



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**Efectos adversos de los anticoagulantes orales directos en
relación con la warfarina en pacientes con fibrilación
auricular**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

MEDICO

Autora: Maza Aldeán, Susana Alejandra

Directora: Cadena Agreda, Luz Marcela

LOJA
2022



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2022

Aprobación del director del Trabajo de Titulación

Loja, 16 de septiembre de 2022

Doctor
Víctor Hugo Vaca Merino
DIRECTOR DE LA CARRERA DE MEDICINA

Estimado

Me permito comunicar a usted que luego de la revisión del trabajo de titulación "Efectos adversos de los anticoagulantes orales directos en relación con la warfarina en pacientes con fibrilación auricular" realizado por la/el estudiante **MAZA ALDEÁN SUSANA ALEJANDRA** ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Atentamente,

Dra. Luz Marcela Cadena Agreda
CI 1103167506
**DIRECTORA DE TRABAJO DE FIN
DE TITULACIÓN**

Declaración de autoría y cesión de derechos

“Yo, Susana Alejandra Maza Aldeán, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

- Ser autor(a) del Trabajo de Titulación denominado: Efectos adversos de los anticoagulantes orales directos en relación con la warfarina en pacientes con fibrilación auricular, de la Titulación de Medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: RESUMEN, INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN, MARCO TEÓRICO, METODOLOGÍA, RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES siendo Luz Marcela Cadena Agreda, director (a) del presente trabajo; y, en tal virtud, eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual. Además, ratifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo son de mi exclusiva responsabilidad.
- Que mi obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTP, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.
- Autorizo a la Universidad Técnica Particular de Loja para que pueda hacer uso de mi obra con fines netamente académicos, ya sea de forma impresa, digital y/o electrónica o por cualquier medio conocido o por conocerse, sirviendo el presente instrumento como la fe de mi completo consentimiento; y, para que sea ingresada al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma:

Autor: Susana Alejandra Maza Aldeán

C.I.: 1105758856

Dedicatoria

Dedico este trabajo de titulación a Dios y la Virgen del Cisne por brindarme sabiduría, fortaleza y protección durante el transcurso de toda mi vida académica y ayudarme a vencer cada obstáculo que se presentó en el camino.

A mis padres, Franco Maza C y Susana Aldeán D a los que les debo mi vida entera, todo lo que he logrado hasta el día de hoy es fruto de lo que me han inculcado desde mi niñez, su amor inagotable, dedicación, consejos y apoyo constante e incondicional me han permitido formarme personal y profesionalmente. Gracias por toda su paciencia, su esfuerzo, por ser mi fuente de inspiración, por depositar toda su confianza y creer en mí, por alentarme cada vez que sentía que ya no podía más a pesar de la distancia, para mí siempre han estado presentes y hoy todo su sacrificio se ve reflejado en la culminación de mi carrera profesional.

A mis hermanos Samantha y Johan Maza Aldeán, por estar siempre junto a mí, por toda la paciencia que me han brindado y por su cariño.

A mis abuelitos terrenales Jorge Aldeán C, Rosa Díaz Ch y Nancy Camacho por todo su amor infinito, por ser parte de este arduo proceso, por sus sabios consejos y todo el apoyo que recibí de su parte y a mi abuelito Franco René que estoy segura que desde el cielo se alegra por esta meta alcanzada. Este logro también es de ustedes.

A mis tíos/as, primas/os, amigas y amigos que me alentaron para que cumpla uno de mis más grandes sueños.

Agradecimiento

Expreso mi agradecimiento a mis padres por todo el sacrificio y esfuerzo que han hecho para que logre culminar con éxito mis estudios universitarios.

A la carrera de medicina de la Universidad Técnica Particular de Loja, a todos los docentes que fueron parte de mi formación académica y que impartieron sus enseñanzas, conocimientos y sabios consejos, los que han permitido que me consolide como una profesional llena de humanismo.

Un agradecimiento especial a mi directora de tesis la Dra. Marcela Cadena, por su gran calidad humana, por todo su apoyo, paciencia y aporte en el transcurso de la elaboración de mi trabajo de titulación. Así mismo, a la directora de titulación la Dra. Beatriz Quintero quien nos motivó y presionó para lograr culminar con el trabajo.

Índice de Contenido

Contenido

Carátula.....	I
Aprobación del director del Trabajo de Titulación	II
Declaración de autoría y cesión de derechos	III
Dedicatoria	V
Agradecimiento.....	VI
Índice de Contenido	VII
Resumen	1
Abstract	2
Introducción.....	3
Justificación.....	3
Pregunta.....	5
Objetivos	5
Objetivo general.....	5
Objetivos específicos.....	6
Capítulo uno	7
Marco Teórico.....	7
1.1 Definición	7
1.2 Epidemiología	7
1.3 Diagnóstico de la fibrilación auricular	8
1.3.1 <i>Diagnóstico clínico</i>	8
1.3.2 <i>Diagnóstico electrocardiográfico</i>	9
1.4 Clasificación de la fibrilación auricular	9
1.5 Tratamiento	10
1.5.1 <i>Indicaciones para la anticoagulación</i>	11
1.5.2 <i>Contraindicaciones para la anticoagulación</i>	11
1.6 Tipos de anticoagulación	12
1.6.1 <i>Anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular</i>	12
Capítulo dos	15
Diseño Metodológico	15
2.1 Estrategia de búsqueda	15
2.2. Criterios de inclusión	20
2.3. Criterios de exclusión	20
2.4. Resultados	20
2.4.1. <i>Diagrama de flujo de resultados</i>	20
2.4.2. <i>Desarrollo de resultados</i>	22
Capítulo tres	55
Discusión.....	55
3.1 Discusión de resultados	55
Conclusiones	61

Abreviaturas	71
Anexos	72
Referencias	62

Índice de Tablas

Tabla 1 <i>Clasificación de síntomas de la EHRA</i>	8
Tabla 2 <i>Clasificación de la FA</i>	9
Tabla 3 <i>Estrategia PICO</i>	72
Tabla 4 <i>Términos MESH y DECS</i>	15
Tabla 5 <i>Ecuaciones de búsqueda en las bases de datos</i>	18
Tabla 6 <i>Detalles de los resultados de búsqueda</i>	22

Índice de Figuras

Figura 1 <i>Clasificación de los anticoagulantes orales directos</i>	13
Figura 2 <i>Resultados de la búsqueda bibliográfica</i>	21

Resumen

Introducción. La fibrilación atrial constituye un problema de salud pública, cuya estimación de incidencia y prevalencia va en ascenso, esto se justifica por la carga de factores de riesgo a los que está asociada y que favorecen las complicaciones. Su tratamiento se basa en 3 estrategias, una de ellas es la anticoagulación para la cual se han ido introduciendo nuevos fármacos con mayor perfil de seguridad y eficacia.

Objetivo: Investigar y describir la frecuencia de efectos adversos con el uso de anticoagulantes orales directos en comparación con la warfarina en pacientes con fibrilación auricular.

Metodología: Se efectuó una búsqueda diferentes bases de datos como: PubMed, Scopus y Lilacs, para lo cual se utilizaron términos MESH y DECS, así como los operadores booleanos AND y OR. Posterior a la obtención de los artículos, se aplicaron criterios de inclusión y de exclusión para restringir aquellos que se ajusten con los objetivos del estudio.

Conclusión. Los ACOD son nuevos fármacos cuyos estudios recientes, muestran beneficios prometedores para los pacientes con fibrilación atrial.

Palabras claves: fibrilación atrial, warfarina, inhibidores del factor Xa, dabigatrán, efectos adversos

Abstract

Introduction. Atrial fibrillation is a public health problem, the incidence and prevalence of which is increasing, this is justified by the burden of risk factors to which it is associated and which favor complications. Its treatment is based on 3 strategies, one of them is anticoagulation, for which new drugs with a higher safety and efficacy profile have been introduced.

Objective: To investigate and describe the frequency of adverse effects with the use of direct oral anticoagulants compared to warfarin in patients with atrial fibrillation.

Methodology: A search was carried out on different databases such as: PubMed, Scopus and Lilacs, for which MESH and DECS terms were used, as well as the Boolean operators AND and OR. After obtaining the articles, inclusion and exclusion criteria were applied to restrict those that fit the study objectives.

Conclusion. DOACs are new drugs whose recent studies show promising benefits for patients with atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, warfarin, factor Xa Inhibitors, dabigatran, adverse effects

Introducción

La fibrilación auricular constituye la anomalía cardíaca más común que puede dar lugar a un riesgo inminente de muerte o discapacidad, se relaciona con la pérdida de contracción auricular y la contracción anormal de los ventrículos (Borghi et al., 2021).

En el estudio efectuado por Jansson et al. (2021) se menciona que la salud física y mental pueden verse afectadas como consecuencia de una carga de fibrilación atrial >33%, es decir, aproximadamente ocho horas al día, lo que interfiere con las actividades cotidianas del paciente, generando a su vez gran impacto negativo en la calidad de vida.

Dado que la FA, suele ser asintomática o silente, las guías internacionales recomiendan que se realice el seguimiento oportuno mediante pruebas de cribado que incluyen: el control del pulso y el análisis electrocardiográfico a todos los individuos >65 años, ya que la edad por sí sola constituye uno de los factores de riesgo no modificables más frecuentes. El empleo de estas pruebas ha demostrado grandes beneficios que permiten el diagnóstico temprano y la implementación de medidas que disminuyan la aparición de complicaciones (McCallum et al., 2019).

