

**ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR**

**Tema:**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Proyecto de investigación previo a la obtención del título de Médico General**

**Línea de investigación:**

VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL

**Autor:**

Rommel Andrés Medina Sánchez

**Director:**

Mg. Cinthia Katherine Galarza Galarza

**Ambato – Ecuador**

**Abril 2026**

## DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD

Yo: **ROMMEL ANDRÉS MEDINA SÁNCHEZ**, con cédula de ciudadanía **1805281514**, autor del trabajo de titulación intitulado: "EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA", previo a la obtención del título profesional de **MÉDICO GENERAL**, en la escuela de **SALUD Y BIENESTAR**.

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE Ambato, el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Ambato, abril 2026



Rommel Andrés Medina Sánchez

CC.1805281514

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
SEDE AMBATO  
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Tema:

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS  
EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR. UNA  
REVISIÓN SISTEMÁTICA

Línea de investigación:

VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL

Autor:

Rommel Andrés Medina Sánchez

Cinthia Katherine Galarza Galarza, Méd. Mg.  
CC. 1805115381

f. 

**CALIFICADOR**

Rodrigo André Aguirre Luna, Méd. Esp.

f. 

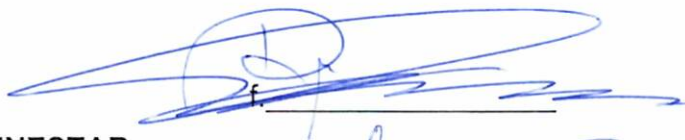
**CALIFICADOR**

Cristina Anahí Mantilla Pazmiño, Méd. Esp.

f. 

**CALIFICADOR**

Freddy Patricio Mayorga Valle, Dr. Esp.

f. 

**DIRECTOR ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR**

Diego Gonzalo Coca Chanalata, Dr. Mg.

f. 

**PROSECRETARIO PUCE AMBATO**

  
PUCE | AMBATO  
PROSECRETARÍA

Ambato – Ecuador

Abril 2026

## DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD

Yo: **NICOLE DOMINIQUE MAZA CORAL**, con cédula de ciudadanía **1600467789**, autora del trabajo de graduación titulado: "IMPACTO DEL CONTROL INTERNO Y TOMA DE DECISIONES EN EMPRESAS DEL SECTOR PÚBLICO", previo a la obtención del título profesional de **MAGISTER EN CONTABILIDAD Y AUDITORÍA CON MENCIÓN EN RIESGOS OPERATIVOS Y FINANCIEROS**, en el centro de **POSGRADOS**.

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE Ambato, el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Ambato, abril 2026



Formado el 2026-04-26 10:00:00  
NICOLE DOMINIQUE  
MAZA CORAL

Validar Únicamente con FirmaDC

Nicole Dominique Maza Coral

CC.1600467789

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**  
**SEDE AMBATO**  
**APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO**

**Tema:**

**IMPACTO DEL CONTROL INTERNO Y TOMA DE DECISIONES EN EMPRESAS  
DEL SECTOR PÚBLICO**

**Línea de investigación:**

**AUDITORÍA Y SUS APLICACIONES**

**Autora:**

Nicole Dominique Maza Coral

Osmany Pérez Barral, PhD.

CC. 1753894599

**CALIFICADOR**

José Luis Viteri Medina, Dr. Mg.

**CALIFICADOR**

Linda de las Mercedes Amancha Chiluisa, Ab. Dra.

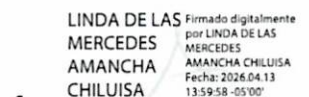
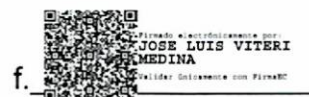
**CALIFICADOR**

Linda de las Mercedes Amancha Chiluisa, Ab. Dra.

**DIRECTORA CENTRO DE POSGRADOS**

Diego Gonzalo Coca Chanalata, Dr. Mg.

**PROSECRETARIO PUCE AMBATO**



**Ambato – Ecuador**

**Abril 2026**

## DEDICATORIA

*A Dios, por permitirme llegar hasta este momento, por darme fuerza en los días de cansancio, claridad en los momentos de confusión y consuelo cuando más lo necesité. Todo lo alcanzado es obra de Tu amor y Tu voluntad.*

*A mis padres Fabián y Zoila, quienes han sido mi mayor inspiración. Gracias por enseñarme el valor del esfuerzo y la disciplina. A mis hermanos Johanna y Paul, por estar siempre a mi lado, todo lo que soy y todo lo que he logrado es fruto de su amor incondicional y de su entrega diaria.*

*A mis abuelitos Delia y Arturo, cuyo cariño y sabiduría han marcado profundamente mi vida. Y a mis abuelos Ángel y Elsa, cuya memoria sigue guiando mis pasos y dándome fuerza en cada momento importante.*

*A mi novia, por su paciencia, su cariño y por ser un pilar constante durante toda esta etapa. Gracias por acompañarme en los momentos de cansancio, celebrar mis logros y creer en mí incluso cuando yo dudaba.*

*A mis mejores amigos, quienes han sido compañía, desahogo y alegría a lo largo de este camino, gracias por cada palabra de aliento, cada risa y cada gesto de apoyo.*

*Y finalmente, a mi mascota Luke, que con su compañía fiel todas las noches hizo más llevadera la carrera. Su presencia silenciosa pero llena de amor se convirtió en un apoyo inigualable en los momentos de estudio y soledad.*

**Rommel Andrés Medina Sánchez**

## **AGRADECIMIENTO**

*Agradezco a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador – Sede Ambato por abrirme las puertas durante estos años de formación académica y personal. En sus aulas adquirí conocimientos, valores y experiencias que han marcado de manera profunda mi crecimiento como futuro profesional de la salud. Gracias por brindarme un espacio donde pude fortalecer mis metas y descubrir la vocación de servicio.*

*A mis docentes tutoras, la Dra. Cinthia Galarza y Dra. María Paca, por su dedicación, guía y compromiso en cada etapa de este proceso investigativo. Su orientación, paciencia y profesionalismo fueron fundamentales, les agradezco profundamente por compartir su experiencia, por acompañarme en los momentos de mayor reto y por brindarme las herramientas necesarias para alcanzar este logro.*

*A mis padres, Fabián y Zoila, por su amor incondicional, por creer en mí incluso en los momentos más difíciles y por ser el pilar que me impulsa a seguir adelante. Su esfuerzo, sacrificio y fortaleza han sido la base sobre el cual he construido este logro. Todo lo que he alcanzado es también de ustedes.*

*A mis amigos, aquellos que han estado desde siempre y los que la vida colocó en el camino. Gracias por su apoyo, por escucharme, por motivarme en los momentos de estrés y cansancio, por las risas y recuerdos que hicieron más ligero este recorrido. Cada palabra de aliento y cada gesto de compañía hicieron este proceso más humano y llevadero.*

**Rommel Andrés Medina Sánchez**

## RESUMEN

La fibrilación auricular no valvular (FANV) es la arritmia sostenida más frecuente, se asocia a un alto riesgo de ictus cardioembólico, embolia sistémica, deterioro cognitivo y mortalidad cardiovascular. El balance entre la prevención tromboembólica y el riesgo hemorrágico ha impulsado la comparación entre los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes orales directos (ACOD), los cuales demuestran mayor eficacia y perfil de seguridad más favorable.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes con FANV mediante una revisión sistemática. Los objetivos específicos, se analizó la incidencia de eventos tromboembólicos y hemorrágicos, la mortalidad total, cardiovascular y los factores asociados a eventos adversos durante el tratamiento anticoagulante.

Se realizó una revisión sistemática siguiendo la metodología PRISMA 2020. La búsqueda incluyó PubMed, Scopus, SciELO, ScienceDirect y literatura gris, considerando estudios publicados entre 2019 y 2025. Se seleccionaron ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que evaluaron dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, comparados entre sí, cumpliendo los criterios de elegibilidad.

Los resultados evidenciaron que los ACOD reducen significativamente el ictus isquémico, la embolia sistémica y la hemorragia intracraneal frente a warfarina, con tasas similares o menores de sangrado mayor y mortalidad. Apixabán mostró el perfil de beneficio más favorable, mientras que la elección del resto de ACOD debe individualizarse según edad, función renal, comorbilidades y adherencia esperada.

En conclusión, representan la primera línea en FANV y requieren individualización clínica cuidadosa siempre adecuada.

**Palabras clave:** fibrilación auricular, anticoagulantes orales directos, eficacia, seguridad, hemorragia, ictus.

## ABSTRACT

*Non-valvular atrial fibrillation (NVAf) is the most common sustained arrhythmia and is associated with a high risk of cardioembolic stroke, systemic embolism, cognitive impairment, and cardiovascular mortality. Balancing thromboembolic prevention with bleeding risk has led to extensive comparisons between vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants (DOACs), with the latter demonstrating superior efficacy and a more favorable safety profile.*

*The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of DOACs in patients with NVAf through a systematic review. Specific objectives included the analysis of thromboembolic and hemorrhagic events, all-cause and cardiovascular mortality, and factors associated with adverse outcomes during anticoagulant therapy.*

*A systematic review was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines. The literature search included PubMed, Scopus, SciELO, ScienceDirect, and grey literature, considering studies published between 2019 and 2025. Randomized clinical trials, observational studies, systematic reviews, and meta-analyses evaluating dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban were included, provided they met the eligibility criteria.*

*The results demonstrated that DOACs significantly reduce the incidence of ischemic stroke, systemic embolism, and intracranial hemorrhage compared with warfarin, while maintaining similar or lower rates of major bleeding and overall mortality. Among the DOACs, apixaban exhibited the most favorable benefit–risk profile. However, the selection of other agents should be individualized based on patient age, renal function, comorbidities, and anticipated treatment adherence.*

*In conclusion, DOACs represent first-line therapy for patients with NVAf; nevertheless, careful clinical individualization remains essential to optimize therapeutic outcomes.*

**Keywords:** *atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, efficacy, safety, hemorrhage, stroke.*

## ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD .....	ii
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO.....	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
RESUMEN .....	vi
ABSTRACT .....	vii
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA .....	6
1.1. Bases teóricas .....	6
1.2. El corazón y su sistema de conducción .....	7
1.3. Patologías cardiovasculares.....	7
1.4. Arritmias cardíacas.....	10
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO .....	25
2.1. Introducción.....	25
2.2. Estrategia metodológica.....	25
2.3. Criterios de elegibilidad .....	26
2.4. Fuentes de información y búsqueda .....	27
CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	31
3.1. Análisis epidemiológico .....	31
3.2. Análisis de las variables terapéuticas.....	32
3.3. Factores clínicos y biológicos asociados.....	35
3.4. Análisis de la eficacia de los ACOD .....	37
CONCLUSIONES.....	49
RECOMENDACIONES .....	50
BIBLIOGRAFÍA .....	52

## ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1. Evaluación del riesgo de sesgo ROBINS-I.....	28
Ilustración 2. Evaluación del riesgo de sesgo AMSTAR-2 .....	29
Ilustración 3. Diagrama de flujo Prisma.....	30

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Epidemiología de las patologías cardiovasculares asociadas a la FANV	32
Tabla 2. Variables terapéuticas de los ACOD .....	34
Tabla 3. Factores clínicos y biológicos asociados a los desenlaces con ACOD ...	36
Tabla 4. Comparación de eficacia entre los ACOD .....	38
Tabla 5. Perfil de seguridad comparativo entre ACOD.....	40
Tabla 6. Complicaciones y mortalidad según anticoagulante.....	41
Tabla 7. Factores pronósticos de riesgo en FANV .....	42
Tabla 8. Niveles de adherencia y efectos clínicos de los ACOD .....	44
Tabla 9. Coincidencias y divergencias en la literatura revisada .....	46
Tabla 10. Principales implicaciones clínicas derivadas del análisis .....	48

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de mortalidad a nivel mundial, representando aproximadamente un tercio de todas las defunciones globales según estimaciones recientes de organizaciones internacionales de salud (Deitelzweig et al., 2022). El envejecimiento poblacional, la transición epidemiológica hacia un aumento de enfermedades crónicas y la persistencia de factores de riesgo como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y estilos de vida sedentarios han generado un incremento sostenido de patologías cardiovasculares complejas, entre las cuales la fibrilación auricular (FA) destaca como un desafío clínico de primer orden. La FA es la arritmia sostenida más prevalente en adultos, afectando actualmente a más de 37 millones de personas en el mundo, cifra que se ha duplicado en los últimos veinte años y que se proyecta continúe en aumento en proporción directa al envejecimiento demográfico (Anguita et al., 2019; Kirchhof et al., 2024). Esta arritmia se caracteriza por una activación eléctrica rápida y desorganizada de las aurículas, lo que provoca contracción mecánica ineficaz, estasis sanguínea y un riesgo considerable de formación de trombos intracavitarios capaces de generar eventos embólicos mayores.

Entre las distintas formas de fibrilación auricular, la fibrilación auricular no valvular (FANV) constituye la variante más frecuente y clínicamente relevante. A diferencia de la fibrilación auricular asociada a valvulopatías reumáticas o prótesis mecánicas, la FANV ocurre en ausencia de enfermedad valvular moderada o severa, pero comparte con ellas un riesgo elevado de ictus cardioembólico, siendo esta complicación responsable de aproximadamente el 20–30% de todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos en la población adulta mayor (Montenegro C, 2019). El riesgo anual de ictus en pacientes con FANV no anticoagulados alcanza hasta el 5%, cifra que aumenta significativamente en presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica. Dicho riesgo ha sido ampliamente validado mediante herramientas de estratificación como CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ampliamente adoptada en la práctica clínica y respaldada por múltiples guías internacionales (Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, 2020).

Históricamente, la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV ha recaído en los antagonistas de la vitamina K (AVK), siendo la warfarina el fármaco más utilizado durante décadas. Sin embargo, las limitaciones evidentes de los AVK, como el estrecho margen terapéutico, múltiples interacciones farmacológicas y alimentarias, variabilidad interindividual y necesidad de monitorización continua mediante el índice internacional normalizado (INR), han dificultado alcanzar un control adecuado en gran parte de la población. De hecho, diversos estudios internacionales y regionales han mostrado que solo entre el 30% y el 50% de los pacientes tratados con warfarina permanecen dentro del rango terapéutico objetivo la mayor parte del tiempo, lo cual incrementa tanto el riesgo trombótico como el hemorrágico (Carnicelli et al., 2022). En Ecuador, investigaciones hospitalarias han reportado que apenas un tercio de los pacientes alcanza un control óptimo del INR, evidenciando las dificultades de implementación de este tratamiento en contextos con limitaciones estructurales y de seguimiento clínico (Anguita et al., 2019; Montenegro C, 2019).

Ante este panorama, los ACOD han emergido como una alternativa terapéutica de primera línea en la prevención del ictus y la embolia sistémica en FANV. Este grupo incluye a dabigatrán, inhibidor directo de la trombina y a tres inhibidores directos del factor Xa, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Los ACOD poseen farmacocinéticas predecibles, administraciones en dosis fijas, menor necesidad de monitorización, menos interacciones y un perfil de seguridad más favorable que los AVK, especialmente en relación con la reducción de hemorragia intracraneal, una de las complicaciones más graves asociadas a la anticoagulación (Lip et al., 2024; Van Ganse et al., 2020). Los ensayos clínicos pivotaes RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET-AF y ENGAGE AF-TIMI 48 demostraron la eficacia superior de estos fármacos frente a warfarina, posicionando a los ACOD como el nuevo estándar en el manejo de la FANV según guías internacionales europeas, americanas y latinoamericanas (Carnicelli et al., 2022).

