1111/jocs.14054.
33. Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(2):e183-e353. DOI:10.1016/j.jtcvs.2021.04.002.
34. Wang EHZ, Ye J, Turgeon R. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulant use early after cardiac surgery: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2021;55(12):1525-35. DOI:10.1177/10600280211006830.