Como se expone en el artículo publicado por Guo et al. (2020), se debe llevar a cabo un enfoque integral y multidisciplinarios para el inicio del tratamiento de la FA, para ello se puede emplear la estrategia ABC, en donde la "A" se refiere a la anticoagulación, para prevenir principalmente los episodios tromboembólicos y el ictus cerebral. La "B" se describe para el manejo de los síntomas, que consiste en mantener un control adecuado de la frecuencia o ritmo. Mientras que la "C" se ha descrito para el manejo del riesgo cardiovascular y las comorbilidades asociadas.

Justificación

El aumento de la población envejecida en todo el mundo, así como también de las iniciativas en los diferentes niveles de atención para la detección y el diagnóstico de la fibrilación auricular, son algunas de las situaciones que han contribuido a que la incidencia y prevalencia de la FA actual sea mayor, en comparación con años pasados y se ha estimado

que el riesgo de desarrollarla a lo largo de la vida en los individuos de 40 años o más es de 1 en 4 (Lane et al., 2017).

Por esta razón la FA es conocida como la arritmia cardíaca más común y se asocia con aumento tanto de la morbilidad, como la mortalidad. La prevalencia global estimada para el año 2010 fue de 596/100.000 en hombres y 373/100.000 en mujeres, mientras que las tasas de incidencia en el año 2010 fueron de 77/100.000 en hombres y 59/100.000 en las mujeres (Chugh et al., 2014).

Como mencionan Chamberlain et al. (2017) la FA se asocia a una serie de factores de riesgo los cuales se utilizan como herramientas para predecir el impacto que tendrán en los individuos con relación al número de hospitalizaciones y la comorbilidad que genera su falta de control.

Como consecuencia de la acumulación de estos factores de riesgo se genera un incremento sustancial en el riesgo de desarrollar ictus isquémico y embolia sistémica, que complican el cuadro de la fibrilación auricular y muchas veces da lugar a discapacidad que interfiere con la calidad de vida del paciente (Kodani & Akao, 2020).

Por lo tanto, la prevención de estos eventos tromboembólicos es fundamental para mejorar la esperanza de vida de aquellos que padecen FA, para lo cual se han elaborado una serie de guías con el objetivo de orientar el manejo de este tipo de complicaciones, en las cuales se aprobó inicialmente el uso de warfarina hasta el año 2010, en donde tuvo lugar la introducción de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K, los cuales reducen la mortalidad por todas las causas en alrededor de 10% en relación con la warfarina (Vinter et al., 2020).

Es importante reconocer que la fibrilación atrial es una patología frecuente, que afecta sobre todo a individuos >40 años y que está vinculada a una serie de comorbilidades prevalentes en nuestro medio, entre ellas: hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, hiperlipidemia, consumo de tabaco, ingesta de alcohol, entre otras. De manera que se considera un problema de salud pública el cual genera un impacto potencial en los costos de atención médica. Por consiguiente, es esencial dar el manejo adecuado a los pacientes, que

les permita llevar una vida cotidiana normal, sin que produzca interferencia de sus actividades.

Este trabajo de fin de titulación, efectuado a través de la búsqueda y recolección de datos de artículos científicos relacionados con los efectos adversos de los anticoagulantes orales directos comparados con la warfarina, pretende contrastar la seguridad y eficacia de los mismo para que su implementación como el tratamiento de primera línea en aquellos pacientes con riesgo de presentar eventos tromboembólicos, se haga de manera más segura y que se tomen en cuenta medidas de prevención que reduzca la mortalidad asociada a los acontecimientos secundarios que puedan tener lugar a causa de su prescripción.

Por lo antes dicho, esta investigación aportará información tanto a los profesionales de la salud, como a los estudiantes vinculados a estas áreas sobre los resultados que se generan posterior a la administración de los anticoagulantes orales directos o warfarina, y a su vez, poder evaluar el perfil de seguridad de los mismos y discriminar qué fármaco tiene mayor beneficio para los pacientes, señalando que los medicamentos anticoagulantes de que disponemos actualmente en el cuadro básico de medicamentos del Ministerio de Salud Pública (MSP) son la warfarina y el rivaroxabán.

También puede servir de guía para futuros proyectos que se efectúen en el país, ya que no existe como tal, un estudio que evalúe las reacciones adversas en la población ecuatoriana, la mayoría de artículos publicados son de países desarrollados o con niveles de ingresos altos, siendo importante tener un registro de estos incidentes a nivel nacional para lograr la reducción de las tasas de morbimortalidad asociadas a la fibrilación atrial.

Pregunta

¿Cuál es la frecuencia de los efectos adversos con el uso de anticoagulantes orales directos y warfarina en pacientes con fibrilación auricular?

Objetivos

Objetivo general

Investigar y describir la frecuencia de efectos adversos con el uso de anticoagulantes orales directos en comparación con la warfarina en pacientes con fibrilación auricular.

Objetivos específicos

Analizar la frecuencia de efectos adversos con el uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con fibrilación auricular.

Comparar la periodicidad de eventos secundarios con el uso de warfarina en pacientes con fibrilación auricular.

Describir la relación entre los efectos adversos con el uso de anticoagulantes orales directos frente a la warfarina en pacientes con fibrilación auricular.

Capítulo uno

Marco Teórico

1.1 Definición

A nivel mundial la fibrilación atrial es considerada una de las arritmias cardíacas más habituales dentro de la práctica clínica. se describe como una taquiarritmia supraventricular, la cual se puede identificar por la presencia de la activación eléctrica desordenada y variable de la aurícula, que adicionalmente cursa con ausencia de contracción auricular óptima, lo que a su vez genera un ritmo ventricular anómalo debido a la alteración en el proceso de propagación del impulso a través del nodo auriculoventricular (Michaud & Stevenson, 2018).

1.2 Epidemiología

Asociado al desarrollo de nuevas tecnologías médicas y el avance en las investigaciones, es claro el notable crecimiento de la esperanza de vida en la población a nivel mundial, situación que se acompaña del incremento de la supervivencia de individuos con enfermedades crónicas u otras comorbilidades, así como también un aumento en la incidencia y la prevalencia de la fibrilación atrial, por lo cual se considera una epidemia global (Kornej et al., 2020).

Al ser la FA la arritmia más frecuente, se ha comprobado que genera gran impacto en el entorno de salud pública y supone altos costos en la atención médica. Además, guarda una estrecha relación con factores de riesgo tanto modificables como el consumo de tabaco, la obesidad, el sedentarismo, la ingesta de alcohol, la hipertensión arterial, la diabetes, entre otras y los factores de riesgo no modificables como la genética, el sexo, la edad y la etnia (Zhang et al., 2021).

Como mencionan Lippi et al. (2021), en los resultados de su búsqueda, se estima que para el año 2050 la fibrilación atrial afectará a alrededor de 6 a 12 millones de personas en EE.UU, mientras que en Europa para el año 2060 se calculan aproximadamente 17,9 millones de personas afectadas. por lo general, la prevalencia de FA es mínima en los individuos

menores de 40 años, pero pasados los 80 años hay un incremento significativo que oscila entre el 10% al 17%.

Finalmente, Kavousi (2020) menciona que en torno al 1 – 2% de la población en general desarrollará FA. Y a pesar de que la incidencia ajustada por edad es mayor en los hombres, las mujeres son mayores en el momento del diagnóstico de la FA.

1.3 DIAGNÓSTICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

1.3.1 Diagnóstico clínico

A pesar de que en la fibrilación atrial las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas, es decir, que pueden ser consecuencia de otras enfermedades subyacentes y en ocasiones estar ausentes, es fundamental realizar una historia clínica detallada y una exploración física completa, tomando en cuenta los factores de riesgo más relevantes. Ya que los síntomas pueden llegar a ser tan graves e intensos, que originan ciertas limitaciones para efectuar las actividades cotidianas o interfieren con las relaciones personales, hasta causar una incapacidad total, lo que a su vez provoca serias repercusiones en la calidad de vida de los pacientes (Jankowska-Polańska et al., 2018).

En este contexto, es importante describir la situación sintomática en la que se encuentran los pacientes por medio de la escala de la European Heart Rhythm Association (EHRA), en la cual se contemplan estrategias que se pueden emplear para valorar los síntomas y efectuar su clasificación (Tabla 1).

Tabla 1

Clasificación de síntomas de la EHRA

Grados	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	La FA no genera síntomas
2a	Leves	Los síntomas de la FA no interfieren con la actividad diaria normal
2b	Moderados	Los síntomas de la FA no interfieren con la actividad diaria normal, sin embargo, generan molestias al paciente
3	Severos	Los síntomas de la FA interfieren con la actividad diaria normal

4	Discapacitantes	Los síntomas de la FA impiden la actividad diaria normal
---	-----------------	--

Nota. Modificado de Wynn et al. (2014).

Siontis et al. (2016) describieron que la presentación clínica de la fibrilación atrial se puede catalogar como: típica en la cual se incluyen las palpitaciones que son el síntoma característico; atípica la cual comprende la presencia de fatiga, disnea, dolor precordial, aturdimiento, síncope, capacidad de esfuerzo reducida o micción frecuente y asintomática donde la FA se considera un hallazgo incidental durante una evaluación de rutina, valoración preoperatoria o cuando se requiera atención médica urgente por otra patología.