En la última década, estudios observacionales de gran escala han confirmado que los ACOD mantienen su eficacia y seguridad en la práctica clínica real, incluso en poblaciones complejas como adultos mayores, pacientes con enfermedad renal crónica, obesos, frágiles o con múltiples comorbilidades (Akao et al., 2024; Malik et

al., 2020; Perreault et al., 2023; Zhou et al., 2025). Además, estudios recientes han comparado directamente los distintos ACOD entre sí, evidenciando diferencias relevantes en el riesgo relativo de sangrado gastrointestinal, eventos isquémicos o mortalidad, lo que subraya la importancia de individualizar la selección del anticoagulante según características clínicas específicas (Cohen et al., 2024; Oh et al., 2025; Zhao et al., 2025). De forma particular, apixabán ha mostrado consistentemente ser el ACOD con mejor balance entre eficacia y seguridad, presentando el menor riesgo de hemorragia mayor e intracraneal, lo que lo convierte en la opción preferida para pacientes ancianos o con alto riesgo hemorrágico (Burnham et al., 2024; Douros et al., 2024). En contraste, rivaroxabán ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de sangrado gastrointestinal en ciertos subgrupos, aunque mantiene una eficacia comparable (Dawwas & Cuker, 2025).

En la región latinoamericana, la evidencia también señala una creciente adopción de los ACOD como alternativa terapéutica, reemplazando gradualmente a los antagonistas de la vitamina K, especialmente en centros urbanos y hospitales de referencia. Investigaciones realizadas en países de la región muestran que los ACOD reducen hospitalizaciones, morbilidad asociada a eventos tromboembólicos y costos indirectos relacionados con el control del INR (Anguita et al., 2019; Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, 2024). No obstante, persisten desafíos significativos, particularmente relacionados con el acceso, el costo y la adherencia al tratamiento, factores que pueden limitar la efectividad real de los ACOD en poblaciones vulnerables. En Ecuador, la transición hacia los ACOD ha sido gradual, influenciada por disponibilidad institucional, cobertura estatal y capacidad de seguimiento clínico. La necesidad de evidencia local que analice la eficacia, seguridad y aplicabilidad de los ACOD en el contexto ecuatoriano es particularmente relevante, especialmente considerando las diferencias genéticas, socioeconómicas y epidemiológicas respecto a otras poblaciones (Montenegro C, 2019).

Existen importantes brechas de conocimiento, con variabilidad entre estudios respecto al comportamiento de los distintos ACOD en subpoblaciones específicas, como pacientes de edad avanzada, aquellos con insuficiencia renal moderada o severa, pacientes con bajo peso corporal, mujeres posmenopáusicas, personas

con fragilidad y pacientes con enfermedad hepática. Varios estudios recientes han evaluado estos escenarios, pero aún no existe un consenso absoluto sobre la elección óptima del ACOD en cada contexto clínico (Atreja et al., 2025; Kim et al., 2025; Oh et al., 2025; Suwa et al., 2024).

Esta revisión busca responder a una necesidad clínica, epidemiológica y metodológica en el contexto nacional, aportando evidencia actualizada y estructurada que facilite la toma de decisiones terapéuticas en la práctica médica ecuatoriana y regional. El problema de investigación que guía este estudio surge de la necesidad de identificar si los anticoagulantes orales directos ofrecen un perfil superior de eficacia y seguridad en comparación con los antagonistas de la vitamina K, así como determinar si existen diferencias clínicas relevantes entre los distintos ACOD, considerando la amplia heterogeneidad de la población con FANV.

La evidencia fragmentada y dispersa dificulta que los profesionales de la salud accedan a conclusiones integrales, particularmente cuando se enfrentan a pacientes con múltiples factores de riesgo, limitaciones económicas o condiciones que modifican la farmacocinética de estos fármacos. Por ello, es esencial un análisis sistematizado que permita integrar información clave sobre tasas de ictus, embolia sistémica, hemorragia mayor, mortalidad total y mortalidad cardiovascular, así como factores asociados que puedan influir en los desenlaces clínicos.

Desde la perspectiva de la salud pública, la relevancia de esta revisión es considerable. El ictus cardioembólico asociado a la fibrilación auricular constituye una de las principales causas de discapacidad a largo plazo, dependencia funcional y mortalidad prematura en adultos mayores (Montenegro C, 2019). En Ecuador, el accidente cerebrovascular se mantiene entre las cinco primeras causas de muerte, generando una carga económica y social significativa para el sistema de salud y las familias. La anticoagulación efectiva representa una intervención de alto impacto poblacional, capaz de prevenir entre el 60% y el 70% de los ictus vinculados a la fibrilación auricular (Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, 2024). Por lo tanto, optimizar las decisiones terapéuticas, mejorar la adherencia y promover el acceso equitativo a tratamientos eficaces se convierte en una prioridad estratégica en la atención cardiovascular del país.

El presente estudio tiene como objetivo general evaluar la seguridad y la eficacia de los anticoagulantes orales directos en pacientes con fibrilación auricular no valvular mediante una revisión sistemática de estudios clínicos y observacionales. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos, determinar la incidencia de eventos tromboembólicos y hemorrágicos asociados al uso de ACOD; comparar las tasas de mortalidad total y cardiovascular entre los distintos fármacos y analizar factores clínicos, biológicos y terapéuticos asociados a eventos adversos en pacientes con FANV bajo tratamiento anticoagulante.

El alcance de este estudio abarca la evaluación integral de los ACOD utilizados en FANV, sin incluir poblaciones con valvulopatías reumáticas o prótesis mecánicas, dado que en estos casos los ACOD están contraindicados. Tampoco se evalúan anticoagulantes parenterales ni intervenciones invasivas como la oclusión de orejuela auricular izquierda. La revisión abarca estudios publicados entre 2019 y 2025, lo que asegura una perspectiva actualizada sobre la evidencia disponible, considerando cambios recientes en guías clínicas, disponibilidad farmacológica y patrones de práctica clínica en diversas regiones.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular no valvular, anticoagulantes orales directos, eficacia, seguridad, eventos tromboembólicos, hemorragia intracraneal, mortalidad cardiovascular, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, revisión sistemática.

## CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA

### 1.1. Bases teóricas

La presente investigación se enfoca en evaluar la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV). Esta arritmia es una de las causas más relevantes de ictus cardioembólico y contribuye significativamente a la mortalidad cardiovascular en la población adulta mayor. Se ha establecido que los pacientes con FANV presentan un riesgo cinco veces mayor aproximadamente de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico en ausencia de anticoagulación adecuada (Rodilla, E. Rodilla E, Orts-Martínez MI, Sanz-Caballer MÁ, Gimeno-Brosel MT, Arilla-Morel MJ, Navarro-Gonzalo I, 2023). La anticoagulación oral profiláctica puede reducir de manera sustancial este riesgo de eventos tromboembólicos, logrando una disminución relativa del riesgo de ictus del 60–70% en comparación con la no anticoagulación, según datos de ensayos y metaanálisis (Braunwald E; Zipes DP; Libby P; Bonow RO., n.d.). Sin embargo, la terapia anticoagulante también expone a los pacientes a complicaciones hemorrágicas mayores, especialmente con hemorragias intracraneales y sangrado gastrointestinal. El reto clínico consiste en lograr un balance adecuado entre la prevención de eventos isquémicos y la posibilidad de hemorragias (Anguita et al., 2019). A diferencia de los antagonistas de la vitamina K (AVK), empleados de forma tradicional, los anticoagulantes orales directos presentan ventajas como la administración en dosis fijas sin requerir controles periódicos de INR, una menor cantidad de interacciones medicamentosas, con un perfil de eficacia y seguridad más favorable en diversos escenarios clínicos. Diversos estudios han demostrado en pacientes con FANV, el uso de ACOD se asocia con al menos una eficacia comparable y en ciertos casos, superior a los AVK para la prevención de ictus isquémico, junto con una reducción significativa en complicaciones hemorrágicas graves. Por ello, los ACOD se han posicionado progresivamente como terapia de primera línea en FANV no valvular, cambiando el paradigma del manejo antitrombótico en el tratamiento (Anguita et al., 2019; Montenegro C, 2019).

## **1.2. El corazón y su sistema de conducción**

El corazón es un órgano muscular vital del sistema cardiovascular cuya función principal es bombear sangre a través del cuerpo, asegurando el transporte de oxígeno, nutrientes a los tejidos y la eliminación de productos de desecho. Anatómicamente, está compuesto por cuatro cavidades, separadas por válvulas cardíacas que mantienen el flujo unidireccional de la sangre (Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, 2020). La contracción rítmica y sincronizada del miocardio se origina en el nodo sinoauricular, considerado el marcapasos natural, que inicia los impulsos eléctricos que determinan el ritmo cardíaco normal. Estos impulsos eléctricos van a propagarse por un sistema de conducción especializado que incluye el nodo auriculoventricular, el Haz de His y las fibras de Purkinje (Brízido et al., 2021; Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, 2020). La adecuada función de este sistema de conducción eléctrica es esencial para mantener un ritmo cardíaco coordinado. Cualquier alteración estructural o funcional en el sistema de conducción puede dar lugar a arritmias cardíacas, como la fibrilación auricular, especialmente cuando median factores desencadenantes o enfermedades subyacentes del miocardio (Carnicelli et al., 2022).

## **1.3. Patologías cardiovasculares**

El término enfermedades cardiovasculares abarca un conjunto heterogéneo de trastornos que pueden afectar a la estructura o la función del corazón y los vasos sanguíneos. Su origen es multifactorial e incluye predisposición genética, factores de riesgo modificables y la presencia de comorbilidades crónicas. Estas patologías pueden comprometer la anatomía cardíaca o la perfusión de órganos vitales, disminuyendo el flujo sanguíneo y provocando consecuencias potencialmente graves como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o eventos cerebrovasculares. La clasificación puede realizarse en función de la localización anatómica comprometida, la fisiopatología predominante o el tipo de disfunción que producen (Brízido et al., 2021; Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, 2020).

### **Cardiopatía isquémica**

Se produce por la obstrucción parcial o total de las arterias coronarias, generalmente por placas de ateroma, lo que puede reducir el flujo sanguíneo al músculo cardíaco. Su manifestación clínica más común es la angina de pecho y en casos agudos, el infarto agudo de miocardio. La cardiopatía isquémica constituye una de las causas más frecuente de muerte cardiovascular a nivel mundial.

### **Enfermedades cerebrovasculares**

Afectan a los vasos sanguíneos cerebrales y pueden provocar accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos. Además, su expresión clínica primaria involucra al sistema nervioso central. Estas patologías se consideran cardiovasculares por su estrecha relación con alteraciones circulatorias (Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, 2020).

### **Cardiopatía hipertensiva**

Deriva de la elevación crónica de la presión arterial. La sobrecarga de presión sostenida genera cambios estructurales en el corazón, como hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica, pudiendo evolucionar hacia insuficiencia cardíaca. Además, la hipertensión favorece el daño endotelial y acelera la aterogénesis en arterias de mediano y gran calibre.

### **Enfermedades valvulares**

Comprenden el deterioro o disfunción de las válvulas cardíacas, estas pueden manifestarse como estenosis, la cual obstruye al flujo por apertura incompleta o insuficiencia valvular por regurgitación debido al cierre inadecuado. Las valvulopatías alteran la hemodinámica intracardíaca, causando sobrecarga de presión o volumen en cavidades, lo que a largo plazo puede conducir a dilatación e insuficiencia cardíaca (Brízido et al., 2021).

## **Miocardopatías**

Son enfermedades primarias del músculo cardíaco que afectan la estructura y función del miocardio, pueden tener origen genético o adquirido. La miocardopatía dilatada se caracteriza por el agrandamiento de las cavidades ventriculares y un deterioro significativo de la función contráctil, lo que conduce a insuficiencia cardíaca. En la miocardopatía hipertrófica se observa un engrosamiento anormal y asimétrico del miocardio, que puede obstruir el tracto de salida ventricular y alterar la dinámica del flujo sanguíneo. Por último, la miocardopatía restrictiva, se distingue por un aumento de la rigidez del miocardio, lo que puede limitar el llenado diastólico y comprometer la función cardíaca global.

## **Insuficiencia cardíaca**

Es un síndrome clínico común a muchas cardiopatías, el corazón es incapaz de bombear sangre de forma eficaz para suplir las necesidades metabólicas del organismo. Se puede derivar de daño miocárdico por infarto, progresión de valvulopatías, miocardopatías o por sobrecarga crónica de presión. Se manifiesta por síntomas como fatiga, hipotensión, congestión circulatoria, disnea y edema (Carnicelli et al., 2022).

## **Enfermedad arterial periférica**

Consiste en la obstrucción aterosclerótica de las arterias sistémicas, fuera del territorio coronario o cerebral, típicamente en las extremidades inferiores. Puede presentarse como claudicación intermitente, la cual se presenta como dolor muscular isquémico al ejercicio en etapas iniciales, hasta isquemia crítica de miembros en casos avanzados, con riesgo de ulceración y gangrena.

## **Enfermedades cardíacas congénitas**

Son malformaciones estructurales del corazón presentes desde el nacimiento. Las mismas pueden incluir defectos septales, estenosis valvulares congénitas,

tetralogía de Fallot, etc. La severidad de estos defectos puede variar ampliamente, desde formas asintomáticas, hasta lesiones complejas que requieren intervención quirúrgica temprana para asegurar la supervivencia (Braunwald E; Zipes DP; Libby P; Bonow RO., n.d.).

#### **1.4. Arritmias cardíacas**

Son trastornos del ritmo cardíaco ocasionados por alteraciones en la generación o conducción del impulso eléctrico en el corazón. Pueden manifestarse como bradiarritmias, taquiarritmias, o ritmos desorganizados. Entre estas últimas destaca la fibrilación auricular, la arritmia sostenida más frecuente en adultos, especialmente en mayores de 65 años. La relevancia clínica de las arritmias radica en sus síntomas, palpitaciones, síncope, disnea y en sus potenciales complicaciones (Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, 2024).

##### **Fibrilación auricular (FA)**

Es una arritmia supraventricular que se caracteriza electrocardiográficamente por oscilaciones basales de baja amplitud y por un ritmo ventricular irregular. La frecuencia ventricular, en ausencia de agentes dromótopos negativos es generalmente de 100 a 160 latidos/min. Cuando la frecuencia ventricular durante la FA es muy rápida ( $>170$  latidos/min), el grado de irregularidad disminuye y el ritmo puede parecer regular (Braunwald E; Zipes DP; Libby P; Bonow RO., n.d.). Además, se caracteriza por una activación eléctrica desorganizada y rápida de las aurículas, que impide su contracción efectiva (Guyton AC, Hall J, 2021). En el electrocardiograma, se identifica por la ausencia de ondas P definidas y por intervalos R-R totalmente irregulares. Esta actividad eléctrica auricular caótica provoca que el nodo AV reciba múltiples impulsos por segundo, generando una respuesta ventricular irregular e impredecible. Clínicamente, la FA puede presentarse de forma asintomática o con síntomas variables como palpitaciones, disnea, fatiga, mareos e incluso síncope en casos severos (Cohen et al., 2024). El curso de la FA oscila entre episodios paroxísticos y formas persistentes o permanentes que requieren intervenciones terapéuticas.