En la actualidad esta clasificación se considera una herramienta valiosa puesto que los síntomas tienen gran implicación pronóstica, es decir, las manifestaciones clínicas permiten hacer una detección precoz de la FA y con ello, ejecutar medidas que ayuden a la prevención de complicaciones graves que aumentan la morbimortalidad y atenuar o eliminar los síntomas con la implementación de un tratamiento adecuado (Streuer et al., 2017).

1.3.2 Diagnóstico electrocardiográfico

Jawad-UI-Qamar et al. (2020) mencionan que la observación del registro electrocardiográfico se considera el estándar de oro para el diagnóstico de fibrilación atrial. Este se basa en un ECG de 12 derivaciones o un trazado de ECG de 1 derivación cuya duración sea mayor o igual a 30 segundos, con pérdida de la actividad de la onda P y la presencia de intervalos RR irregulares (en ausencia de un trastorno de la conducción auriculoventricular).

1.4 Clasificación de la fibrilación auricular

Se han planteado varios esquemas para la clasificación de la FA, pero actualmente se reconocen 5 tipos (tabla 2).

Tabla 2

Clasificación de la fibrilación atrial

Patrón de FA	Descripción
FA diagnosticada por primera vez	La FA no ha tenido diagnóstico previo, con independencia de la duración de la arritmia o la presencia y severidad de los síntomas asociados con ella

FA paroxística	La FA tiene una duración <7 días y se restablece de manera espontánea o con una intervención
FA persistente	La FA tiene una duración >7 días, al que se añaden los episodios que finalizan por cardioversión farmacológica o eléctrica tras más de 7 días
FA persistente de larga duración	Aquellos episodios de FA que tienen una duración >1 año después de adecuar una estrategia para el control del ritmo cardíaco
FA permanente	En este caso tanto el médico como el paciente asumen la FA y toman la decisión de no adoptar otras medidas ya sea para revertir o mantener el ritmo sinusal

Nota. Adaptado de Hindricks et al. (2021)

1.5 Tratamiento

La decisión de iniciar el tratamiento en las personas con fibrilación atrial se fundamenta principalmente en tres condiciones las cuales son: evitar episodios de tromboembolismo o ictus, impedir la aparición de síntomas y prevenir el desarrollo de una falla cardíaca secundaria que complique el cuadro (Loría et al., 2020).

Debido a estas circunstancias que se presenta vinculadas a la FA, en el caso de los eventos tromboembólicos se indica el uso de anticoagulantes orales ya sea antagonistas de la vitamina K o los anticoagulantes de acción directa, individualizando la prescripción en cada caso. Para mejorar los síntomas relacionados con esta enfermedad, se postula el control de la frecuencia cardíaca hasta lograr los objetivos propuestos por las diferentes guías (<80 lpm en reposo y <110 lpm durante la actividad moderada), esto se lo lleva a cabo con el uso de beta bloqueadores, antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos o digoxina, cuya elección depende de los síntomas presentes y también se consideran las reacciones adversas de los mismos (Moya i Mitjans, 2016).

Finalmente, para lograr conservar un ritmo sinusal se planteó la estrategia para el control del ritmo, la cual consiste en realizar una cardioversión eléctrica o farmacológica y la ablación con catéter (Hindricks et al., 2021).

1.5.1 Indicaciones para la anticoagulación

Según January et al. (2019), la indicación principal para la prescripción de anticoagulantes es prevenir los episodios de tromboembolia, para lo cual existen una serie de recomendaciones entre las que se menciona que los pacientes de sexo masculino con FA tengan una puntuación $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, mientras que las pacientes de sexo femenino tengan una puntuación ≥ 3 .

Sin embargo, el uso de la escala CHA_2DS_2-VASc , que si bien es una herramienta de uso clínico sencilla y al alcance de todos los médicos de atención primaria para la valoración de los pacientes con FA, no tiene una precisión tan alta para lograr estimaciones exactas del riesgo de ictus (Hindricks et al., 2021).

Tal como lo mencionan Alkhouli and Friedman (2019) el accidente cerebrovascular supone secuelas importantes para el desempeño posterior de los individuos que lo padecen, por tal motivo se considera un dato clave para el tratamiento de la FA, cuyo riesgo se puede cuantificar por medio de los scores que se han diseñado, en este contexto resulta fundamental mencionar que a pesar de ser el CHA_2DS_2-VASc el más utilizado, presenta ciertas limitaciones predictivas, ya que no se incluyen factores anatómicos, fisiológicos y electrográficos que podrían mejorar la estimación de riesgo (Quinn et al., 2017).

Por lo tanto, algunos datos sugieren que en ciertos pacientes con riesgo bajo la administración de anticoagulantes supone un beneficio clínico neto superior que se impone sobre el riesgo de hemorragia, donde la tasa de ACV al año es de aproximadamente 1 a 2% (Quinn et al., 2017).

1.5.2 Contraindicaciones para la anticoagulación

Entre las condiciones que limitan el uso de anticoagulantes en los pacientes con fibrilación atrial, se incluye la presencia de hemorragia activa grave cualquiera que sea su sitio de origen o mecanismo de producción (traumática o no traumática), la discrasia sanguínea crónica grave que involucra las trombocitopenias, anemias, hemoglobinopatías y cáncer hematológico o linfático y la enfermedad hepática en etapa terminal (Steinberg et al., 2019).

1.6 Tipos de anticoagulación

1.6.1 Anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular

Para Altiok and Marx (2018) el tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con FA, es un método que contribuye ampliamente a la prevención de los accidentes cerebrovasculares isquémicos y de los episodios de tromboembolismo los cuales se asocian con una mayor morbimortalidad.

Por esta razón, se han desarrollado algunas escalas que facilitan la toma de decisiones sobre cuáles son los individuos que se beneficiarían del tratamiento o aquellos que no se consideran aptos para recibirlo, valorando el riesgo/beneficio del mismo. Para lo cual, se han propuesto la puntuación de CHA₂DS₂-VASc y la de HAS-BLED, respectivamente (Kirchhof et al., 2016).

1.6.1.1. Antagonistas de la vitamina K

Se han efectuado una serie de estudios en los que se ha comparado la eficacia y seguridad de los antagonistas de la vitamina K (en especial la warfarina) con los nuevos anticoagulantes orales directos, ya que continúa siendo uno de los fármacos más empleados debido a su bajo costo y que, además reduce el riesgo de ictus en alrededor de un 64% y la mortalidad en aproximadamente un 26% (Hindricks et al., 2021).

1.6.1.1.1. Mecanismo de acción

El mecanismo anticoagulante se consigue al inhibir el efecto hepático de la vitamina K. Los factores de coagulación dependientes de la vitamina K requieren γ -carboxilación para su actividad procoagulante, de manera que la vitamina K hidroquinona (KH₂) la cual se transforma por acción de una vitamina K-reductasa, es necesaria para que se dé esta reacción, después de la carboxilación, la vitamina K se queda en un estado oxidado y se conoce como epóxido de vitamina K. De manera que estos fármacos actúan inhibiendo el reciclaje y la reducción de la vitamina K y por ende se evidencia una disminución de la carboxilación de los factores de coagulación II, VII, IX y X bloqueando su actividad que es necesaria para la formación de los coágulos (Dobesh & Stacy, 2019).

1.6.1.1.2. **Efectos adversos.**

Las reacciones adversas que más se han notificado son los eventos hemorrágicos sobre todo los que son originados a nivel cerebral, gastrointestinal, en los músculos, articulaciones, membranas mucosas e incluso episodios hemorrágicos mixtos y se las ha relacionado con los controles inadecuados del INR (índice internacional normalizado) y la gran variedad de interacciones farmacológicas a las que están expuestos (Eek et al., 2018).

1.6.1.2. **Anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.**

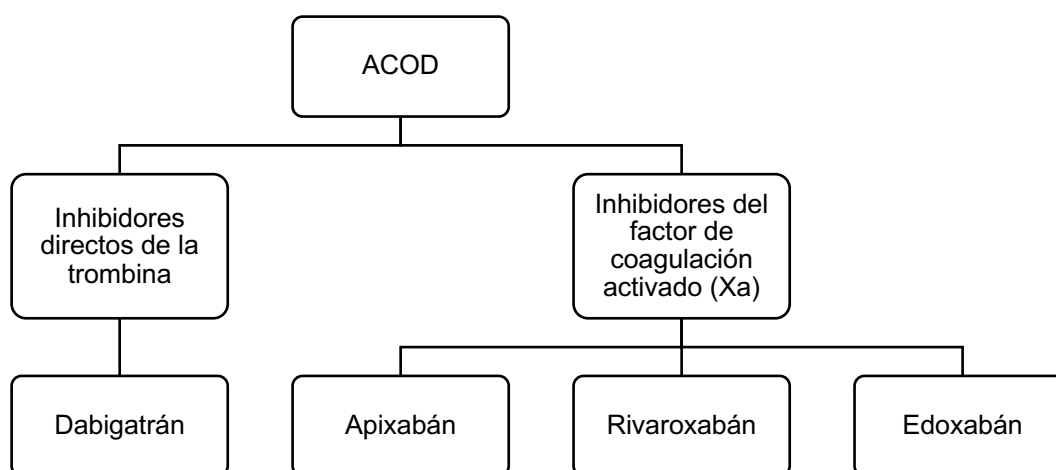
Los nuevos anticoagulantes orales directos que han sido aprobados para el tratamiento de la fibrilación atrial son apixabán, rivaroxabán, edoxabán y dabigatrán, los cuales a diferencia de la warfarina poseen un perfil farmacocinético previsible y se los administra en dosis fija sin que requieran controles rutinarios (Stacy & Richter, 2018).