### **Fibrilación auricular valvular (FAV)**

La FAV se asocia a estenosis mitral de origen reumático o a la presencia de una prótesis valvular cardíaca mecánica (Cohen et al., 2024; Deitelzweig et al., 2022). Estas condiciones alteran profundamente la estructura y hemodinamia de las aurículas, favoreciendo la aparición de la arritmia. La distinción entre FA valvular y no valvular es importante al momento de dar tratamiento, la FA suelen requerir anticoagulación con AVK dada la ineficacia o falta de evidencia de los ACOD en ese contexto específico.

### **Fibrilación auricular no valvular (FANV)**

La FANV es la forma más común de FA en la población general, especialmente en personas mayores de 65 años (Anguita et al., 2019; Carnicelli et al., 2022). Comparte con la FA en general la fisiopatología de impulsos auriculares desorganizados y rápida frecuencia que produce contracciones auriculares ineficaces. Debido a la contracción auricular deficiente, la FANV conlleva estasis de sangre en la aurícula izquierda, lo que incrementa significativamente el riesgo de formación de trombos intracavitarios. Estos trombos pueden desprenderse y ocasionar embolias sistémicas, siendo el accidente cerebrovascular isquémico la complicación embólica más temida. Es responsable de una proporción sustancial de ictus cardioembólicos y cada año hasta un 5% de los pacientes con FA no anticoagulados pueden presentar un ACV tromboembólico. Este riesgo elevado sustenta la necesidad de terapia anticoagulante crónica en la FANV, salvo contraindicaciones (Anguita et al., 2019; Deitelzweig et al., 2022; Guyton AC, Hall J, 2021).

### **Fisiopatología de la FANV**

La fibrilación auricular no valvular es resultado de una interacción entre factores estructurales, eléctricos y hemodinámicos del miocardio auricular. Se caracteriza por una activación eléctrica caótica de las aurículas, que produce una contracción inefectiva de estas cámaras y favorece la estasis sanguínea intracavitaria,

especialmente en la aurícula izquierda y su orejuela, condición que propicia la formación de trombos (Braunwald E; Zipes DP; Libby P; Bonow RO., n.d.).

### **Cambios estructurales**

Diversos factores como hipertensión, cardiopatía isquémica, obesidad, diabetes, edad avanzada, inducen estrés hemodinámico y fibrosis auricular progresiva. Este proceso conlleva a una dilatación auricular izquierda, que altera la propagación uniforme del impulso eléctrico, a una fibrosis intersticial y depósito de colágeno, que crean áreas de conducción lenta y bloqueos unidireccionales, también a una inflamación con estrés oxidativo, que perpetúan la remodelación tisular.

### **Alteraciones eléctricas**

El miocardio auricular presenta múltiples focos ectópicos en las venas pulmonares, que desencadenan impulsos de alta frecuencia. La pérdida de sincronía entre los cardiomiocitos auriculares genera un patrón fibrilatorio irregular, con una frecuencia auricular de 350–600 lpm y respuesta ventricular irregular e impredecible (Guyton AC, Hall J, 2021).

### **Consecuencias hemodinámicas**

En la fibrilación auricular se produce una pérdida de la contracción auricular efectiva, lo que ocasiona una disminución del 20–30% del llenado ventricular, fenómeno conocido como “pérdida de la patada auricular”. Esta alteración hemodinámica genera estasis sanguínea en la aurícula izquierda, creando un entorno propicio para la formación de trombos intracavitarios. Como consecuencia, aumenta significativamente el riesgo de embolismo sistémico, siendo el ictus cardioembólico la complicación más frecuente y de mayor gravedad asociada a esta condición.

## **Trombogenicidad auricular**

La formación de trombos se explica por la tríada de Virchow, compuesta por estasis sanguínea, daño endotelial y un estado protrombótico. La estasis se origina por el flujo turbulento en la orejuela auricular izquierda, donde la sangre tiende a remansarse. El daño endotelial se asocia a microlesiones del endocardio y a la activación plaquetaria, que favorecen la adherencia y agregación celular. Finalmente, se caracteriza por un aumento en la producción de factores como el tisular, fibrinógeno y la trombina circulante, promoviendo así la formación y estabilidad de los trombos intracavitarios. Estos trombos pueden fragmentarse, migrar a la circulación cerebral o sistémica y causar eventos embólicos mayores, siendo el ictus isquémico la complicación más grave y frecuente (Jansson et al., 2025).

## **Complicaciones en FANV**

### **Ictus Isquémico cardioembólico**

Se produce cuando un trombo formado en la aurícula izquierda o en su orejuela se desprende y viaja a la circulación cerebral, ocasionando la oclusión aguda de una arteria cerebral. Esta interrupción del flujo sanguíneo cerebral puede generar isquemia y necrosis tisular, dando lugar a un déficit neurológico focal súbito, como hemiparesia, afasia o alteración de la conciencia.

En pacientes con FANV no anticoagulados, el riesgo anual de ictus alcanza aproximadamente el 5% y aumenta de forma proporcional a la edad y a la presencia de comorbilidades cardiovasculares. La anticoagulación profiláctica con ACOD reduce de manera significativa este riesgo, con una disminución del 60–70% en la incidencia de ACV isquémico y menor riesgo de hemorragia intracraneal en comparación con warfarina (Carnicelli et al., 2022; Deitelzweig et al., 2022; Enomoto et al., 2021).

## **Embolia sistémica no cerebral**

Conocida como ictus sistémico, corresponde al desplazamiento de un trombo auricular hacia la circulación sistémica extracraneal, provocando la obstrucción arterial en diversos órganos o territorios periféricos.

Las localizaciones más frecuentes de los émbolos originados en la fibrilación auricular incluyen el territorio renal, mesentérico y periférico. La embolia renal puede provocar un infarto del parénquima, manifestándose con dolor en el flanco y hematuria. La embolia mesentérica genera isquemia intestinal aguda, caracterizada por dolor abdominal intenso y alto riesgo de necrosis intestinal si no se trata de forma oportuna. Por su parte, la embolia periférica afecta con mayor frecuencia a las extremidades inferiores, presentándose con dolor súbito, palidez, ausencia de pulso y frialdad distal, signos típicos de isquemia aguda arterial (Carnicelli et al., 2022; Cohen et al., 2024).

Aunque su frecuencia es menor que la del ictus cerebral, representa aproximadamente el 10–15% de todos los eventos embólicos asociados a FA. Su diagnóstico precoz es fundamental, puede evolucionar hacia necrosis tisular irreversible. Los ACOD han demostrado reducir tanto los eventos embólicos cerebrales como sistémicos, reforzando su papel como terapia de primera elección en la prevención de estas complicaciones (Deitelzweig et al., 2022; Ingrasciotta et al., 2021; Ray et al., 2021).

## **Insuficiencia cardíaca (IC)**

La pérdida de la contracción auricular efectiva reduce el llenado ventricular, mientras que la respuesta ventricular irregular y rápida disminuye el gasto cardíaco, favoreciendo la congestión venosa pulmonar. En consecuencia, el paciente puede desarrollar o descompensar una IC preexistente, manifestándose con disnea, edema periférico, fatiga y ortopnea. La coexistencia de FA e IC se puede asociar con un mayor riesgo de hospitalización, mortalidad cardiovascular y progresión del

remodelado cardíaco (Deitelzweig et al., 2022; Enomoto et al., 2021; Jansson et al., 2025; Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, 2020).

### **Deterioro cognitivo**

Este fenómeno se relaciona con microembolias cerebrales silentes, hipoperfusión crónica y daño microvascular repetido, que pueden provocar pérdida neuronal y atrofia cerebral subclínica (Carnicelli et al., 2022; Deitelzweig et al., 2022). Incluso en ausencia de ictus clínico evidente, los pacientes con FA presentan mayor incidencia de demencia vascular y enfermedad de pequeños vasos.

El uso de anticoagulantes orales directos, al reducir los eventos embólicos tanto clínicos como subclínicos, ha mostrado potencial beneficio neuroprotector y disminución en la progresión del deterioro cognitivo en pacientes mayores con FANV (Jansson et al., 2025; Ray et al., 2021; Van Ganse et al., 2020).

### **Anticoagulación en FANV**

El manejo antitrombótico de la fibrilación auricular no valvular ha evolucionado notablemente en las últimas décadas. Durante más de 50 años, los antagonistas de la vitamina K fueron la piedra angular de la anticoagulación oral en FA (Rodilla, E. Rodilla E, Orts-Martínez MI, Sanz-Caballer MÁ, Gimeno-Brosel MT, Arilla-Morel MJ, Navarro-Gonzalo I, 2023). La warfarina actúa inhibiendo la síntesis hepática de los factores de coagulación II, VII, IX y X, dependientes de vitamina K, logrando una anticoagulación eficaz (Braunwald E; Zipes DP; Libby P; Bonow RO., n.d.).

Sin embargo, su uso presenta múltiples limitaciones prácticas, tiene un estrecho margen terapéutico, requiere monitorización frecuente del INR para asegurar que el paciente permanezca dentro del rango terapéutico objetivo, usualmente con un INR de 2.0–3.0 en FANV, su inicio de acción es lento. Un control inadecuado del INR se asocia tanto a mayor riesgo trombotico, cuando el INR es (<2), como a mayor riesgo hemorrágico, el INR es (>3), lo que complica su manejo (Anguita et al., 2019; Montenegro C, 2019).

Lograr tener un buen control de warfarina es desafiante, un estudio local en Ecuador mostró que solo 34% de los pacientes con FA en tratamiento con warfarina mantenían el INR dentro del rango terapéutico la mayor parte del tiempo, evidenciando las dificultades para un control óptimo. Estas limitaciones han motivado la búsqueda de alternativas anticoagulantes más seguras y cómodas para los pacientes (Montenegro C, 2019).

Actualmente los ACOD representan la innovación terapéutica más importante en el tratamiento antitrombótico de la FANV. Dentro de este grupo se incluyen el dabigatrán, inhibidor directo de la trombina y los inhibidores directos del factor Xa como rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Actúan de manera específica sobre un único factor de la cascada de coagulación y tienen farmacocinéticas predecibles que permiten dosis fijas sin necesidad de monitorización rutinaria de la coagulación (Brízido et al., 2021; Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, 2020). Además, presentan menos interacciones con otros medicamentos y alimentos, con un inicio de acción rápido. Estas características facilitan la adherencia al tratamiento y el manejo ambulatorio.

En la práctica clínica, la falta de necesidad de controles frecuentes se ha traducido en mejor cumplimiento terapéutico en muchos pacientes con ACOD comparado con AVK. Se ha observado que aproximadamente la mitad de los pacientes con FA bajo ACOD pueden presentar cierta falta de adherencia, definida como <90% de dosis tomadas según dispensación, especialmente cuando se utilizan regímenes de dosificación dos veces al día o cuando el costo del fármaco es elevado. Por ello, la selección del anticoagulante óptimo debe individualizarse considerando otros factores, la probabilidad de adherencia del paciente (Brízido et al., 2021).

Numerosos ensayos clínicos han comparado la eficacia y seguridad de los ACOD frente a la warfarina en FANV, demostrando superioridad en la prevención de ictus y embolia sistémica. Por ejemplo, el ensayo RE-LY mostró que dabigatrán 150 mg dos veces al día fue superior a warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos, mientras que la dosis de dabigatrán 110 mg BID ofreció eficacia similar a warfarina con menor riesgo de sangrado. Igualmente, el estudio

ARISTOTLE demostró que apixabán (5 mg cada 12 horas) redujo significativamente el riesgo de ACV, hemorragia mayor y mortalidad en comparación con warfarina, consolidando a apixabán como una opción más eficaz y segura en la FANV.

El ensayo ROCKET-AF reportó que rivaroxabán (20 mg una vez al día) no fue inferior a la warfarina en eficacia en pacientes con FANV de alto riesgo tromboembólico (Carnicelli et al., 2022; Cohen et al., 2024). Los nuevos ACOD reducen 19% adicional el riesgo de ictus o embolia sistémica comparado con warfarina, así como una reducción de 10% en la mortalidad por cualquier causa. Consecuentemente, las guías internacionales modernas recomiendan el empleo de ACOD sobre AVK en pacientes con FANV no valvular, salvo que existan contraindicaciones específicas, como una enfermedad valvular reumática o filtración renal terminal. Estas recomendaciones se basan en el balance beneficio riesgo superior de los ACOD observado tanto en ensayos clínicos como en estudios de práctica clínica (Deitelzweig et al., 2022).

## **Características Farmacológicas de los ACOD**

### **Dabigatrán**

Es el único inhibidor directo de la trombina actualmente aprobado para uso clínico en esta indicación. Se administra en dos dosis diarias (habitualmente 150 mg c/12 h, o 110 mg c/12 h en pacientes con mayor riesgo hemorrágico o edad avanzada). Se elimina principalmente por vía renal, aproximadamente 80%, por lo que debe evaluarse cuidadosamente su uso en pacientes con deterioro de la función renal.

En el ensayo RE-LY, la dosis de 150 mg BID demostró ser superior a warfarina en la prevención de ictus, mientras que 110 mg BID fue no inferior en eficacia y con menor tasa de sangrados mayores. Esta disponibilidad de dos dosis permitió individualizar la terapia según el perfil del paciente, priorizando la mayor eficacia en aquellos de alto riesgo trombótico y una mejor seguridad en pacientes con riesgo

hemorrágico elevado (Carnicelli et al., 2022; Deitelzweig et al., 2022; Guyton AC, Hall J, 2021; Ingrassiotta et al., 2021).

### **Rivaroxabán**

Inhibidor directo del factor Xa que típicamente se administra en dosis única diaria (20 mg QD, o 15 mg QD en pacientes con filtrado glomerular reducido). Aproximadamente el 35% del fármaco se elimina por vía renal. En el estudio ROCKET-AF, no fue inferior a warfarina en prevención de eventos tromboembólicos en FANV de alto riesgo. En cuanto a seguridad, mostró una importante disminución de los sangrados fatales, incluyendo hemorragia intracerebral, reflejando un perfil de seguridad aceptable.

Cabe destacar que algunos análisis post comercialización han señalado que podría asociarse a mayor riesgo de sangrado gastrointestinal en comparación con otros ACOD, particularmente en pacientes de edad muy avanzada o frágiles. Por ello, la elección de rivaroxabán puede reservarse para pacientes seleccionados en los que se priorice la comodidad de una dosis diaria y no existan factores de alto riesgo de sangrado gastrointestinal (Cohen et al., 2024; Ray et al., 2021; Van Ganse et al., 2020).

### **Apixabán**

Inhibidor del factor Xa con ventajas destacadas en eficacia y seguridad, tiene la menor fracción de eliminación renal con un 25%, lo que hace su farmacocinética más favorable en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La dosis estándar es 5 mg cada 12 horas (reducida a 2,5 mg BID en pacientes que cumplen criterios de edad  $\geq 80$  años, peso  $\leq 60$  kg o creatinina  $\geq 1.5$  mg/dL). Mostró superioridad frente a warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica en el ensayo ARISTOTLE, acompañado de una reducción significativa en la incidencia de sangrados mayores. Destaca particularmente la reducción de 50% en hemorragias intracraneales con apixabán respecto a warfarina.

En estudios poblacionales, se asocia con menor riesgo de sangrado mayor en comparación con rivaroxabán, manteniendo eficacia similar en prevención de eventos isquémicos. De hecho, un gran estudio en adultos mayores de Medicare encontró que el tratamiento con rivaroxabán se vinculó con un 18% más de riesgo de eventos isquémicos o hemorrágicos mayores combinados frente a apixabán. Este excelente perfil de seguridad posiciona a apixabán como uno de los ACOD más seguros, siendo ideal para pacientes de edad avanzada, frágiles o con múltiples comorbilidades (Anguita et al., 2019; Carnicelli et al., 2022; Deitelzweig et al., 2022; Ray et al., 2021; Van Ganse et al., 2020).

### **Edoxabán**

Es otro inhibidor del factor Xa, con eliminación renal intermedia (50%). Se administra en dosis única diaria, habitualmente 60 mg QD o 30 mg QD en pacientes con aclaramiento de creatinina 15–50 mL/min, peso  $\leq$ 60 kg o en uso concomitante de ciertos fármacos como verapamilo o quinidina (Chiv et al., 2024; Lip et al., 2024). En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, edoxabán 60 mg QD no fue inferior a warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica. Además, redujo de forma significativa (20%) la incidencia de hemorragias mayores.

La dosis reducida de 30 mg mostró un perfil de seguridad aún más favorable, pero con ligera disminución de eficacia, por lo que se reserva a pacientes con características específicas de alto riesgo hemorrágico o depuración renal reducida (Kirchhof et al., 2024).

En estudios de mundo real, ha mantenido tasas bajas de ictus y sangrado a largo plazo. Un estudio reciente en pacientes ancianos (>85 años) con FANV indicó que tuvo eficacia similar a apixabán en prevención de ictus, aunque con riesgo algo mayor de hemorragia mayor, reiterando la importancia de individualizar la terapia en población geriátrica muy añosa (Akao et al., 2024; Ray et al., 2021).

## Riesgo tromboembólico y estratificación

Dado el incremento del riesgo de coágulos intracardiacos en la FANV, es fundamental estratificar a cada paciente para decidir la necesidad de anticoagulación, mejorar la calidad del uso y la dosificación de los ACOD. Para ello, se emplean escalas de riesgo validadas, como CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Suwa et al., 2024).

Cada letra del acrónimo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc representa un factor de riesgo específico y su contribución al score total, que varía de 0 a 9 puntos:

- C - Insuficiencia Cardíaca (1 punto)
- H - Hipertensión arterial (1 punto)
- A<sub>2</sub> - Edad  $\geq$  75 años (2 puntos)
- D - Diabetes Mellitus (1 punto)
- S<sub>2</sub> - Accidente cerebrovascular previo, ataque isquémico transitorio o tromboembolismo (2 puntos)
- V - Enfermedad vascular (1 punto) incluye infarto previo, arteriopatía periférica o placas de ateroma en la aorta.
- A - Edad 65-74 años (1 punto)

El score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de eventos embólicos quienes se beneficiarán significativamente de la terapia anticoagulante, reduciendo así el riesgo de accidentes cerebrovasculares severos y otras complicaciones relacionadas.

La suma total estima el riesgo anual de ictus isquémico en un paciente con FA no tratado. Un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 0 en varón conlleva un riesgo  $<1\%$  anual, mientras que puntajes  $\geq 2$  se asocian a riesgos incrementados que justifican la anticoagulación crónica en ausencia de contraindicaciones (Rymer et al., 2023). En concreto, los pacientes con FANV no anticoagulados pueden presentar alrededor de un 5% de riesgo de ACV por año en promedio, cifra que aumenta con cada factor de riesgo añadido (Malik et al., 2020).

La anticoagulación oral reduce dramáticamente este riesgo de ictus en todos los estratos de riesgo, incluso en pacientes con buen control de INR (Zhao et al., 2025). Un metaanálisis mostró independientemente del tiempo en rango terapéutico que alcancen los pacientes con warfarina, los ACOD proporcionan menor riesgo de ictus y de hemorragia intracraneal en comparación con AVK (Deitelzweig et al., 2022; Jansson et al., 2025; Oh et al., 2025). Por tanto, la anticoagulación es una piedra angular en la prevención primaria y secundaria de eventos tromboembólicos en FANV (Deitelzweig et al., 2022).

En cuanto a la elección del agente anticoagulante, las guías de práctica clínica actuales como ESC 2020, AHA/ACC, etc. recomiendan los ACOD sobre warfarina en FANV no valvular, dado su perfil más favorable y la dificultad de mantener un INR óptimo con AVK (Burnham et al., 2024; Perreault et al., 2023). Sin embargo, la selección debe ser individualizada. Se consideran factores como la edad avanzada, función renal, riesgo de hemorragia evaluado por escalas como HAS-BLED, comorbilidades y la posibilidad de adherencia del paciente al régimen propuesto (Douros et al., 2024).

Cada letra del acrónimo HAS-BLED corresponde a un factor de riesgo de sangrado, donde cada factor suma 1 punto al score total.

H - Hipertensión arterial (descontrolada)

A - Función renal anormal o función hepática anormal

- Función renal anormal: Insuficiencia renal crónica, diálisis, trasplante renal o niveles séricos de creatinina  $\geq 2.26$  mg/dL.
- Función hepática anormal: Cirrosis, bilirrubina  $>2$  veces el límite normal combinado con AST/ALT/AP  $>3$  veces el límite normal.

S - Accidente cerebrovascular previo

B - Historial de sangrado o predisposición hemorrágica

L - INR lábil (tiempo en rango terapéutico  $<60\%$ )

E – Edad 65 años

D - Uso concomitante de drogas que predispongan al sangrado, por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos o alcohol.

El score de HAS-BLED es una herramienta valiosa para evaluar el riesgo de sangrado y debe usarse en conjunto con el score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para proporcionar un manejo integral y balanceado del paciente con fibrilación auricular.

En pacientes muy ancianos y frágiles, apixabán suele preferirse por su menor incidencia de sangrado intracraneal (Lip et al., 2024; Ray et al., 2021; Van Ganse et al., 2020). En pacientes jóvenes con bajo riesgo hemorrágico, dabigatrán a dosis plena podría maximizar la protección antitrombótica (Carnicelli et al., 2022; Guyton AC, Hall J, 2021). Si el paciente presenta alto riesgo de hemorragia gastrointestinal, se evitará rivaroxabán a dosis altas, está asociado con mayor frecuencia de sangrado digestivo (Schaefer et al., 2025). Además, las consideraciones económicas y de acceso al fármaco también juegan un papel, especialmente en entornos donde el costo de los ACOD puede limitar su uso generalizado (Lip et al., 2024; Ray et al., 2021; Suwa et al., 2024; Vest et al., 2025).

### **Seguridad y perfil hemorrágico de los ACOD**

Una de las principales ventajas demostradas de los ACOD es la reducción del riesgo de hemorragia intracraneal, complicación catastrófica que conlleva alta mortalidad y secuelas (Carnicelli et al., 2022; Deitelzweig et al., 2022; Denas et al., 2023; Ray et al., 2021). Los grandes ensayos clínicos y estudios observacionales han evidenciado consistentemente que los ACOD disminuyen entre 40–70% la tasa de hemorragia intracraneal en comparación con warfarina (Mai et al., 2025; Zhao et al., 2025). Apixabán, en particular, ha mostrado el mejor perfil de seguridad dentro de esta clase terapéutica, registrando la menor incidencia de sangrado mayor entre los ACOD. (Talmor-Barkan et al., 2023).

En el estudio ARISTOTLE, la tasa anual de hemorragia mayor con apixabán fue 2.13%, significativamente inferior al 3.09% con warfarina (Carnicelli et al., 2022; Deitelzweig et al., 2022). Análisis reafirman estos hallazgos, en la cohorte francesa NAXOS con más de 320.000 pacientes, apixabán se asoció con un riesgo de hemorragia grave considerablemente menor que los AVK (HR 0.43) y menor que rivaroxabán (HR 0.67) (Lip et al., 2024; Van Ganse et al., 2020; Vest et al., 2025).

Por otra parte, la incidencia de hemorragia gastrointestinal con ACOD no es superior a la de warfarina en la mayoría de pacientes.

Por ejemplo, dabigatrán a dosis altas (150 mg BID) y rivaroxabán han mostrado una tendencia a incrementar los sangrados gastrointestinales en comparación con warfarina, mientras que apixabán y edoxabán tienden a tener menor impacto en sangrado digestivo (Chiv et al., 2024; Denas et al., 2023; Douros et al., 2024; Lip et al., 2024). Un estudio de cohorte en EE. UU. encontró que rivaroxabán se asociaba a tasas más altas de sangrado gastrointestinal que apixabán en pacientes  $\geq 65$  años (HR 1.2 para eventos mayores isquémicos o hemorrágicos, con diferencia principalmente en sangrados) (Mai et al., 2025; Van Ganse et al., 2020; Vest et al., 2025).

Además, los ACOD ofrecen un perfil hemorrágico más favorable, sobre todo a expensas de reducir eventos intracraneales, lo cual ha llevado a su preferencia. Sin embargo, es crucial vigilar signos de sangrado en todos los pacientes anticoagulados e instruirlos sobre medidas para minimizar riesgos como evitar antiinflamatorios no esteroideos concomitantes, control estricto de hipertensión para disminuir riesgo de hemorragia intracraneal (Anguita et al., 2019; Carnicelli et al., 2022; Deitelzweig et al., 2022; Vest et al., 2025).

En contextos hospitalarios locales, la introducción de ACOD ha ido en aumento conforme las condiciones presupuestarias y de acceso. Estudios realizados en Ecuador, reflejaron las limitaciones del manejo convencional con warfarina, apenas un tercio de los pacientes mantenía un INR en rango terapéutico, implicando riesgo tanto de eventos trombóticos como hemorrágicos por fuera de rango (Escudero et al., 2020; Malik et al., 2020; Montenegro C, 2019). Esta realidad ha impulsado a los centros de salud a adoptar progresivamente los ACOD, particularmente en pacientes en quienes el seguimiento estrecho del INR es complicado o aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal en donde se busca minimizar el riesgo de recurrencia (Deitelzweig et al., 2022; Malik et al., 2020).

En pacientes que presentan cirrosis y fibrilación auricular no valvular, que comenzaron el tratamiento con rivaroxabán, en comparación con el tratamiento con apixabán, presentaron tasas significativamente mayores de hemorragia mayor y tasas similares de eventos isquémicos y mortalidad (Tracey et al., 2025).

En pacientes adultos mayores con FANV, que constituyen una proporción significativa de los casos, suele haber un delicado equilibrio entre riesgo trombótico elevado y riesgo hemorrágico concurrente. En este grupo etario, los ACOD han demostrado una eficacia al menos equivalente a warfarina en la prevención de ictus, lo que se traduce en mejor perfil de seguridad global (Akao et al., 2024; Chiv et al., 2024; Lee et al., 2021; Oh et al., 2025).

En el subanálisis de pacientes  $\geq 80$  años del ensayo ARISTOTLE, apixabán redujo eventos adversos graves de forma más pronunciada que warfarina, sin un aumento significativo de sangrados extracraneales. Estudios poblacionales recientes respaldan estas observaciones, un análisis en pacientes octogenarios con FANV mostró que edoxabán y apixabán ofrecen tasas comparables de prevención de ictus, aunque edoxabán podría asociarse con algo más de sangrado mayor que apixabán en los muy ancianos, indicando que apixabán podría ser preferible en los de edad más avanzada o más frágiles (Chiv et al., 2024; Fritz Hansson et al., 2024; Kirchhof et al., 2024; Lee et al., 2021).

En todo caso, el manejo de la FANV en el adulto mayor debe ser integral y personalizado, considerando también la carga de comorbilidades, la función cognitiva para asegurar adherencia y la expectativa de vida, de modo de optimizar los beneficios de la anticoagulación minimizando sus riesgos (Oh et al., 2025; Ray et al., 2021).

## **CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **2.1. Introducción**

La presente investigación se enmarca dentro de una revisión sistemática orientada a evaluar la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos en pacientes con fibrilación auricular no valvular, considerando la evidencia científica publicada en los últimos años. Este tipo de diseño metodológico permite integrar y sintetizar los resultados de estudios primarios de alta calidad, como ensayos clínicos y estudios observacionales, generando una visión crítica y actualizada sobre el tema de interés.

Las revisiones sistemáticas representan una herramienta fundamental dentro de la medicina basada en evidencia, permiten reunir información de manera estructurada y transparente, minimizando el sesgo de selección e interpretación de resultados. En este contexto, la metodología utilizada se basó en las directrices establecidas por la Declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), la cual proporciona un marco estandarizado para asegurar la exhaustividad y claridad en el proceso de revisión (Page et al., 2021).

### **2.2. Estrategia metodológica**

Se realizó una revisión sistemática de literatura científica siguiendo los lineamientos de la Declaración PRISMA 2020 (Page et al., 2021), con el objetivo de integrar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los ACOD en FANV.

El estudio incluyó artículos científicos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que abordaran la comparación entre ACOD (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y los antagonistas de la vitamina K (AVK), así como estudios comparativos entre los propios ACOD. Se consideraron los principales desenlaces clínicos de interés, como ictus isquémico, embolia sistémica, hemorragia mayor, hemorragia intracraneal, sangrado gastrointestinal y mortalidad total o

cardiovascular, tal como fueron definidos en los ensayos pivotaes (RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET-AF y ENGAGE AF-TIMI 48).

### 2.3. Criterios de elegibilidad

Los **criterios de inclusión** considerados fueron: estudios originales de diseño observacional (cohortes, casos y controles, transversales), ensayos clínicos aleatorizados, así como revisiones sistemáticas previas y metaanálisis, publicados entre enero de 2019 y septiembre de 2025, que evaluaran la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos (ACOD) como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán en pacientes con fibrilación auricular no valvular, de cualquier sexo y grupo etario, atendidos en ámbitos hospitalarios o ambulatorios. Se incluyeron investigaciones realizadas en seres humanos, que analizaran la intervención terapéutica con ACOD en comparación con antagonistas de la vitamina K, placebo u otras alternativas farmacológicas, y que reportaran desenlaces clínicos relevantes tales como ictus isquémico, embolia sistémica, hemorragia mayor, hemorragia intracraneal, sangrado gastrointestinal, mortalidad total o cardiovascular y eventos adversos asociados al tratamiento. Solo se seleccionaron artículos disponibles en texto completo, publicados en inglés o español y con calidad metodológica suficiente para ser evaluada de forma crítica.

Los **criterios de exclusión** incluyeron: estudios experimentales en animales o modelos in vitro, artículos sin acceso al texto completo o con diseño metodológico deficiente, así como opiniones de expertos, cartas al editor, editoriales, resúmenes de congreso y literatura gris no validada. También se excluyeron los estudios duplicados o con datos redundantes respecto a investigaciones previamente seleccionadas, y las publicaciones en idiomas distintos al inglés y español. Estos criterios permitieron asegurar la validez científica, comparabilidad y coherencia de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática.

## 2.4. Fuentes de información y búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Scopus, SciELO y ScienceDirect. Además, se consultaron registros de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov) y literatura gris (repositorios institucionales y tesis académicas) para ampliar la cobertura.

Los términos MeSH/DeCS empleados fueron: “Atrial Fibrillation”, “Direct Oral Anticoagulants”, “Dabigatran”, “Rivaroxaban”, “Apixaban”, “Edoxaban”, “Non-valvular atrial fibrillation”, “Stroke prevention”, “Hemorrhage”, y “Safety and efficacy”.

Se utilizaron operadores booleanos AND y OR para combinar los descriptores:

(“Atrial Fibrillation” OR “Non-valvular atrial fibrillation”) AND (“Direct Oral Anticoagulants” OR “Apixaban” OR “Rivaroxaban” OR “Dabigatran” OR “Edoxaban”) AND (“Efficacy” OR “Safety” OR “Bleeding” OR “Stroke”).