1.6.1.2.1. **Clasificación.**

Existen dos grandes grupos de los nuevos anticoagulantes orales directos que ejercen su acción en distintos niveles de la vía del factor tisular (Figura 1).

Figura 1

Clasificación de los anticoagulantes orales directos



Nota. Adaptado de Altman (2014).

1.6.1.2.2. **Mecanismo de acción.**

Dobesh and Stacy (2019) puntualizan los dos tipos de anticoagulantes orales directos cuyos mecanismos de acción son los que permite hacer la clasificación. El primero

que tiene que ver con la inhibición directa de la trombina, la cual es responsable de la conversión de fibrina a fibrinógeno y de la activación de los factores V, VII y XIII para inducir la formación de trombos, por lo tanto, al ser inhibida generan una respuesta anticoagulante predecible.

El segundo grupo, los inhibidores directos del factor Xa, que constituye el factor que da inicio a la vía común de la coagulación, es decir en el punto de convergencia entre la porción intrínseca y extrínseca. La fase de propagación de la coagulación está impulsada por la incorporación de calcio a la superficie plaquetaria con factor Va, la cual es mediada por el factor Xa creando el complejo de protrombinasa que se encarga de transformar la protrombina a trombina para inducir la coagulación, por lo que estos fármacos la inhibir las moléculas del factor Xa impiden la producción posterior de trombina.

1.6.1.2.3. Efectos adversos.

Al igual que en la warfarina, los efectos secundarios que más se registran son las hemorragias, sobre todo las gastrointestinales y las del sistema nervioso. A pesar de que se ha demostrado que los ACOD tienen mayor perfil de seguridad en relación con la warfarina, es importante tener en cuenta la función renal que puede resultar afectada secundaria a la excreción renal que experimentan estos fármacos y otros factores que influyen como la edad, el sexo, el peso corporal, la situación clínica y la medicación que toma asociada a los ACOD (Shimada et al., 2019).

Además, Rodríguez-Reyes et al. (2017) también describe la generación de otros eventos gastrointestinales sobre todo de gastritis, esofagitis y dispepsia.

Capítulo dos

Diseño Metodológico

2.1 Estrategia de búsqueda

Se logró establecer la definición del tema “Efectos adversos de los anticoagulantes orales directos en relación con la warfarina en pacientes con fibrilación auricular” a través de la estrategia PICO (Tabla 3).

Para dar respuesta a los objetivos planteados, se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos, entre las cuales se destaca PubMed, Scopus y Lilacs, de los cuales se recopilaron una serie de artículos.

En lo posterior, para el desarrollo de la investigación se formularon algunas ecuaciones de búsqueda en las que se emplearon los términos MESH (Atrial Fibrillation, Factor Xa Inhibitors, Rivaroxaban, Dabigatran, Warfarin y Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions) y los términos DECS (Fibrilación atrial, Inhibidores del Factor Xa, Rivaroxabán, Dabigatrán, Warfarina y Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos), así como también los operadores booleanos AND y OR (Tabla 4).

Tabla 3

Términos MESH y DECS

Variable	DECS	Sinónimos	MESH	Sinónimos
<i>Fibrilación auricular</i>	Fibrilación Atrial	Fibrilación Auricular Fibrilación Paroxística Fibrilación Auricular Persistente	Atrial Fibrillation	Atrial Fibrillations Fibrillation, Atrial Fibrillations, Atrial Auricular Fibrillation Auricular Fibrillations Fibrillation, Auricular Fibrillations, Auricular Persistent Atrial Fibrillation Atrial Fibrillation, Persistent Atrial Fibrillations, Persistent Fibrillation, Persistent Atrial Fibrillations, Persistent Atrial Persistent Atrial Fibrillations Familial Atrial Fibrillation

				Atrial Fibrillation, Familial Atrial Fibrillations, Familial Familial Atrial Fibrillations Fibrillation, Familial Atrial Fibrillations, Familial Atrial Paroxysmal Atrial Fibrillation Atrial Fibrillation, Paroxysmal Atrial Fibrillations, Paroxysmal Fibrillation, Paroxysmal Atrial Fibrillations, Paroxysmal Atrial Paroxysmal Atrial Fibrillations
<i>Anticoagulantes orales directos</i>	Inhibidores del Factor Xa	Anticoagulantes orales de acción directa Inhibidor del Factor Xa Inhibidores Directos del Factor Xa	Factor Xa Inhibitors	Factor Xa Inhibitor Inhibitor, Factor Xa Xa Inhibitor, Factor Direct Factor Xa Inhibitors Direct-Acting Oral Anticoagulants Anticoagulants, Direct-Acting Oral Direct Acting Oral Anticoagulants Oral Anticoagulants, Direct-Acting Direct Factor Xa Inhibitor Direct-Acting Oral Anticoagulant Anticoagulant, Direct-Acting Oral Direct Acting Oral Anticoagulant Oral Anticoagulant, Direct-Acting
	Rivaroxabán	Rivaroxabán	Rivaroxaban	5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide Xarelto
	Dabigatrán	Dabigatrán	Dabigatran	N-((2-(((4-(aminoiminomethyl)phenyl)amino)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl)-N-2-pyridinyl-beta-alanine BIBR 1048 Pradaxa Dabigatran Etexilate Etexilate, Dabigatran Dabigatran Etexilate Mesylate

				Etexilate Mesylate, Dabigatran Mesylate, Dabigatran Etexilate
<i>Warfarina</i>	Warfarin a	Warfarina	Warfarin	4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-1-benzopyran-2-one Apo-Warfarin Aldocumar Gen-Warfarin Warfant Coumadin Marevan Warfarin Potassium Potassium, Warfarin Warfarin Sodium Sodium, Warfarin Coumadine Tedicumar
<i>Efectos adversos</i>	Efectos Colaterales y Reacciones Adversas relacionadas con Medicamentos	Evento Adverso Reacciones Adversas y Efectos Colaterales Relacionados con Medicamentos	Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions	Drug Related Side Effects and Adverse Reactions Side Effects of Drugs Drug Side Effects Drug Side Effect Effects, Drug Side Side Effect, Drug Side Effects, Drug Adverse Drug Reaction Adverse Drug Reactions Drug Reaction, Adverse Drug Reactions, Adverse Reactions, Adverse Drug Adverse Drug Event Adverse Drug Events Drug Event, Adverse Drug Events, Adverse Drug Toxicity Toxicity, Drug Drug Toxicities Toxicities, Drug

En PubMed se empleó la ecuación ((Atrial Fibrillation)) AND (Factor Xa Inhibitors/adverse effects)) OR (Warfarin/adverse effects) OR (Dabigatran/adverse effects) la cual arrojó 1502 artículos científicos. Para SCOPUS se utilizó ("atrial fibrillation") AND ("factors Xa inhibitors") OR ("dabigatran") AND ("warfarin") dando como resultado 41 artículos. Mientras que para LILACS se utilizó dos ecuaciones la primera (fibrilación atrial) AND (efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos) AND (warfarina) y la segunda (fibrilación atrial) AND (Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos) AND (Inhibidores del Factor Xa) OR (dabigatrán) OR (rivaroxabán) obteniendo 5 y 28 artículos respectivamente (Tabla 5).

Luego de dar inicio al proceso de búsqueda en las distintas bases de datos, los resultados no eran tan precisos como se esperaba, razón por la cual se procedió a emplear diferentes ecuaciones con el objetivo de obtener resultados más precisos que contribuyan de manera satisfactoria en la investigación.

En las tres bases de datos se filtró información en inglés y español, en PubMed y Lilacs se seleccionaron artículos publicados en los últimos 5 años, mientras que en Scopus se incluyeron artículos de los últimos 10 años por la relevancia que tenían en el proceso de investigación ya que la aprobación y la introducción de los ACOD en el tratamiento de la FA tuvo su inicio alrededor de estos años. Los filtros adicionales que se utilizaron para cada base de datos se especifican en la (Tabla 5).

Tabla 4

Ecuaciones de búsqueda en las bases de datos

Bases de datos	Descriptores y operadores booleanos	Resultados	Válidos	Limitadores
LILACS	(fibrilación atrial) AND (efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos) AND (warfarina)	5	0	Artículos originales. Publicaciones de los últimos 5 años.

	(fibrilación atrial) AND (Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos) AND (Inhibidores del Factor Xa) OR (dabigatrán) OR (rivaroxabán)	28	0	
<i>PUBMED</i>	((Atrial Fibrillation)) AND (Factor Xa Inhibitors/adverse effects)) OR (Warfarin/adverse effects) OR (Dabigatran/adverse effects)	1502	10	Publicaciones de los últimos 5 años. Texto completo gratuito Humanos Artículo de revista, metaanálisis, estudio multicéntrico, estudio observacional, ensayo controlado aleatorizado.
<i>SCOPUS</i>	("atrial fibrillation") AND ("factors Xa inhibitors") OR ("dabigatran") AND ("warfarin")	41	4	Publicaciones de los últimos 5 años; se incluyen artículos de más de 5 años solamente si son de gran relevancia Artículos originales New England Journal Of Medicine

El número total de artículos obtenidos fue de 1576, que después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión resultaron en 14 artículos científicos.