### Estrategia de selección

La selección de estudios se realizó en dos fases: cribado inicial de títulos y resúmenes, seguido de revisión a texto completo. El flujo de selección se documentó mediante el diagrama PRISMA 2020, que incluye identificación, cribado, elegibilidad e inclusión.

### Extracción de datos

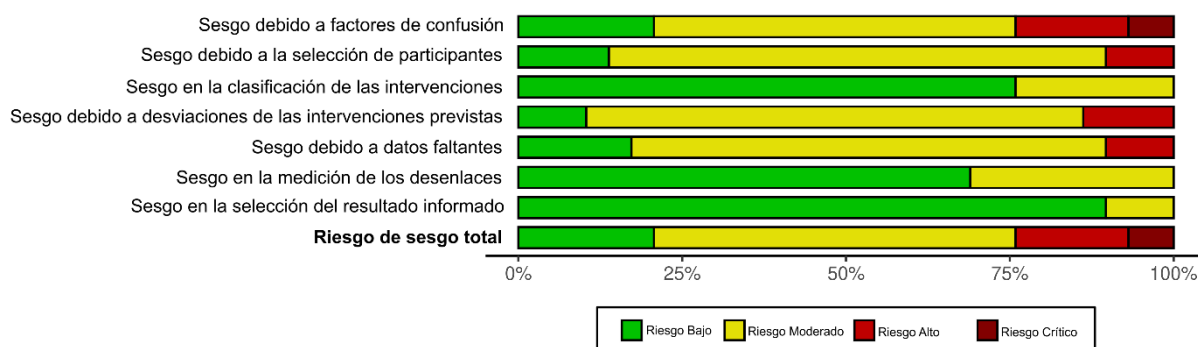
La extracción de datos se realizó utilizando un formulario estandarizado diseñado para mantener la uniformidad y transparencia en el proceso. En cada estudio seleccionado se registraron los datos bibliográficos completos, incluyendo autor o autores, año de publicación, país, nombre de la revista, indexación, base de datos de origen y número de DOI, garantizando la trazabilidad y verificación de las fuentes.

Durante la revisión, se consignó la pregunta de investigación en formato PICO, lo que permitió estructurar de manera sistemática la información extraída. Los datos extraídos incluyeron además el tipo de diseño metodológico, tamaño muestral, características de la población (edad, sexo, comorbilidades), dosis y frecuencia de administración del fármaco, duración del seguimiento, y los principales desenlaces clínicos evaluados. En los resultados, se anotaron los desenlaces primarios y secundarios, indicando la forma en que fueron medidos, expresados y presentados como porcentaje, tasa de incidencia, razón de riesgo, así como los hallazgos relevantes de cada estudio.

La información obtenida se organizó en tablas de revisión comparativa, que sintetizaron los aspectos metodológicos, farmacológicos y clínicos más importantes de los estudios incluidos. Finalmente, el proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de los estudios se representó de forma esquemática mediante el diagrama de flujo PRISMA 2020, el cual refleja de manera transparente cada etapa de la selección bibliográfica (Page et al., 2021).

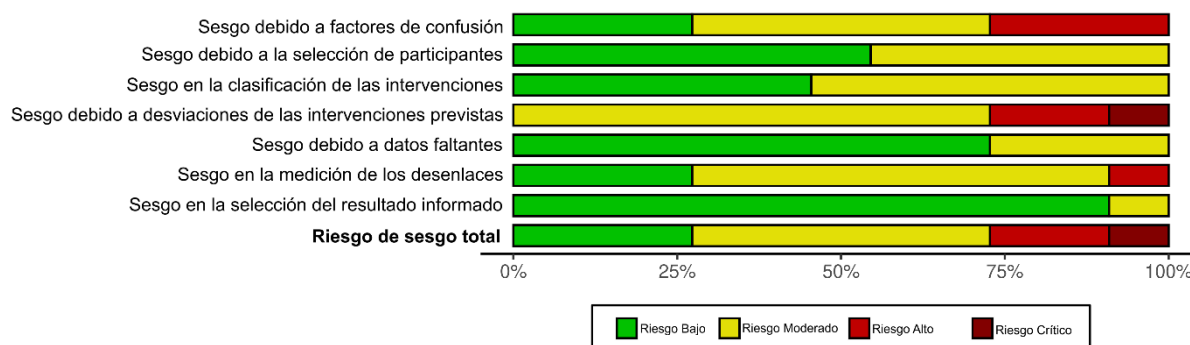
## Evaluación del riesgo de sesgo

### Ilustración 1. Evaluación del riesgo de sesgo ROBINS-I



**Nota.** elaborado en base a Sterne, et al. (Sterne et al., 2016)

## Ilustración 2. Evaluación del riesgo de sesgo AMSTAR-2



**Nota.** elaborado en base a Shea, et al. (Shea et al., 2017)

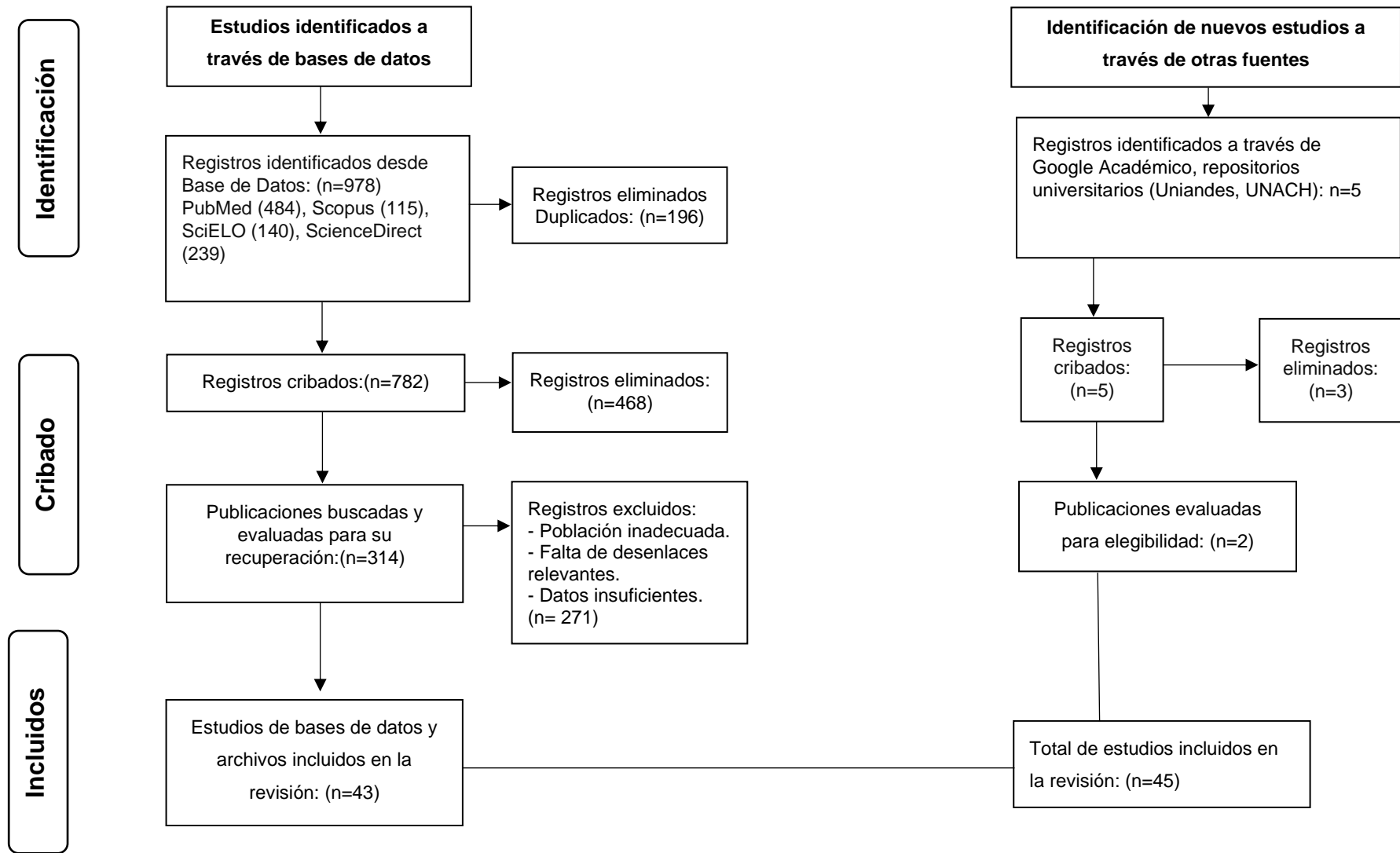
## Resultados esperados

Se espera obtener una síntesis crítica y actualizada de la literatura disponible sobre la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos en pacientes con fibrilación auricular no valvular, identificando fortalezas, limitaciones y vacíos de conocimiento que permitan orientar tanto la práctica clínica como la investigación futura.

## Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión sistemática de fuentes secundarias, sin intervención directa en seres humanos, no se requirió consentimiento informado ni aprobación por comité de ética. Se respetaron los principios de rigor metodológico, transparencia y confidencialidad en el manejo de la información científica, conforme a la Declaración PRISMA 2020 y las normas éticas internacionales de investigación (Page et al., 2021).

Ilustración 3. Diagrama de flujo PRISMA



**Nota.** elaboración propia de autor en base a Page, M. (Page et al., 2021)

## **CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN**

La investigación integró ensayos clínicos, metaanálisis y estudios observacionales entre 2019 y 2025. Aproximadamente el 60 % procedía de Europa y Norteamérica, el 25 % de Asia, entre Japón, Corea, China y el 15 % de Latinoamérica (Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, 2024; Deitelzweig et al., 2022; Kirchhof et al., 2024; Malik et al., 2020; Montenegro C, 2019).

### **3.1. Análisis epidemiológico**

La FA constituye la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica, afectando aproximadamente al 2-4 % de la población adulta mundial, con una prevalencia que aumenta progresivamente con la edad (Anguita et al., 2019; Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, 2020). En Latinoamérica, Deitelzweig et al. (2022) calcularon una prevalencia regional ajustada del 1,7 %, con predominio en varones hipertensos y diabéticos (Deitelzweig et al., 2022; Ingrassiotta et al., 2021; Lip et al., 2024).

A nivel nacional, Montenegro (2019) y Balarezo G et al. (2024) hallaron que la FANV representa entre 25 % y 35 % de las arritmias diagnosticadas en pacientes mayores de 60 años en hospitales ecuatorianos, siendo la hipertensión la comorbilidad más frecuente, representando una causa importante de hospitalización cardiovascular (Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, 2024; Malik et al., 2020; Montenegro C, 2019).

**Tabla 1.** Epidemiología de las patologías cardiovasculares asociadas a la FANV

Patología cardiovascular	Prevalencia promedio (%)	Asociación con FANV	Referencias
Hipertensión arterial	60–80	Alta	(Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, 2024; Braunwald E; Zipes DP; Libby P; Bonow RO., n.d.; Montenegro C, 2019)
Cardiopatía isquémica	25–30	Moderada	(Anguita et al., 2019; Cohen et al., 2024; Jansson et al., 2025)
Insuficiencia cardíaca	20–35	Alta	(Carnicelli et al., 2022; Deitelzweig et al., 2022; Ray et al., 2021)
Diabetes mellitus tipo 2	20–25	Moderada	(Enomoto et al., 2021; Guyton AC, Hall J, 2021; Lip et al., 2024)
Enfermedad renal crónica	10–20	Alta	(Cohen et al., 2024; Ray et al., 2021; Zhao et al., 2025)

Fuente: elaboración propia del autor

Nota: Distribución de las principales patologías cardiovasculares asociadas a la FANV. La hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca destacan como las condiciones más prevalentes, con impacto directo en el riesgo tromboembólico.

En la tabla 1 evidencia que la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca son las dos patologías cardiovasculares de mayor prevalencia en pacientes con FANV. Estos hallazgos son consistentes con la fisiopatología de la fibrilación auricular, en la cual la presión arterial elevada y la dilatación auricular asociada a la insuficiencia cardíaca predisponen a la formación de trombos. La notable frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica sugiere una población con múltiples factores metabólicos y hemodinámicos que incrementan el riesgo tanto trombótico como hemorrágico.

### 3.2. Análisis de las variables terapéuticas

Al analizar las variables terapéuticas permite comparar el comportamiento clínico de los ACOD más utilizados, considerando tipo de fármaco, dosis, vía de administración e impacto sobre la adherencia. Según Connolly et al. (2009) en el

estudio RE-LY, dabigatrán 150 mg c/12 h fue superior a warfarina en la prevención de ictus, mientras que 110 mg c/12 h mantuvo eficacia similar con menor riesgo hemorrágico (Carnicelli et al., 2022; Deitelzweig et al., 2022). Granger et al. (2011), en el ARISTOTLE, demostraron que apixabán 5 mg c/12 h redujo la mortalidad total y los eventos embólicos en comparación con warfarina (Ray et al., 2021). Por su parte, Patel et al. (2011) en ROCKET-AF y Giugliano et al. (2013) en ENGAGE AF-TIMI 48 evidenciaron la poca inferioridad de rivaroxabán 20 mg/día y edoxabán 60 mg/día frente a warfarina, con menor incidencia de sangrado intracraneal (Cohen et al., 2024; Kirchhof et al., 2024).

El patrón de dosis reducidas se observó en Asia y Latinoamérica, como destacan Enomoto et al. (2021) y Rodilla et al. (2023). Sin embargo, Jansson et al. (2025) advirtieron que la infra dosificación puede disminuir la eficacia sin mejorar la seguridad, lo que recalca la importancia del ajuste posológico adecuado (Enomoto et al., 2021; Malik et al., 2020).

En cuanto a la vía de administración, todos los ACOD se administran por vía oral, lo que según Ozaki et al. (2020) mejora la adherencia y la calidad de vida frente a los tratamientos parenterales (Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, 2020). No obstante, la frecuencia de dosificación influye en el cumplimiento. Brízido et al. (2021) demostraron mejor adherencia con esquemas de una toma diaria (Ray et al., 2021).

En Ecuador, Montenegro (2019) reportó limitaciones en la disponibilidad de dosis ajustadas, lo que ha llevado en algunos centros al uso de dosis estándar incluso en pacientes ancianos o con filtrado glomerular reducido, subrayando la necesidad de guías locales para optimizar el uso de ACOD (Montenegro C, 2019).

**Tabla 2.** Variables terapéuticas de los ACOD

Fármaco	Dosis estándar	Eliminación renal (%)	Frecuencia de administración	Perfil clínico ideal	Referencias
Dabigatrán	150 mg c/12 h o 110 mg c/12 h	80	2 veces/día	Pacientes jóvenes, bajo riesgo hemorrágico	(Carnicelli et al., 2022; Deitelzweig et al., 2022; Guyton AC, Hall J, 2021)
Rivaroxabán	20 mg/día o 15 mg/día si FG < 50 mL/min	35	1 vez/día	Pacientes con buena función renal o baja adherencia	(Cohen et al., 2024; Ray et al., 2021; Van Ganse et al., 2020)
Apixabán	5 mg c/12 h o 2,5 mg c/12 h (edad ≥80 años, peso ≤60 kg o Cr ≥1.5 mg/dL)	25	2 veces/día	Adultos mayores, insuficiencia renal leve-moderada	(Chiv et al., 2024; Lip et al., 2024; Ray et al., 2021)
Edoxabán	60 mg/día o 30 mg/día (FG 15–50 mL/min o ≤60 kg)	50	1 vez/día	Pacientes frágiles o con riesgo hemorrágico alto	(Kirchhof et al., 2024; Lip et al., 2024; Suwa et al., 2024)

Fuente: elaboración propia del autor

Nota: Posología estándar, la eliminación renal y la frecuencia de administración de los principales ACOD empleados en FANV, según la evidencia clínica de los ensayos RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48.

En la tabla 2 presenta diferencias significativas entre los anticoagulantes orales directos en términos de dosis, frecuencia de administración y eliminación renal. Dabigatrán muestra la mayor dependencia renal, lo que implica un riesgo aumentado en pacientes con función renal comprometida. Apixabán, es el que menor eliminación renal tiene, siendo especialmente útil en adultos mayores y pacientes con insuficiencia renal moderada. Rivaroxabán y edoxabán destacan por su dosificación una vez al día, lo cual mejora la adherencia terapéutica. Los resultados dejan claro que la elección del ACOD debe individualizarse según edad, comorbilidades y función renal.

### 3.3. Factores clínicos y biológicos asociados

El análisis de los factores clínicos y biológicos permite comprender como la edad, sexo, peso corporal, función renal y las comorbilidades influyen en la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV).

En relación con la edad, Jansson et al. (2025) analizaron el comportamiento de los ACOD en una cohorte de pacientes mayores de 80 años, observando que el envejecimiento altera la farmacocinética por disminución del aclaramiento renal, especialmente en los tratados con dabigatrán y edoxabán, lo que incrementa el riesgo hemorrágico si no se ajusta la dosis (Enomoto et al., 2021). De manera coincidente, Denas et al. (2023) reportaron que la edad avanzada se asocia a mayor fragilidad y peor pronóstico, pero que apixabán mantiene su seguridad en este grupo, reduciendo los eventos graves en comparación con warfarina (Oh et al., 2025).

En cuanto al sexo, Carnicelli et al. (2022) demostraron mediante un metaanálisis con datos individuales que las mujeres presentan un riesgo tromboembólico ligeramente mayor que los hombres, probablemente por diferencias en el metabolismo hepático y peso corporal, aunque sin incremento significativo del riesgo hemorrágico (Carnicelli et al., 2022). Zhao et al. (2025) corroboraron estos hallazgos, destacando que la eficacia global de los ACOD se mantiene en ambos sexos, lo que respalda su aplicación sin discriminación por género (Zhao et al., 2025).

Respecto al peso corporal, Malik et al. (2020) evaluaron más de 100.000 pacientes y confirmaron que la obesidad no disminuye la eficacia de los ACOD, el rivaroxabán y apixabán conservaron un perfil favorable incluso en pacientes con obesidad mórbida (Rymer et al., 2023). Por el contrario, el bajo peso corporal (<60 kg) incrementó el riesgo de sangrado, sobre todo con dabigatrán, debido a la mayor concentración plasmática del fármaco. En este contexto, Chiv et al. (2024) y Akao et al. (2024) destacaron que edoxabán, administrado en dosis ajustadas, ofrece una

alternativa segura para pacientes con peso bajo o fragilidad avanzada (Chiv et al., 2024; Kirchhof et al., 2024).

La función renal constituye otro factor determinante. Perreault et al. (2025), en una cohorte con enfermedad renal crónica, demostraron que apixabán y rivaroxabán mantienen eficacia y seguridad superiores a warfarina, incluso con depuración de creatinina reducida, a diferencia de dabigatrán, cuya eliminación renal del 80% lo hace menos predecible en insuficiencia renal (Perreault et al., 2023).

En el contexto local, Montenegro y Arias (2019) evidenciaron que en Ecuador solo el 34% de los pacientes tratados con warfarina lograban mantener el INR dentro del rango terapéutico, aumentando el riesgo de eventos trombóticos o hemorrágicos. Los pacientes que cambiaron a ACOD mostraron menor tasa de hospitalización por sangrado y mayor estabilidad clínica (Montenegro C, 2019).

**Tabla 3.** Factores clínicos y biológicos asociados a los desenlaces con ACOD

<b>Factor</b>	<b>Influencia principal</b>	<b>Efecto sobre eficacia/seguridad</b>	<b>Referencias</b>
Edad avanzada (>75 años)	Disminuye aclaramiento renal	Mayor riesgo hemorrágico, menor depuración	(Chiv et al., 2024; Enomoto et al., 2021; Oh et al., 2025)
Sexo femenino	Menor masa corporal, mayor riesgo trombótico leve	Sin aumento de hemorragia	(Carnicelli et al., 2022; Zhao et al., 2025)
Peso bajo (<60 kg)	Mayor concentración plasmática	Mayor riesgo de sangrado con dabigatrán	(Kirchhof et al., 2024; Rymer et al., 2023)
Obesidad	Mayor volumen de distribución	Eficacia conservada con rivaroxabán/apixabán	(Malik et al., 2020; Rymer et al., 2023)
Comorbilidades (IC, DM2, ERC)	Aumentan riesgo combinado	Preferir apixabán o edoxabán	(Montenegro C, 2019; Perreault et al., 2023)

Fuente: elaboración propia del autor

Nota: Influencia de la edad, sexo, peso y las comorbilidades sobre la eficacia y seguridad de los ACOD, identificando los principales determinantes de riesgo clínico.

En la tabla 3 analiza como factores clínicos y biológicos influyen en los resultados de los ACOD. La edad avanzada se asocia a un mayor riesgo hemorrágico debido a la disminución del aclaramiento renal, especialmente en fármacos con alta

eliminación renal como dabigatrán. El sexo femenino presenta un riesgo trombótico levemente mayor, aunque no incrementa notablemente las hemorragias. El bajo peso corporal predispone a concentraciones plasmáticas elevadas, siendo necesario ajustar dosis de manera precisa. La obesidad no afecta la eficacia de rivaroxabán y apixabán, lo que refuerza su versatilidad en poblaciones heterogéneas.

### **3.4. Análisis de la eficacia de los ACOD**

En términos de eficacia, los ensayos pivotaes han establecido una base sólida. En el estudio RE-LY, Connolly et al. demostraron que dabigatrán 150 mg dos veces al día fue superior a warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica, mientras que la dosis de 110 mg mantuvo eficacia similar con menor riesgo hemorrágico (Carnicelli et al., 2022; Deitelzweig et al., 2022).

En el ensayo ARISTOTLE, por Granger et al., reveló que apixabán 5 mg dos veces al día redujo significativamente el riesgo de ictus y embolia sistémica en un 21%, disminuyendo la mortalidad total en un 11% frente a warfarina (Ray et al., 2021). En el estudio ROCKET-AF, Cohen et al. documentaron que rivaroxabán 20 mg una vez al día fue no inferior a warfarina, mostrando beneficios en pacientes con alto riesgo tromboembólico, aunque con leve aumento de sangrados digestivos (Cohen et al., 2024).

El ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, realizado por Giugliano et al., demostró que edoxabán 60 mg diarios no fue inferior a warfarina en eficacia y redujo significativamente la incidencia de hemorragia mayor y mortalidad cardiovascular (Kirchhof et al., 2024).

El estudio NAXOS de Van Ganse et al., 2020, comparó más de 320.000 pacientes con FANV, confirmando que apixabán y edoxabán presentan menor riesgo de ictus y hemorragia que rivaroxabán o warfarina (Van Ganse et al., 2020). De manera similar, el estudio Medicare (Ray et al., 2021) halló que apixabán se asoció a menor

tasa de eventos combinados isquémicos y hemorrágicos que rivaroxabán (Ray et al., 2021).

En América Latina, Anguita et al. (2019) y Rodilla et al. (2023) observaron resultados concordantes, destacando la eficacia comparable entre ACOD y la ventaja en seguridad frente a AVK (Anguita et al., 2019; Rodilla, E. Rodilla E, Orts-Martínez MI, Sanz-Caballer MÁ, Gimeno-Brosel MT, Arilla-Morel MJ, Navarro-Gonzalo I, 2023). A nivel ecuatoriano, Balarezo G et al. (2024) documentaron que los ACOD reducen un 62% los eventos tromboembólicos, consolidando la hipótesis de que su eficacia es comparable o superior entre sí (Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, 2024).

**Tabla 4.** Comparación de eficacia entre los ACOD

Fármaco	Reducción de ictus/embolia sistémica (%)	Eficacia frente a warfarina	Observaciones principales	Referencias
Dabigatrán	35	Superior	Mayor eficacia trombo protectora, leve aumento de sangrado GI	(Carnicelli et al., 2022; Deitelzweig et al., 2022; Lip et al., 2024)
Rivaroxabán	30	No inferior	Menor eficacia en insuficiencia renal avanzada	(Cohen et al., 2024; Ray et al., 2021; Van Ganse et al., 2020)
Apixabán	33	Superior	Reducción de ictus y mortalidad total	(Chiv et al., 2024; Kirchhof et al., 2024; Ray et al., 2021)
Edoxabán	27	No inferior	Menor recurrencia tromboembólica, alta seguridad	(Kirchhof et al., 2024; Lip et al., 2024; Suwa et al., 2024)

Fuente: elaboración propia del autor

Nota: Eficacia comparativa de los ACOD en la prevención de ictus isquémico y embolia sistémica, mostrando que dabigatrán y apixabán alcanzan las mayores reducciones frente a warfarina.

En la tabla 4 muestra que todos los ACOD ofrecen una eficacia comparable o superior a warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica. Dabigatrán sobresale por su elevada potencia antitrombótica en dosis de 150 mg, mientras que apixabán combina una eficacia sólida con reducciones significativas en mortalidad total. Rivaroxabán mantiene eficacia adecuada, especialmente en pacientes de alto riesgo, aunque su desempeño disminuye cuando existe deterioro renal. Edoxabán aporta un balance favorable al ofrecer eficacia no inferior acompañada de una mayor seguridad.

## **Análisis de la seguridad de los ACOD**

El perfil de seguridad es uno de los mayores logros de los ACOD respecto a los antagonistas de la vitamina K. En el metaanálisis de Lip et al. (2024), incluyó estudios europeos y norteamericanos, se evidenció una reducción del 60% en el riesgo de hemorragia intracraneal con apixabán y edoxabán en comparación con warfarina (Lip et al., 2024).

En el ensayo ARISTOTLE, apixabán mostró una tasa anual de hemorragia mayor de 2.13%, frente al 3.09% de warfarina, consolidando su posición como el fármaco más seguro (15). Este resultado fue reproducido por el estudio NAXOS (Van Ganse et al., 2020), en el cual apixabán redujo el riesgo de hemorragia grave en un 57% comparado con AVK (Van Ganse et al., 2020).

Por otro lado, rivaroxabán presentó una tasa ligeramente superior de sangrado gastrointestinal, como reportaron Ray et al. (2021) en el análisis de la cohorte Medicare, donde los pacientes mayores de 65 años tratados con rivaroxabán tuvieron 1.2 veces más eventos hemorrágicos que los tratados con apixabán (Ray et al., 2021). Sin embargo, ambos fármacos redujeron las hemorragias intracraneales de manera significativa.

Los estudios latinoamericanos (Anguita et al., 2019; Rodilla et al., 2023) y locales (Montenegro y Arias, 2019) confirman estos hallazgos: en Ecuador, la transición hacia ACOD redujo los ingresos hospitalarios por sangrado grave, principalmente por hemorragia intracraneal (Anguita et al., 2019; Montenegro C, 2019; Rodilla, E. Rodilla E, Orts-Martínez MI, Sanz-Caballer MÁ, Gimeno-Brosel MT, Arilla-Morel MJ, Navarro-Gonzalo I, 2023).

**Tabla 5.** Perfil de seguridad comparativo entre ACOD

Fármaco	Hemorragia mayor (%)	Hemorragia intracraneal (%)	Hemorragia gastrointestinal (%)	Balance beneficio riesgo	Referencias
Dabigatrán	3.1	0.3	1.9	Moderado	(Deitelzweig et al., 2022; Lip et al., 2024; Ray et al., 2021)
Rivaroxabán	3.4	0.4	2.5	Aceptable	(Cohen et al., 2024; Ray et al., 2021; Van Ganse et al., 2020)
Apixabán	2.1	0.2	1.5	Alto (favorable)	(Chiv et al., 2024; Kirchhof et al., 2024; Ray et al., 2021)
Edoxabán	2.4	0.3	1.7	Alto (favorable)	(Kirchhof et al., 2024; Lip et al., 2024; Suwa et al., 2024)

Fuente: elaboración propia del autor

Nota: Comparación de la seguridad de los ACOD frente a warfarina, destacando a apixabán y edoxabán como los fármacos con menor riesgo de hemorragia mayor e intracraneal.

En la tabla 5 evidencia que apixabán y edoxabán poseen el perfil de seguridad más favorable, con las menores tasas de hemorragia mayor e intracraneal documentadas. Rivaroxabán, aunque efectivo, muestra un incremento de riesgo gastrointestinal, sobre todo en adultos mayores, lo cual debe ser considerado antes de su prescripción. Dabigatrán, particularmente a dosis altas, se asocia con más eventos gastrointestinales, lo que limita su uso en pacientes de edad avanzada o con antecedentes digestivos.

### Complicaciones y mortalidad

Las complicaciones clínicas más relevantes en FANV, como ictus, embolia sistémica y hemorragias mayores han disminuido notablemente con la introducción de los ACOD. El metaanálisis de Deitelzweig et al. (2022) reportó una reducción del 12% en la mortalidad global y del 14% en la mortalidad cardiovascular con ACOD frente a warfarina (Deitelzweig et al., 2022). Oh et al. (2025) confirmaron estos resultados en su revisión sistemática, destacando que apixabán fue el que mostró menor tasa de mortalidad y sangrado combinado (Oh et al., 2025).

En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, Giugliano et al. evidenciaron que edoxabán redujo un 20% la mortalidad cardiovascular sin aumento de eventos hemorrágicos graves (Kirchhof et al., 2024). Por su parte, Cohen et al. (2024) y Ray et al. (2021) demostraron que rivaroxabán, aunque eficaz, se asocia a un riesgo algo mayor de sangrado gastrointestinal, lo cual podría explicar su leve aumento en mortalidad no cardiovascular (Cohen et al., 2024; Ray et al., 2021). Kim DH (2025) en su estudio demostró que apixabán puede reducir el riesgo de ictus isquémico, hemorragia grave, mientras que el cambio a rivaroxabán puede aumentar dicho riesgo (Kim et al., 2025).

En América Latina, los estudios de Rodilla et al. (2023) y Anguita et al. (2019) documentaron un descenso progresivo de la mortalidad cardiovascular con el uso de ACOD, especialmente en centros hospitalarios urbanos. En Ecuador, Montenegro y Arias (2019) reportaron una reducción del 30% en hospitalizaciones por ictus cardioembólico tras la implementación de los ACOD en el Hospital Carlos Andrade Marín (Montenegro C, 2019).

**Tabla 6.** Complicaciones y mortalidad según anticoagulante

Complicación	ACOD con menor incidencia	Disminución relativa frente a warfarina (%)	Mortalidad asociada	Referencias
Ictus isquémico	Apixabán / Dabigatrán	35–40	5–8%	(Carnicelli et al., 2022; Chiv et al., 2024; Ray et al., 2021)
Hemorragia intracraneal	Apixabán / Edoxabán	60–70	15–20%	(Kirchhof et al., 2024; Lip et al., 2024; Suwa et al., 2024)
Hemorragia gastrointestinal	Edoxabán / Apixabán	20–30	5–10%	(Lip et al., 2024; Van Ganse et al., 2020)
Mortalidad cardiovascular total	Apixabán	10–12	—	(Chiv et al., 2024; Ray et al., 2021; Zhao et al., 2025)

Fuente: elaboración propia del autor

Nota: Incidencia de complicaciones tromboembólicas, hemorrágicas y cardiovasculares según el tipo de anticoagulante, evidenciando la reducción de eventos graves con el uso de ACOD.