2.2. Criterios de inclusión

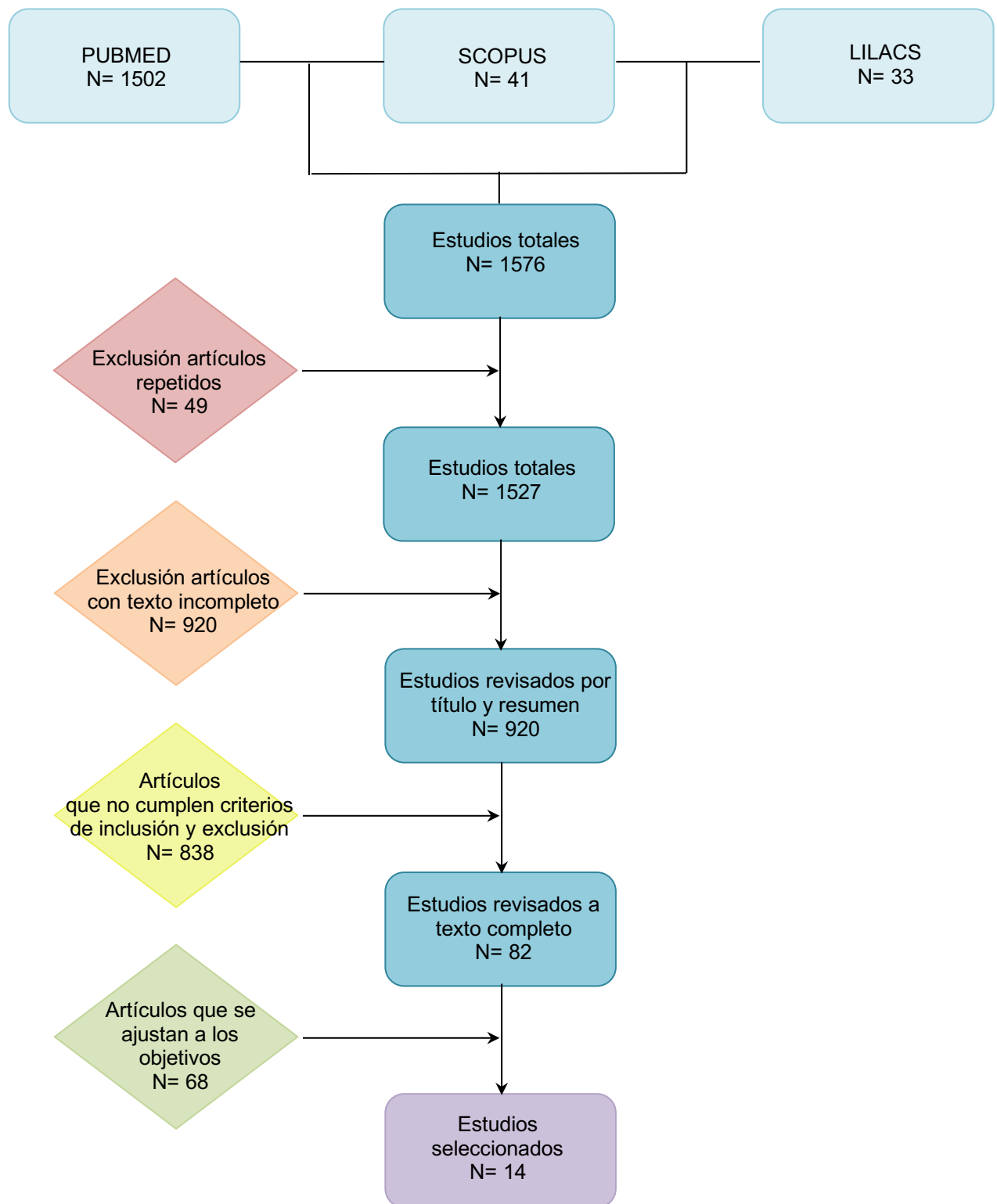
- Artículos originales
- Artículos sin limitación de idioma, mayoritariamente en español y en inglés
- Artículos relacionados con los objetivos
- Artículos de los últimos 5 años para limitar la búsqueda a datos actualizados; se incluyen artículos de más de 5 años solamente si son de gran relevancia, en este caso la investigación que se efectúa involucra a los nuevos ACOD, fármacos que se han introducido en los últimos 10 años.
- Artículos de pacientes con diagnóstico de fibrilación atrial

2.3. Criterios de exclusión

- Imposibilidad de recuperar el texto completo
- Artículos repetidos en otras bases de datos
- Artículos que no se relacionen con los objetivos de la investigación
- Revisiones bibliográficas
- Artículos relacionados con la fibrilación ventricular
- Artículos que incluyan comparación con otros medicamentos (antiagregantes o antitrombóticos)
- Otras condiciones médicas y patologías en las cuales se utilizó anticoagulantes orales como la embolia pulmonar, trombosis venosa profunda o remplazo de articulaciones.
- Pacientes con otras comorbilidades (cáncer y enfermedad renal terminal)

2.4. Resultados

2.4.1. Diagrama de flujo de resultado

Figura 2*Resultados de la búsqueda bibliográfico*

2.4.2. Desarrollo de resultados

Tabla 5

Detalles de los resultados de búsqueda

NÚMERO DE ARTÍCULO	AUTOR	TÍTULO	PAÍS/AÑO	TIPO DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	GR	OBJETIVO DEL ESTUDIO	CONCLUSIONES
SCOPUS								
1.	Manesh R. Patel, Kenneth W. Mahaffey, Jyotsna Garg, Guohua Pan, Daniel E. Singer, Werner Hacke, Günter Breithardt, Jonathan L. Halperin, Graeme J. Hankey, Jonathan P. Piccini, Richard C. Becker, Christopher C. Nessel, John F. Paolini, Scott D. Berkowitz, Keith A.A Fox, MB, Robert M. Califf	Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation	Estados Unidos, Rusia, Canadá, Sudáfrica, Grecia, Países bajos, Bélgica, Francia, España, Hungría, Italia, Rumania, Suiza, República Checa, Austria, Reino Unido, Dinamarca, Suecia, Noruega, Polonia, Alemania, Perú, México, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Venezuela,	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación	14.264	A	Comparar la frecuencia y severidad de los episodios hemorrágicos y otros efectos adversos que origina el rivaroxabán en relación con la warfarina en pacientes con FA no valvular que tienen riesgo moderado a alto de ACV.	Los episodios hemorrágicos mayores y no mayores, pero clínicamente relevantes no tuvieron diferencias notables, sin embargo, se debe mencionar que existe un riesgo menor de hemorragia intracraneal y mayor de sangrado gastrointestinal con el uso de rivaroxabán en comparación con la warfarina.

Malasia,
Australia,
Filipinas, Nueva
Zelanda,
Singapur,
Tailandia,
Corea, China,
Turquía, India,
Finlandia,
Bulgaria,
Lituania,
Ucrania, Hong
Kong, Taiwán,
Israel / 2011

2.	Christopher B. Granger, John H. Alexander, John J.V. McMurray, Renato D. Lopes,	Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation	Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, China,	Ensayo aleatorizado, doble ciego, doble simulación	18.201	A	Determinar si el apixabán tiene mayor perfil de seguridad en comparación con	El apixabán produce menor número de sucesos hemorrágicos en cualquier nivel
----	---	---	---	--	--------	---	--	---

<p>Elaine M. Hylek, Michael Hanna, Hussein R. Al- Khalidi, Jack Ansell, Dan Atar, Alvaro Avezum, M. Cecilia Bahit, Rafael Diaz, J. Donald Easton, Justin A. Ezekowitz, Greg Flaker, David Garcia, Margarida Geraldtes, Bernard J. Gersh, Sergey Golitsyn, Shinya Goto, Antonio G. Hermosillo, Stefan H. Hohnloser, John Horowitz, Puneet Mohan, Petr Jansky, Basil S. Lewis, Jose Luis Lopez-Sendon, Prem Pais, Alexander</p>	<p>Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Hong Kong, Hungría, India, Israel, Italia, Japón, Malasia, México, Países bajos, Noruega, Perú, Filipinas, Polonia, Rumania, Rusia, Singapur, Sudáfrica, Corea del sur, España, Suecia, Taiwán, Turquía, Reino Unido, Estados Unidos (incluido Puerto Rico), Ucrania / 2011</p>	<p>la warfarina en lo referente a la aparición y frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes con FA.</p>	<p>anatómico que sea su origen y por lo tanto es más seguro que la prescripción de la warfarina, sin embargo, con relación a los datos de alteración de la función hepática los dos fármacos mostraron similitud.</p>
--	---	--	---

	Parkhomenko, Freek W.A. Verheugt, Jun Zhu and Lars Wallentin							
3.	Robert P. Giugliano, Christian T. Ruff, Eugene Braunwald, Sabina A. Murphy, Stephen D. Wiviott, Jonathan L. Halperin, Albert L. Waldo, Michael D. Ezekowitz, D.Phil., Jeffrey I. Weitz, Jindřich Špinar, Witold Ruzylo, Mikhail Ruda, Yukihiro Koretsune, Joshua Betcher, Minggao Shi, Laura T. Grip, Shirali P. Patel, Indravadan Patel, James J. Hanyok, Michele	Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation	Argentina, Australia, Bélgica, Brasil, Bulgaria, Canadá, Chile, China, Colombia, Croacia, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Guatemala, Hungría, India, Israel, Italia, Japón, México, Países bajos, Nueva Zelanda,	Ensayo aleatorizado, doble ciego y doble simulación	56.346	A	Identificar las repercusiones y continuidad de los episodios hemorrágicos posteriores a la administración de edoxabán en dosis altas y bajas en comparación con la warfarina.	Tanto las dosis altas como las bajas de edoxabán ocasionan menor número de episodios hemorrágicos graves, mortales, intracraneales y no mayores, pero clínicamente relevantes en comparación con la warfarina, a diferencia de lo que ocurre con la hemorragia gastrointestinal cuyo riesgo se eleva con dosis altas de edoxabán frente al uso de las dosis

Mercuri and Elliott
M. Antman

Noruega, Perú,
Filipinas,
Polonia,
Portugal,
Rumania,
Federación
Rusa, Serbia,
Eslovaquia,
Sudáfrica,
Corea del Sur,
España, Suecia,
Suiza, Taiwán,
Tailandia,
Turquía,
Ucrania, Reino
Unido, Estados
Unidos / 2013

bajas de edoxabán y
warfarina.