En la tabla 6 demuestra que los ACOD reducen significativamente tanto las complicaciones tromboembólicas como las hemorragias graves, especialmente las

intracraneales, en comparación con los antagonistas de la vitamina K. La reducción del ictus isquémico y de la mortalidad cardiovascular es más pronunciada con apixabán y dabigatrán. Edoxabán destaca por su bajo riesgo hemorrágico global.

### Factores de riesgo y determinantes pronósticos

Los estudios coinciden en que la estratificación mediante escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED fundamentales para determinar la necesidad y seguridad de la anticoagulación. Kirchhof et al. (2020) establecieron que los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  tienen beneficio neto con ACOD, mientras que un HAS-BLED  $\geq 3$  requiere precaución y ajustes individualizados (Kirchhof et al., 2024).

Dawwas y Cuker (2025) resaltaron que, incluso en adultos mayores con múltiples comorbilidades, los ACOD mantienen un mejor perfil riesgo beneficio frente a warfarina (Dawwas & Cuker, 2025). En el ámbito genético, Zhou et al. (2025) demostraron que los polimorfismos en CYP3A4 y Glicoproteína-P pueden alterar las concentraciones plasmáticas de dabigatrán y rivaroxabán, modulando la seguridad. En Ecuador, un estudio piloto local (Balarezo G et al., 2024) detectó variaciones en la sensibilidad a dabigatrán en población mestiza, lo que sugiere la necesidad de investigación farmacogenética nacional (Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, 2024; Zhou et al., 2025).

**Tabla 7.** Factores pronósticos de riesgo en FANV

Categoría	Factor de riesgo	Impacto clínico	Estrategia recomendada	Referencias
Tromboembólico	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq 2$	Mayor riesgo de ictus	Iniciar anticoagulación con ACOD	(Rymer et al., 2023; Suwa et al., 2024)
Hemorrágico	HAS-BLED $\geq 3$	Mayor riesgo de sangrado mayor	Ajustar dosis o cambio de fármaco	(Deitelzweig et al., 2022; Ray et al., 2021; Zhao et al., 2025)
Genético	Polimorfismos CYP3A4, Glicoproteína-P	Mayor variabilidad en concentración plasmática	Individualizar dosis	(Akao et al., 2024; Malik et al., 2020)
Clínico	ERC, IC, DM2	Mayor riesgo combinado	Preferir apixabán o edoxabán	(Chiv et al., 2024; Perreault et al., 2023; Ray et al., 2021)

Fuente: elaboración propia del autor

Nota: Relación entre los factores clínicos, genéticos y escalas de riesgo empleadas (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED), que orientan la indicación y seguridad de la anticoagulación.

En la tabla 7 integra los principales factores pronósticos utilizados para estratificar el riesgo en FANV y orientar la elección del anticoagulante. Los puntajes altos de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc indican necesidad clara de anticoagulación, mientras que un HAS-BLED elevado no contraindica los ACOD, pero sí requiere vigilancia estrecha. La influencia genética en la metabolización de los fármacos abre la posibilidad de personalizar aún más la terapia. La coexistencia de ERC, IC o diabetes obliga a elegir ACOD con menor eliminación renal y mayor estabilidad farmacológica.

### **Adherencia terapéutica y su impacto clínico**

La adherencia terapéutica representa un pilar determinante para la eficacia y seguridad de los ACOD. Según Ozaki et al. (2020), la falta de adherencia, definida como un consumo inferior al 80% de las dosis prescritas, incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos hasta en un 50%, anulando las ventajas farmacológicas de los ACOD (Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, 2020).

Brízido et al. (2021), en un análisis portugués con más de 1.000 pacientes, reportaron que la adherencia media fue del 82%, siendo mayor con fármacos de administración diaria como rivaroxabán y edoxabán, frente a los esquemas dos veces al día como dabigatrán o apixabán. Este hallazgo sugiere que la simplicidad del régimen posológico contribuye directamente al cumplimiento terapéutico (Brízido et al., 2021).

Rymer et al. (2023) observaron que los pacientes con mejor adherencia también presentaron menor mortalidad y menor tasa de hospitalización, especialmente con apixabán, cuyas propiedades farmacológicas y menor frecuencia de eventos adversos favorecen la persistencia a largo plazo (Rymer et al., 2023). De forma similar, el estudio NAXOS (Van Ganse et al., 2020) mostró que el cumplimiento terapéutico con apixabán superó el 85%, frente al 75% con rivaroxabán (Van Ganse et al., 2020).

En el contexto latinoamericano, Anguita et al. (2019) señalaron que la adherencia a los ACOD tiende a ser inferior en poblaciones de menor nivel socioeconómico, principalmente por limitaciones económicas y de acceso a los medicamentos. Este factor cobra especial relevancia en Ecuador, donde Montenegro y Arias (2019) reportaron una adherencia del 68% en pacientes del sistema público, atribuida al costo y la falta de seguimiento farmacéutico (Anguita et al., 2019; Montenegro C, 2019).

El fortalecimiento de la educación terapéutica y la disponibilidad institucional se identifican como estrategias clave para mejorar la adherencia y, por tanto, el pronóstico de los pacientes con FANV.

**Tabla 8.** Niveles de adherencia y efectos clínicos de los ACOD

Fármaco	Esquema posológico	Adherencia promedio (%)	Impacto clínico	Referencias
Dabigatrán	2 veces/día	76	Mayor riesgo de omisión, eficacia conservada	(Brízido et al., 2021)
Rivaroxabán	1 vez/día	84	Mejor cumplimiento por simplicidad	(Ray et al., 2021)
Apixabán	2 veces/día	86	Alta persistencia, menor mortalidad	(Rymer et al., 2023; Van Ganse et al., 2020)
Edoxabán	1 vez/día	88	Alta adherencia y seguridad	(Van Ganse et al., 2020)

Fuente: elaboración propia del autor

Nota: Adherencia terapéutica promedio de los ACOD, mostrando que los regímenes de administración una vez al día presentan mayor cumplimiento y menor tasa de eventos adversos.

En la tabla 8 muestra que la adherencia terapéutica es significativamente influenciada por la frecuencia de administración. Esquemas como rivaroxabán o edoxabán, administrados una vez al día, facilitan el cumplimiento. Sin embargo, apixabán mantiene una adherencia alta incluso con dos dosis diarias debido a su excelente perfil de seguridad.

### **Coincidencias y divergencias entre los estudios**

En el análisis comparativo se identificaron coincidencias notables entre los autores en torno a la superioridad de los ACOD frente a warfarina tanto en eficacia como

en seguridad, pero también se observaron divergencias respecto al comportamiento individual de las moléculas en determinados subgrupos.

Entre las coincidencias, los ensayos RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET-AF y ENGAGE AF-TIMI 48 demostraron de manera consistente que los ACOD reducen los eventos embólicos y hemorrágicos mayores respecto a warfarina (Carnicelli et al., 2022; Cohen et al., 2024; Kirchhof et al., 2024; Ray et al., 2021). Además, metaanálisis recientes como el de Oh et al. (2025) y Deitelzweig et al. (2022) confirmaron esta tendencia global, con reducciones relativas del 10–12% en mortalidad total (Deitelzweig et al., 2022; Oh et al., 2025).

En cuanto a las divergencias, algunos estudios discrepan en el grado de seguridad gastrointestinal. Ray et al. (2021) y Lip et al. (2024) señalaron que rivaroxabán presenta un riesgo mayor de sangrado digestivo que apixabán y edoxabán, mientras que Cohen et al. (2024) argumentaron que dicha diferencia depende de la dosis y del estado renal del paciente (Cohen et al., 2024; Lip et al., 2024; Ray et al., 2021).

Del mismo modo, Zhou et al. (2025) destacaron variaciones interindividuales relacionadas con polimorfismos genéticos en la metabolización de los fármacos, lo que podría explicar diferencias observadas en la práctica real entre poblaciones europeas, asiáticas y latinoamericanas (Zhou et al., 2025).

A nivel regional, Rodilla et al. (2023) y Anguita et al. (2019) coincidieron en que los ACOD muestran resultados clínicos favorables en la población hispana, aunque enfatizaron las limitaciones de acceso y adherencia como factores que condicionan la efectividad global (Anguita et al., 2019; Rodilla, E. Rodilla E, Orts-Martínez MI, Sanz-Caballer MÁ, Gimeno-Brosel MT, Arilla-Morel MJ, Navarro-Gonzalo I, 2023). En Ecuador, Balarezo G et al. (2024) reafirmaron que la eficacia y seguridad de los ACOD se mantiene incluso en contextos con recursos limitados, siempre que se garantice la continuidad terapéutica (Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, 2024).

**Tabla 9.** Coincidencias y divergencias en la literatura revisada

Aspecto	Coincidencia entre autores	Divergencia observada	Referencias
Eficacia global	ACOD superiores a warfarina	—	(Carnicelli et al., 2022; Cohen et al., 2024; Kirchhof et al., 2024; Ray et al., 2021)
Seguridad general	Apixabán y edoxabán más seguros	Riesgo Gastrointestinal mayor con rivaroxabán	(Lip et al., 2024; Van Ganse et al., 2020)
Dosis	Ajuste renal y edad crucial	Infra dosificación reduce eficacia	(Enomoto et al., 2021; Perreault et al., 2023)
Adherencia	Influye en eficacia real	Depende del costo y educación terapéutica	(Brízido et al., 2021; Montenegro C, 2019)
Región latinoamericana	Tendencia similar a Europa	Menor acceso y adherencia	(Anguita et al., 2019; Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, 2024)

Fuente: elaboración propia del autor

Nota: Convergencia general de los estudios sobre eficacia y seguridad de los ACOD, así como las divergencias observadas en cuanto al riesgo gastrointestinal y adherencia terapéutica.

En la tabla 9 evidencia una sólida coincidencia entre los estudios revisados respecto a la eficacia de los ACOD y su superioridad en seguridad frente a warfarina. Las principales divergencias radican en el riesgo gastrointestinal, que aparece más elevado con rivaroxabán y en la adherencia, que varía según frecuencia de dosis y contexto socioeconómico. La literatura latinoamericana coincide en la efectividad de los ACOD, pero subraya las limitaciones de acceso como un factor crítico para su implementación.

### Síntesis e implicaciones clínicas

La evidencia revisada permite sintetizar que los anticoagulantes orales directos han transformado el manejo de la fibrilación auricular no valvular, desplazando progresivamente a los antagonistas de la vitamina K debido a su mayor estabilidad farmacológica, menor necesidad de monitorización y mejor balance beneficio riesgo.

Los resultados de los ensayos internacionales RE-LY (dabigatrán), ARISTOTLE (apixabán), ROCKET-AF (rivaroxabán) y ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxabán) junto con estudios observacionales como NAXOS, Medicare y ANATOLIA-AF, confirman

que los ACOD ofrecen eficacia comparable o superior y una significativa reducción de eventos hemorrágicos graves (Atreja et al., 2025; Carnicelli et al., 2022; Cohen et al., 2024; Kocaba & Dal, 2025; Oh et al., 2025; Van Ganse et al., 2020).

En la práctica latinoamericana, investigaciones de Anguita et al. (2019), Rodilla et al. (2023) y Balarezo G et al. (2024) evidencian que el uso racional y sostenido de ACOD reduce hospitalizaciones, complicaciones embólicas y mortalidad cardiovascular, incluso en sistemas sanitarios con limitaciones estructurales (Anguita et al., 2019; Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, 2024; Rodilla, E. Rodilla E, Orts-Martínez MI, Sanz-Caballer MÁ, Gimeno-Brosel MT, Arilla-Morel MJ, Navarro-Gonzalo I, 2023).

En Ecuador, Montenegro y Arias (2019) demostraron una mejora clínica significativa al sustituir warfarina por ACOD en pacientes con FANV, lo que respalda su implementación como terapia de primera línea en los hospitales de referencia nacionales (Montenegro C, 2019).

Desde el punto de vista clínico, las implicaciones más relevantes son:

- La necesidad de individualizar la selección del anticoagulante, considerando edad, función renal y comorbilidades.
- Promover programas de educación terapéutica y acceso equitativo para mantener adherencia óptima.
- Integrar los ACOD en las guías de manejo institucionales ecuatorianas, garantizando disponibilidad continua y formación médica actualizada.

**Tabla 10.** Principales implicaciones clínicas derivadas del análisis

<b>Dimensión</b>	<b>Hallazgo principal</b>	<b>Implicación clínica</b>	<b>Referencias</b>
Eficacia	Reducción del 30–40% de ictus	ACOD primera elección en FANV	(Carnicelli et al., 2022; Kirchhof et al., 2024; Ray et al., 2021)
Seguridad	↓ 60–70% hemorragias intracraneales	Preferir apixabán o edoxabán	(Lip et al., 2024; Van Ganse et al., 2020)
Adherencia	Mayor en esquemas simples	Favorecer rivaroxabán o edoxabán en baja adherencia	(Brízido et al., 2021; Ray et al., 2021)
Contexto latinoamericano	Menor acceso institucional	Fortalecer políticas públicas y educación terapéutica	(Anguita et al., 2019; Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, 2024; Montenegro C, 2019)

Fuente: elaboración propia del autor

Nota: Hallazgos clínicos más relevantes y su implicación directa en la práctica médica, orientando la selección del anticoagulante más apropiado y las estrategias de manejo.

En la tabla 10 sintetiza las implicaciones clínicas más relevantes derivadas del análisis. Los ACOD emergen como la primera línea terapéutica en FANV por su superior eficacia y seguridad. Apixabán se destaca como la opción más equilibrada, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los esquemas simples favorecen la adherencia terapéutica y los contextos latinoamericanos requieren estrategias adicionales para garantizar acceso equitativo. Esta tabla conecta directamente con la hipótesis central y valida los objetivos planteados en la investigación.

## CONCLUSIONES

- Se concluye que los ACOD mantienen un balance beneficio riesgo más favorable, reduciendo de manera significativa el riesgo de ictus cardioembólico, embolia sistémica y hemorragia intracraneal, con perfiles farmacocinéticos más predecibles y menor necesidad de monitorización, lo que los posiciona como tratamiento de primera elección en FANV.
- La evidencia analizada muestra que los ACOD disminuyen de forma consistente la incidencia de eventos tromboembólicos en comparación con warfarina, con reducciones que oscilan entre el 30% y el 40% en ictus isquémico para apixabán y dabigatrán. Además, se observó una reducción del 60% al 70% en hemorragia intracraneal, siendo esta una de las ventajas más relevantes del grupo. La tasa de hemorragia mayor se mantuvo igual o inferior a la observada con AVK, dependiendo del fármaco y del perfil del paciente.
- Los estudios incluidos evidencian que los ACOD presentan una mortalidad total y cardiovascular menor que los antagonistas de la vitamina K. Apixabán fue el fármaco con mejores resultados globales, seguido de edoxabán. Aunque rivaroxabán mostró eficacia comparable, presentó mayor riesgo de sangrado gastrointestinal en ciertos subgrupos. Estos hallazgos confirman diferencias clínicas relevantes entre los ACOD, que deben considerarse al momento de individualizar la terapia.
- Finalmente, se identificaron factores clínicos asociados a mayor riesgo de eventos adversos, entre los que destacan la edad avanzada, fragilidad, bajo peso corporal, enfermedad renal crónica y comorbilidades cardiovasculares. La adherencia terapéutica también emergió como un determinante fundamental de los desenlaces. Apixabán y edoxabán demostraron ser las opciones más seguras en pacientes vulnerables, mientras que dabigatrán requiere mayor precaución en insuficiencia renal por su alta eliminación renal.