4.

Hugh Calkins,
Stephan Willems,
Edward P.
Gerstenfeld, Atul
Verma, Richard
Schilling, Stefan H.
Hohnloser, Ken
Okumura, Harvey
Serota, Matias

Uninterrupted Dabigatran
versus Warfarin for Ablation
in Atrial Fibrillation

Bélgica,
Canadá,
Francia,
Alemania, Italia,
Japón, España,
Países bajos,
Federación
Rusa, Reino

Ensayo
aleatorizado,
abierto,
multicéntrico y
controlado con
evaluaciones
ciegas

704

A

Investigar la
incidencia de
episodios
hemorrágicos que
tiene la utilización
de dabigatrán
ininterrumpido en
comparación con
la warfarina en

El dabigatrán tiene
mayor perfil de
seguridad en
comparación con la
warfarina, ya que se
asoció con un
porcentaje menor de
eventos adversos,

	Nordaby, Kelly Guiver, Branislav Biss, Marc A. Brouwer and Massimo Grimaldi		Unido, Estados Unidos / 2017				pacientes con FA antes, durante o después del procedimiento de ablación.	principalmente de hemorragias graves
--	---	--	---------------------------------	--	--	--	--	---

PUBMED

5.	Lars J Kjerpeseth, Randi Selmer, Inger Ariansen, Øystein Karlstad, Hanne Ellekjær, Eva Skovlund	Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study	Noruega / 2019	Estudio de cohorte	30.820	B	Comparar la seguridad que presentan los anticoagulantes orales directos (dabigatrán, rivaroxabán, y apixabán) frente a la warfarina para el tratamiento de la fibrilación atrial no valvular.	La seguridad que presentaron los ACOD en los diferentes episodios de hemorragia cualquiera que sea su sitio de origen fue superior en comparación con la warfarina, señalando que los eventos de hemorragia intracraneal son menos frecuentes con el uso de dabigatrán y rivaroxabán; los sangrados gastrointestinales ocurren en menor
----	--	---	----------------	-----------------------	--------	---	--	--

								proporción con el uso de dabigatrán y apixabán y las hemorragias en lugares distintos de los mencionados fue menor con el empleo de dabigatrán.
6.	Eric Van Ganse, Nicolas Danchin, Isabelle Mahé, Olivier Hanon, Flore Jacoud, Maëva Nolin, Faustine Dalon, Cinira Lefevre, François-Emery Cotté, Sabrina Gollety, Bruno Falissard, Manon Belhassen, Ph Gabriel Steg	Comparative Safety and Effectiveness of Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The NAXOS Study	Francia / 2020	Estudio de cohorte	321.501	B	Comparar la incidencia de episodios hemorrágicos con el uso de ACOD frente al tratamiento iniciado con antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación atrial no valvular.	El apixabán demostró ocasionar menor número de episodios tanto de hemorragia mayor, gastrointestinal, intracraneal y en otros sitios, que el uso de AVK.
7.	Peter Brønnum Nielsen, Flemming Skjøth, Mette Søgaard, Jette	Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin	Dinamarca / 2017	Estudio de cohorte observacional	55.644	B	Comparar la seguridad que proporciona el empleo de los	Los sucesos hemorrágicos fueron menos frecuentes con la administración

	Nordstrøm Kjældgaard, Labio Gregory YH, Torben Bjerregaard Larsen	in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study					ACOD (apixabán, rivaroxabá, dabigatrán) frente a la warfarina en el seguimiento al primer año y a los 2,5 años en pacientes con fibrilación atrial no valvular.	de cualquiera de los ACOD que se utilizó en el estudio frente a la warfarina en el primer año de vigilancia, a los 2,5 años también se registró menor riesgo con el uso de apixabán, pero las tasas de hemorragia fueron similares con apixabán y rivaroxabán en comparación con la warfarina.
8.	Chuan-Tsai Tsai, Jo-Nan Liao, Chern-En Chiang, Yenn-Jiang Lin, Shih-Lin Chang, Li- Wei Lo, Yu-Feng Hu, Ta-Chuan Tuan, Fa-Po Chung, Tze-Fan Chao, Labio	Association of Ischemic Stroke, Major Bleeding, and Other Adverse Events With Warfarin Use vs Non- vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation With a History of Intracranial Hemorrhage	Taiwán / 2020	Estudio de cohorte	4.540	B	Evaluar la frecuencia de efectos adversos con el uso de ACOD frente a la warfarina en pacientes con FA que tengan antecedentes de	Se demostró que el riesgo de episodios hemorrágicos (intracraneales y mayores) es evidentemente menor con el uso de ACOD en comparación con la warfarina en los pacientes con

Gregory YH, Shih-Ann Chen

hemorragia intracraneal.

fibrilación atrial que tengan historial de hemorragia intracraneal previa.

9.	<p>M Cecilia Bahit, Renato D Lopes, Daniel M Wojdyla, Claes celebró, Michael Hanna, Dragos Vinereanu, Elaine M Hylek, Freek Verheugt, Shinya Goto, John H. Alexander, Lars Wallentin, Christopher B. Granger</p>	<p>Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation</p>	<p>ARISTOTLE 39 países / 2017</p>	<p>Ensayo controlado aleatorio</p>	<p>18.140</p>	<p>A</p>	<p>Describir la frecuencia y las zonas de origen de hemorragias no graves con el uso de apixabán frente a la warfarina en pacientes con FA no valvular.</p>	<p>Las hemorragias no mayores ocurrieron en menor número de episodios con el tratamiento de apixabán en relación con el tratamiento de warfarina y tomando en cuenta las zonas de origen de la hemorragia todas fueron menos frecuentes con el uso de apixabán, excepto la hemorragia gastrointestinal inferior que tuvo mayor cantidad de eventos con apixabán en comparación con la warfarina.</p>
----	--	--	-----------------------------------	------------------------------------	---------------	----------	---	--

10.	Steven Deitelzweig, Allison Keshishian, Xiaoyan Li, Amiee Kang, Amol D Dhamane, Xuemei Luo, Neeraja Balachander, Lisa Rosenblatt, Jack Mardekian, Sartén Xianying, Anagha Nadkarni, Manuela Di Fusco, Alessandra B. García Reeves, Huseyin Yuce, Labio Gregory YH	Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients	Estados Unidos / 2019	Estudio observacional retrospectivo	88.582	B	Comparar la incidencia de hemorragia mayor, gastrointestinal, intracraneal y otras con el uso de anticoagulantes orales directos (apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) frente a la warfarina en pacientes ≥80 años con fibrilación atrial no valvular.	El tratamiento para los adultos ≥80 años con apixabán y dabigatrán tiene mayor perfil de seguridad ya que los eventos hemorrágicos (mayores, gastrointestinales, intracraneales y otros) ocurrieron en menor medida en comparación con la warfarina, excepto en el caso del sangrado gastrointestinal donde el dabigatrán tuvo más episodios que la warfarina. En cambio, al comparar el rivaroxabán y la warfarina los datos obtenidos mostraron que el riesgo de
-----	--	---	--------------------------	---	--------	---	---	--

hemorragias es similar.

11.	Kiran Gupta, Jeffrey Trocio, Allison Keshishian, Qisu Zhang, Oluwaseyi Dina, Jack Mardekian, Anagha Nadkarni, Thomas C Mango	Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment naïve non-valvular atrial fibrillation patients in the US Department of defense population	Estados Unidos / 2019	Estudio observacional retrospectivo	41.001	B	Determinar la seguridad que tiene la administración del dabigatrán, rivaroxabán y apixabán en comparación con la warfarina en pacientes con fibrilación atrial.	El tratamiento de la fibrilación atrial con el uso de apixabán se acompañó de menor riesgo de episodios hemorrágicos en comparación con la warfarina y por lo tanto es más seguro, sin embargo, en los resultados con dabigatrán y rivaroxabán el riesgo de hemorragia fue proporcional al que se suscita con la warfarina
12.	Alpesh Amin, Allison Keshishian, Oluwaseyi Dina, Amol Dhamane, Anagha Nadkarni, Eric Carda, Cristina Russ, Lisa	Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population	Estados Unidos / 2019	Estudio observacional retrospectivo	198.171	B	Analizar la seguridad que ofrecen los nuevos anticoagulantes orales directos en comparación con	La inclusión de apixabán y dabigatrán podrían resultar más seguros que la warfarina en pacientes ≥65 años con FA, ya que se

Rosenblatt, Jack
Mardekian, Huseyin
Yuce, Christine L.
Baker

la warfarina en
pacientes ≥ 65
años con FA.

evidencia menor
número de episodios
hemorrágicos, sin
embargo, el
rivaroxabán presenta
más eventos
hemorrágicos frente
a la warfarina,
haciendo mención en
que los sangrados
intracraneales se
produjeron en menor
cantidad.

13.	Lok Bin Yap, Daniel Theng Sheng Eng, Lingghesh Sivalingam, Beni Isman Rusani, Dhanan Umadevan, Zulkeflee Muhammad, Kok Wei Koh, Barveen Aisha, Mohd Irwan Hashim, Rosila Rebo, Azlan	A Comparison of Dabigatran With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in an Asian Population	Malasia / 2016	Estudios de cohortes retrospectivo	1.000	B	Describir la frecuencia de efectos adversos que se generan con el uso de dabigatrán en comparación con la warfarina en pacientes con FA no valvular.	Los episodios de hemorragia menor fueron más frecuentes en el tratamiento con dabigatrán en comparación con la warfarina, y que los sangrados gastrointestinales son más comunes con el uso de warfarina. Pero en las
-----	--	--	----------------	--	-------	---	---	---

	Hussin, Surinder Kaur, Rajasingam Shanmugam, Razali Omar							hemorragias mayores los datos fueron similares entre sí, con el uso de dabigatrán y warfarina. De igual forma el resto de efectos adversos, distintos de las hemorragias fueron más usuales con el empleo de dabigatrán en relación con la warfarina
14.	Sreeram Ramagopalan, Victoria Allan, Stefania Saragoni, Luca Degli Esposti, Davide Alessandrini, Valentina Perrone, Stefano Buda, Gillian Stynes, Caterina Toma, Francesco	Patient characteristics and bleeding events in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with apixaban or vitamin K antagonists: real-world evidence from Italian administrative databases	Italia / 2018	Estudio de cohorte retrospectivo	9.914	B	Evaluar la incidencia de episodios de hemorragia mayor que acontecen con el uso de apixabán en relación con la warfarina en pacientes con FA no valvular.	Se determina que los pacientes con FA no valvular que recibieron tratamiento con apixabán mostraron menor riesgo de eventos hemorrágicos en comparación con aquellos que usaban warfarina.

DeSolda, un grupo
de LHU

2.4.2.1. Artículo 1

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Rivaroxabán versus Warfarina en la fibrilación auricular no valvular

Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación que se realizó en 1178 centros de 45 países en los cuales se incluye algunos de América Latina (Perú, México, Argentina, Brasil, Chile, Colombia y Venezuela). Se evaluó una población de 14.264 individuos ≥ 18 años con FA no valvular registrada mediante el electrocardiograma, con riesgo moderado a alto de ACV que se evidenció por una puntuación de CHADS₂ ≥ 2 .

El objetivo del estudio fue comparar la frecuencia y severidad de los episodios hemorrágicos y otros efectos adversos que origina el rivaroxabán en relación con la warfarina en pacientes con FA no valvular que tienen riesgo moderado a alto de ACV. De los 14.264 pacientes se asignaron 7.131 para el grupo de rivaroxabán y 7.133 para el grupo de warfarina, de los cuales el 23,7% (rivaroxabán) y el 22,2% (warfarina) interrumpieron el tratamiento antes de finalizar el seguimiento.

La mediana de edad fue de 73 años en un rango entre 65 a 78 años y alrededor de 39,7% eran pacientes de sexo femenino, también se informó el uso de aspirina durante el transcurso del estudio en el 34,9% y 36,2% para el grupo de rivaroxabán y warfarina respectivamente.

Se notificaron episodios de hemorragias mayor y no mayor clínicamente relevante en 1475 individuos con el uso de rivaroxabán y 1449 individuos con el uso de warfarina (14,9% y 14,5% por año respectivamente; Intervalo de confianza 95%, 0,96 – 1,11; P = 0,44). En cambio, las tasas de hemorragia mayor fueron próximas tanto con el rivaroxabán como con la warfarina (3,6% y 3,4% respectivamente; HR 1,04; intervalo de confianza 95%, 0,90 – 1,20; P=0,58). La aparición de hemorragia intracraneal fue menor con rivaroxabán que con el uso de warfarina (0,5% frente a 0,7% / año; índice de riesgo de 0,67; Intervalo de confianza 95%, 0,47 – 0,93; P=0,02). Mientras que la tasa de hemorragia gastrointestinal es superior con rivaroxabán 224 episodios en comparación con la warfarina 154 episodios (3,2% frente a 2,2% / año; P <0,001).

Otros efectos adversos notificados por orden de frecuencia son la epistaxis, el edema periférico, mareo, nasofaringitis, falla cardíaca, bronquitis, disnea, diarrea, tos, dolor de espalda, infección del tracto respiratorio, cefalea, artralgia, hematuria, infección del tracto urinario y elevación de transaminasas.

Se concluye que los episodios hemorrágicos mayores y no mayores pero clínicamente relevantes no tuvieron diferencias notables, sin embargo, se debe mencionar que existe un riesgo menor de hemorragia intracraneal y mayor de sangrado gastrointestinal con el uso de rivaroxabán en comparación con la warfarina (Patel et al., 2011).

2.4.2.2. Artículo 2

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Apixaban versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular

Ensayo aleatorizado, doble ciego y doble simulación que se realizó en 1034 centros clínicos de 39 países en los cuales se incluye algunos de América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Perú). Contó con una población de 18.201 pacientes con FA o aleteo auricular al momento de la inscripción o registrado por electrocardiografía con intervalo de 2 semanas en el año previo a la inscripción, también se necesitó que presenten al menos un factor de riesgo para el desarrollo de ACV. De manera que a 9.120 individuos se indicó apixabán en dosis de 5 mg o 2,5 mg según algunos criterios de selección y a los otros 9.081 individuos se les indicó warfarina en dosis de 2 mg con ajuste según el INR o placebo.

El objetivo de la investigación es determinar si el apixabán tiene mayor perfil de seguridad en comparación con la warfarina en lo referente a la aparición y frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes con FA.

La mediana de edad fue de 70 años, y la puntuación media de CHAD₂ fue de 2,1. Además, se informó que el 57% de la población total ya había recibido un antagonista de la vitamina K anteriormente y el 19% tenía antecedentes de ictus, AIT o embolia sistémica.

Se comunicó episodios de hemorragia mayor en 327 pacientes con el empleo de apixabán (2,13% / año) y 462 pacientes con el empleo de warfarina (3,09% / año)

resultando un índice de riesgo de 0,69; intervalo de confianza del 95%, 0,60 a 0,80; $P < 0,001$. Los eventos de hemorragia intracraneal fueron de 0,33% y 0,80% para el grupo de apixabán y warfarina respectivamente (índice de riesgo de 0,42; intervalo de confianza 95%, 0,30 – 0,58; $P < 0,001$). En cambio, la tasa de cualquier sangrado para el grupo de warfarina fue del 25,8% por año y para el apixabán fue del 18,1% por año. Los incidentes de hemorragia mortal tuvieron lugar en 34 individuos con el uso de apixabán y 55 individuos con el uso de warfarina. Las anomalías de las pruebas de función hepática (transaminasas y bilirrubina) fueron aproximadas con los dos fármacos.

Finalmente, se puede decir que el apixabán produce menor número de sucesos hemorrágicos en cualquier nivel anatómico que sea su origen y por lo tanto es más seguro que la prescripción de la warfarina, sin embargo, con relación a los datos de alteración de la función hepática los dos fármacos mostraron similitud (Granger et al., 2011).

2.4.2.3. Artículo 3

Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Edoxabán versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular

Es un ensayo aleatorizado, doble ciego y doble simulación que se realizó en 1393 centros de 46 países en los cuales se incluye algunos de América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Guatemala, México y Perú). Tuvo una población total de 21.105 pacientes ≥ 21 años de edad, con FA verificada mediante electrocardiografía, con CHADS2 ≥ 2 y terapia de anticoagulación planificada para la duración del ensayo. De los cuales 7.036 sujetos recibieron warfarina y los otros 7.035 y 7.034 sujetos recibieron edoxabán en dosis de 60mg y 30mg respectivamente. Luego de la aleatorización solamente 21.026 (99,6%) pacientes recibieron el fármaco del estudio y hubo reducción de dosis en el 7,1% y aumento de dosis en el 1,2%. El objetivo de estudio es identificar las repercusiones y continuidad de los episodios hemorrágicos posteriores a la administración de edoxabán en dosis altas y bajas en comparación con la warfarina.

De toda esta muestra, se evidenció que anualmente la tasa de sucesos hemorrágicos graves fue de 3,43% con warfarina, 2,75% con edoxabán en dosis altas (P

<0,001) y 1,61% con edoxabán en dosis bajas ($P < 0,001$). Por otro lado, la proporción de hemorragia mortal, intracraneal y la hemorragia mayor más la no mayor clínicamente relevante fue de 0,78%, 0,85% y 13,02%, respectivamente con el uso de warfarina, en comparación con dosis altas de edoxabán 0,40%, 0,39% y 11,10% respectivamente y con dosis bajas de edoxabán 0,25%, 0,26% y 7,97% respectivamente. Sin embargo, la tasa de hemorragia gastrointestinal mayor fue de 1,51% con edoxabán en dosis altas, 1,23% con warfarina y 0,82% con dosis bajas de edoxabán. Otros eventos adversos como enzimas hepáticas elevadas o lesión hepatocelular fueron similares con los tres grupos de fármacos.