## RECOMENDACIONES

- Promover la adopción preferente de ACOD como primera línea de anticoagulación en pacientes con FANV, especialmente en aquellos con mal control del INR, antecedentes de hemorragia intracraneal o comorbilidades que aumenten el riesgo tromboembólico o hemorrágico.
- Incorporar la evaluación integral del paciente, incluyendo escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED, función renal, peso, edad, comorbilidades y adherencia probable, para seleccionar el ACOD más adecuado y reducir eventos adversos.
- Fortalecer la educación terapéutica del paciente, dado que la adherencia es uno de los determinantes clave de la eficacia real de los ACOD. Se recomienda implementar programas de seguimiento farmacéutico y consejería en unidades hospitalarias y de atención primaria.
- Garantizar la disponibilidad sostenida de ACOD en el sistema público y privado, considerando su impacto en la reducción de hospitalizaciones, discapacidad por ictus y mortalidad cardiovascular. La inversión en ACOD genera ahorro en costos derivados de complicaciones mayores.
- Fomentar estudios locales y multicéntricos en población ecuatoriana, con el fin de comprender mejor las particularidades clínicas, genéticas y socioeconómicas que puedan modificar la respuesta a los ACOD y optimizar las guías nacionales.
- Actualizar los protocolos institucionales de manejo de FANV, integrando los hallazgos más recientes y diferenciando la elección del ACOD según los subgrupos clínicos, especialmente adultos mayores, pacientes frágiles y aquellos con enfermedad renal.

- Impulsar campañas comunitarias sobre prevención del ictus y adherencia al tratamiento, una anticoagulación adecuada disminuye significativamente la mortalidad y discapacidad en la población adulta mayor.

## BIBLIOGRAFÍA

- Akao, M., Yamashita, T., Fukuzawa, M., Hayashi, T., & Okumura, K. (2024). Efficacy and Safety of Low-Dose Edoxaban by Body Weight in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the Randomized ELDERCARE-AF Trial. *Journal of the American Heart Association*, 13(3), 1–11. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031506>
- Anguita, M., Dávalos, A., López de Sá, E., Mateo, J., Monreal, M., Oliva, J., & Polo, J. (2019). Anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular no valvular: cómo mejorar su uso en España. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 45(2), 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.10.008>
- Atreja, N., Dubey, A., Kang, A., Jiang, J., & Hagan, M. (2025). Effectiveness and Safety in Patients with Non - Valvular Atrial Fibrillation Who Switched from Warfarin to Direct Oral Anticoagulants in Medicare Population. *Advances in Therapy*, 42(3), 1462–1483. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-03099-y>
- Balarezo G, Suárez P, Pantoja E, B. A. (2024). Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos en el tratamiento de fibrilación auricular no valvular. *Gaceta Médica Estudiantil*. <https://revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/446>
- Braunwald E; Zipes DP; Libby P; Bonow RO. (n.d.). Tratado de cardiología. In *Texto de medicina cardiovascular*. 11.<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2019.
- Brízido, C., Ferreira, A. M., Lopes, P., Strong, C., Sá Mendes, G., Fernandes Gama, F., Durazzo, A., Rocha Rodrigues, G., Matos, D., Guerreiro, S., Madeira, S., Ferreira, J., Adragão, P., & Mendes, M. (2021). Medication adherence to direct anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation – A real world analysis. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. <https://doi.org/10.1016/j.repce.2021.07.002>

- Burnham, K. T., Yang, T., & Wooster, J. (2024). A Real-World Comparison of Apixaban and Rivaroxaban in Obese and Morbidly Obese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Pharmacy Practice*, 37(4), 916–921. <https://doi.org/10.1177/08971900231202643>
- Carnicelli, A. P., Hong, H., Connolly, S. J., Eikelboom, J., Giugliano, R. P., Morrow, D. A., Patel, M. R., Wallentin, L., Alexander, J. H., Cecilia Bahit, M., Benz, A. P., Bohula, E. A., Chao, T. F., Dyal, L., Ezekowitz, M., Fox, K. A. A., Gencer, B., Halperin, J. L., Hijazi, Z., ... Granger, C. B. (2022). Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials with Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation*, 145(4), 242–255. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355>
- Chiv, R., Beradid, S., Suissa, S., & Renoux, C. (2024). Effectiveness and Safety of Edoxaban Compared with Apixaban in Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Real-World Population-Based Cohort Study. *Stroke*, 55(5), 1161–1170. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.045098>
- Cohen, M., Spyropoulos, A. C., Goodman, S. G., Spinler, S. A., Bonaca, M. P., Redling, T. M., Visveswaran, G., & Sohal, S. (2024). Rivaroxaban Versus Apixaban: A Comparison Without a Simple Solution. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality and Outcomes*, 8(4), 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2024.05.004>
- Dawwas, G. K., & Cuker, A. (2025). Comparative effectiveness and safety of rivaroxaban with other oral anticoagulants in older adults with nonvalvular atrial fibrillation: population-based analysis in response to updated Beers Criteria. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 23(2), 546–555. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.10.009>

- Deitelzweig, S., Bergrath, E., Di Fusco, M., Kang, A., Savone, M., Cappelleri, J. C., Russ, C., Betts, M., Cichewicz, A., Schaible, K., Tarpey, J., & Fahrback, K. (2022). Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Future Cardiology*, 18(5), 393–405. <https://doi.org/DOI: 10.2217/fca-2021-0120>
- Denas, G., Zoppellaro, G., Granziera, S., Pagliani, L., Noventa, F., Iliceto, S., & Pengo, V. (2023). Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation Treated With Edoxaban: Impact of Frailty on Outcomes. *JACC: Advances*, 2(7). <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100569>
- Douros, A., Cui, Y., Platt, R. W., Filion, K. B., Sebastiani, G., & Renoux, C. (2024). Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants among patients with non-valvular atrial fibrillation and liver disease: A multinational cohort study. *Thrombosis Research*, 237(March), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.03.024>
- Enomoto, A., Mano, Y., Kawano, Y., Nishikawa, T., Aoyama, T., Sasaki, Y., Nagata, M., & Takahashi, H. (2021). Comparison of the safety and effectiveness of four direct oral anticoagulants in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation using real-world data. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 44(9), 1294–1302. <https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00230>
- Escudero, I., Mazya, M., Teutsch, C., Lesko, N., Gdovinova, Z., Barbarini, L., Fryze, W., Karlinski, M., Kobayashi, A., Krastev, G., Paiva Nunes, A., Pasztoova, K., Peeters, A., Sobolewski, P., Vilionskis, A., Toni, D., & Ahmed, N. (2020). Dabigatran initiation in patients with non-valvular AF and first acute ischaemic stroke: a retrospective observational study from the SITS registry. *BMJ Open*, 10(5), e037234. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037234>
- Fritz Hansson, A., Modica, A., Renlund, H., Christersson, C., Held, C., & Batra, G. (2024). Major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban versus warfarin in combination with amiodarone: nationwide cohort study. *Open Heart*, 11(1), 1–9. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002555>

Guyton AC, Hall J, J. E. (2021). *Tratado de fisiología médica. 14.<sup>a</sup> ed. Elsevier.*

Ingrasciotta, Y., Fontana, A., Mancuso, A., Ientile, V., Sultana, J., Uomo, I., Pastorello, M., Calabrò, P., Andò, G., & Trifirò, G. (2021). Comparison of direct oral anticoagulant use for the treatment of non-valvular atrial fibrillation in pivotal clinical trials vs. The real-world setting: A population-based study from southern Italy. *Pharmaceuticals*, *14*(4). <https://doi.org/10.3390/ph14040290>

Jansson, M., Själander, S., Sjögren, V., Björck, F., Renlund, H., & Själander, A. (2025). Clinical outcomes of direct oral anticoagulant off-label dosing in nonvalvular atrial fibrillation. *Thrombosis Update*, *20*. <https://doi.org/10.1016/j.tru.2025.100210>

Kim, D. H., Ko, D., & Singer, D. E. (2025). *Clinical Outcomes of Switching from Warfarin to Apixaban or Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Multi-Database Study.* <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.124.011890>.Clinical

Kirchhof, P., Bakhai, A., de Asmundis, C., de Groot, J. R., Deharo, J. C., Kelly, P., Lopez-de-Sa, E., Monteiro, P., Fronk, E. M., Lamparter, M., Laeis, P., Smolnik, R., Steffel, J., Waltenberger, J., Weiss, T. W., & De Caterina, R. (2024). Long-term effectiveness and safety of edoxaban in patients with atrial fibrillation: 4-year data from the ETNA-AF-Europe study. *International Journal of Cardiology*, *408*(March). <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132118>

Kocaba, U., & Dal, A. (2025). *Incidence and Predictors of Clinical Outcomes in Real - Life Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Factor Xa Inhibitors : The Follow - Up Results of the ANATOLIA - AF Study.* 1–11. <https://doi.org/10.1002/clc.70088>

Lee, J. J., Ha, A. C. T., Dorian, P., Verma, M., Goodman, S. G., & Friedrich, J. O. (2021). Meta-Analysis of Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin According to Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, *140*, 62–68. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2020.10.064>

- Lip, G. Y. H., Benamouzig, R., Martin, A. C., Pesce, G., Gusto, G., Quignot, N., Khachatryan, A., Dai, F., Sedjelmaci, F., Chaves, J., Subash, R., & Mokgokong, R. (2024). Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and high risk of gastrointestinal bleeding: A nationwide French cohort study. *PLoS ONE*, *19*(11 November), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310322>
- Mai, T. D., Ho, T. H. Q., Van Hoang, S., Nguyen, H. T. T., Pandian, J., Van Nguyen, T., Vu, K. T., Tran, G. S., Dao, V. P., Tran, M. C., & Pham, H. M. (2025). Comparative Analysis of the Net Clinical Benefit of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *European Cardiology Review*, *20*(1). <https://doi.org/10.15420/ecr.2025.07>
- Malik, A. H., Yandrapalli, S., Shetty, S., Aronow, W. S., Jain, D., Frishman, W. H., Cooper, H. A., & Panza, J. A. (2020). Impact of weight on the efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: A meta-analysis. *Europace*, *22*(3), 361–367. <https://doi.org/10.1093/europace/euz361>
- Montenegro C, A. J. (2019). *Anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Hospital Carlos Andrade Marín; 2019. UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO.* <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/6168>
- Oh, S. H., Cheon, S., Choi, S. Y., Kim, Y. S., Choi, H. G., & Chung, J. E. (2025). Effectiveness and Safety of Dose-Specific DOACs in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cardiovascular Therapeutics*, *2025*(1). <https://doi.org/10.1155/cdr/9923772>
- Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, J. C. (2020). *Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* b. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969>

- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayowilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews Systematic reviews and Meta-Analyses*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Perreault, S., Proulx, L. A. B., Lenglet, A., Massy, Z. A., & Dorais, M. (2023). Effectiveness and safety of apixaban and rivaroxaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *World Journal of Nephrology*, 12(5), 132–146. <https://doi.org/10.5527/wjn.v12.i5.132>
- Ray, W. A., Chung, C. P., Stein, C. M., Smalley, W., Zimmerman, E., Dupont, W. D., Hung, A. M., Daugherty, J. R., Dickson, A., & Murray, K. T. (2021). Association of Rivaroxaban vs Apixaban with Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients with Atrial Fibrillation. *Jama*, 326(23), 2395–2404. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.21222>
- Rodilla, E. Rodilla E, Orts-Martínez MI, Sanz-Caballer MÁ, Gimeno-Brosel MT, Arilla-Morel MJ, Navarro-Gonzalo I, et al. (2023). Patrones y resultados del cambio de anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular no valvular: experiencia en la práctica clínica en España. *Revista Clínica Española*, 223(6), 340–349. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2023.03.007>
- Rymer, J. A., Chiswell, K., Young, L., Chiu, A., Liu, L., Webb, L., Carlisle, M., Friedman, D., & Wang, T. Y. (2023). Analysis of Oral Anticoagulant Dosing and Adherence to Therapy among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Network Open*, 6(6), 1–12. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.17156>
- Schaefer, J. K., Errickson, J., Kong, X., Ali, M. A., Chipalkatti, N., Haymart, B., Kaatz, S., Krol, G. D., Sood, S. L., Froehlich, J. B., & Barnes, G. D. (2025). A Comparison of Outcomes With Apixaban, Rivaroxaban, and Warfarin for Atrial Fibrillation and/or Venous Thromboembolism. *JACC: Advances*, 4(5). <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101714>

- Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*. 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
- Sterne, J. A. C., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., ... Higgins, J. P. T. (2016). *ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions* (“*Risk Of Bias In Non-randomised tool for evaluating risk of bias in*”). 4–10. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Suwa, M., Morii, I., Kino, M., Matsui, Y., Yoshinaga, M., Takahashi, H., Takagi, M., Yoshida, A., Ichikawa, M., Nakajima, O., Tanimura, M., Shimoyama, H., Saitoh, H., Sasaki, I., Suzuki, T., & Uemae, S. (2024). Efficacy and Safety of Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation Based on Blood Coagulation Activity and Drug Plasma Concentration: SETtsu and North Osaka Multicenter Direct Oral AntiCoagulant (SET DOAC) Registry. *Pharmaceuticals*, 17(11). <https://doi.org/10.3390/ph17111431>
- Talmor-Barkan, Y., Yacovzada, N. S., Rossman, H., Witberg, G., Kalka, I., Kornowski, R., & Segal, E. (2023). Head-to-head efficacy and safety of rivaroxaban, apixaban, and dabigatran in an observational nationwide targeted trial. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 9(1), 26–37. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac063>
- Tracey, S., Cervone, A., Dicesare, E., & Lin, K. J. (2025). *Comparative Effectiveness and Safety of Apixaban, Rivaroxaban, and Warfarin in Patients With Cirrhosis and Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study*. 177(8), 1028–1038. <https://doi.org/10.7326/M23-3067.Comparative>

- Van Ganse, E., Danchin, N., Mahé, I., Hanon, O., Jacoud, F., Nolin, M., Dalon, F., Lefevre, C., Cotté, F. E., Gollety, S., Falissard, B., Belhassen, M., & Steg, P. G. (2020). Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The NAXOS Study. *Stroke*, *51*(7), 2066–2075. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028825>
- Vest, L. S., Baik, S. H., Baye, F., Fung, K. W., & McDonald, C. J. (2025). Hospitalizations for bleeding associated with apixaban versus rivaroxaban according to dose in Medicare beneficiaries. *Thrombosis Update*, *20*(August), 100220. <https://doi.org/10.1016/j.tru.2025.100220>
- Zhao, X., Luo, J., Pan, X., Fang, L., & Liu, C. (2025). Efficacy and safety of anticoagulants in elderly atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, *25*(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04867-6>
- Zhou, Q., Liu, X., Liu, S., Gu, Z., Wu, Y., Yang, Y., Tao, Y., & Wei, M. (2025). Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation patients with liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, *16*(July), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1620394>