Se puede concluir que tanto las dosis altas como las bajas de edoxabán ocasionan menor número de episodios hemorrágicos graves, mortales, intracraneales y no mayores pero clínicamente relevantes en comparación con la warfarina, a diferencia de lo que ocurre con la hemorragia gastrointestinal cuyo riesgo se eleva con dosis altas de edoxabán frente al uso de las dosis bajas de edoxabán y warfarina (Giugliano et al., 2013).

2.4.2.4. Artículo 4

Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation

Dabigatrán ininterrumpido versus warfarina para la ablación en la fibrilación auricular

Ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico y controlado con evaluaciones ciegas que se realizó en 104 zonas de 11 países (Bélgica, Canadá, Francia, Alemania, Italia, Japón, España, Países Bajos, Federación Rusa, Reino Unido y Estados Unidos) el cual se dividió en 4 períodos: 1) cribado de 0 a 2 semanas, 2) tratamiento previo a la ablación de 4 a 8 semanas, 3) tratamiento posterior a la ablación de 8 semanas y 4) seguimiento de 1 semana.

Se incluyó una población de 704 individuos ≥ 18 años con FA paroxística o persistente no valvular con ablación programada, FA certificada en los 2 años previos al cribado y eran elegibles para el tratamiento con dabigatrán. De los cuales, se aleatorizó a 678 pacientes para recibir 150 mg/día de dabigatrán y warfarina (1, 3 y 5 mg con ajuste de

dosis según INR). Finalmente, se seleccionó 635 pacientes del conjunto de ablación (317 con dabigatrán y 318 con warfarina).

El objetivo del estudio es investigar la incidencia de episodios hemorrágicos que tiene la utilización de dabigatrán ininterrumpido en comparación con la warfarina en pacientes con FA antes, durante o después del procedimiento de ablación.

El estudio generó como resultado 5 individuos en el grupo de dabigatrán frente a 22 individuos en el grupo de warfarina con episodios de hemorragia grave desde el momento de la ablación hasta 8 semanas posteriores, es decir 1,6% frente a 6,9% respectivamente, (diferencia de riesgo absoluto -5,3; intervalo de confianza del 95%, -8,4 a -2,2; $P < 0,001$). Por otro lado, la presencia de episodios de hemorragia mayor desde la ablación hasta 7 días posteriores de seguimiento fue de 4 (dabigatrán) frente a 17 (warfarina). La aparición de hemorragias menores ocurrió en 59 pacientes (18,6%) con dabigatrán y en 54 pacientes (17,0%) con warfarina. Otros de los efectos adversos se notificaron en el 18,6% de individuos con uso de dabigatrán y en el 22,2% de los individuos con uso de warfarina. No se comunicaron sucesos fatales en ninguno de los dos grupos.

De manera que se concluye que el dabigatrán tiene mayor perfil de seguridad en comparación con la warfarina, ya que se asoció con un porcentaje menor de eventos adversos, principalmente de hemorragias graves. (Calkins et al., 2017).

2.4.2.5. Artículo 5

Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study

Estudio de cohorte guiado mediante cuatro bases de datos de 13 regiones de Noruega que incluyen: recetas, registro de pacientes, registro de causas de muerte y registro nacional, desde el 15 de julio de 2013 al 31 de diciembre de 2015. Se incluyó una población de 30.820 individuos ≥ 18 años a los que se prescribió por primera vez un solo anticoagulante oral por FA no valvular / flutter auricular. De ellos 6.435 recibieron warfarina, 5.984 dabigatrán, 7.851 rivaroxabán y 10.550 apixabán.

La edad media fue 73,3 años, el 44% de pacientes eran de sexo femenino, la puntuación de CHA₂ DS₂ – VASc ≥ 2 se encontró en el 84% y la de HAS-BLED modificada ≥ 3 en el 47% de la población estudiada. El objetivo de la investigación es comparar la seguridad que presentan los anticoagulantes orales directos (dabigatrán, rivaroxabán, y apixabán) frente a la warfarina para el tratamiento de la fibrilación atrial no valvular.

En relación con los episodios de hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante se registraron 490 (12,19% / año; Intervalo de confianza del 95%, 1) con warfarina; 245 (6,99 / año; Intervalo de confianza del 95%, 0,62-0,86) con dabigatrán; 412 (10,45% / año; Intervalo de confianza del 95%, 0,84-1,12) con rivaroxabán y 446 (8,94% / año; Intervalo de confianza del 95%, 0,62-0,82) con apixabán.

Por otro lado, los eventos de sangrado intracraneal se notificaron con el uso de warfarina 48 (1,15% / año; Intervalo de confianza del 95%, 1), con dabigatrán 11 (0,31% / año; Intervalo de confianza del 95%, 0,14-0,56), con rivaroxabán 20 (0,49% / año; Intervalo de confianza del 95%, 0,23-0,69) y con apixabán 37 (0,72% / año; Intervalo de confianza del 95%, 0,34-0,92).

En cuanto a los sucesos de hemorragia gastrointestinal se presentaron 124 (2,98% / año; Intervalo de confianza del 95%, 1) con warfarina, 84 (2,36% / año; Intervalo de confianza del 95%, 0,82-1,48) con dabigatrán, 121 (3% / año; Intervalo de confianza del 95%, 0,92-1,59) con rivaroxabán y 112 (2,20% / año; Intervalo de confianza del 95%, 0,52-0,93) con apixabán.

Con respecto a las hemorragias en otros sitios diferentes de la intracraneal y gastrointestinal, se evidenciaron 357 episodios (8,80% / año; Intervalo de confianza del 95%, 1) con warfarina, 164 (4,65% / año; Intervalo de confianza del 95%, 0,55-0,81) con dabigatrán, 311 (7,84% / año; Intervalo de confianza del 95%, 0,87-1,20) con rivaroxabán y 317 (6,32% / año; Intervalo de confianza del 95%, 0,59-0,83) con apixabán.

La seguridad que presentaron los ACOD en los diferentes episodios de hemorragia cualquiera que sea su sitio de origen fue superior en comparación con la warfarina, señalando que los eventos de hemorragia intracraneal son menos frecuentes con el uso de

dabigatrán y rivaroxabán; los sangrados gastrointestinales ocurren en menor proporción con el uso de dabigatrán y apixabán y las hemorragias en lugares distintos de los mencionados fue menor con el empleo de dabigatrán (Kjerpeseth et al., 2019).

2.4.2.6. Artículo 6

Comparative Safety and Effectiveness of Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The NAXOS Study

Estudio de cohorte observacional que se efectuó en Francia, para lo cual se emplearon los datos del Sistema Nacional de Salud del país mencionado, en el que se incluyó una población de 321.501 pacientes ≥ 18 años, con diagnóstico de FA en los 24 meses previos y que tengan más de una dispensación de anticoagulantes orales (AVK o ACOD) en el período que va de enero 2014 a diciembre 2016, se excluyen aquellos con prescripción de varios ACO, múltiples dosis y con indicaciones diferentes a la FA.

De todos ellos, 112.628 (35%) individuos iniciaron el tratamiento con AVK de los cuales el 27,3% utilizó warfarina, 87.565 (27,2%) empezaron con apixabán, a 100.063 (31,1%) se les prescribió rivaroxabán y a 21.245 (6,6%) se les indicó dabigatrán.

El estudio, tuvo como objetivo comparar la incidencia de episodios hemorrágicos con el uso de ACOD frente al tratamiento iniciado con antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación atrial no valvular.

Posterior a esto, durante el seguimiento se presentó que los pacientes con indicación de apixabán tenían un menor riesgo de hemorragia mayor (4%) y con warfarina (9,54) (HR 0,43; intervalo de confianza 95%, 0,40-0,46), al igual que en el caso de hemorragias gastrointestinales (HR 0,44; intervalo de confianza 95%, 0,40-0,50), otras hemorragias (HR 0,43; intervalo de confianza 95%, 0,39-0,47) y en el caso de hemorragias intracraneales (HR 0,42; intervalo de confianza 95%, 0,37-0,48) en relación con aquellos pacientes que iniciaban el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

En base a los datos que se precisan para la revisión bibliográfica se tomó en consideración la comparación del uso de apixabán en relación con los AVK. De manera que, el apixabán demostró ocasionar menor número de episodios tanto de hemorragia

mayor, gastrointestinal, intracraneal y en otros sitios, que el uso de AVK (Van Ganse et al., 2020).

2.4.2.7. Artículo 7

Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study

Estudio de cohorte observacional que se realizó en Dinamarca, el mismo que requirió datos vinculados a tres bases de datos Nacionales que contenían información de las prescripciones, sistema de registro civil y el registro nacional danés. Este estudio circunscribió una población de 55.644 que tenían indicación por primera vez para ACOD o tratamiento con warfarina por una fibrilación atrial no valvular. De manera que la indicación de los fármacos tuvo la siguiente distribución: apixabán en dosis de 2,5 mg BID (7,9% - 4.400), dabigatrán en dosis de 110 mg BID (15,9% - 8.875), rivaroxabán en dosis de 15 mg QD (6,3% - 3.476) y warfarina (69,9% - 38.893). El objetivo fue comparar la seguridad que proporciona el empleo de los ACOD (apixabán, rivaroxabán, dabigatrán) frente a la warfarina en el seguimiento al primer año y a los 2,5 años en pacientes con fibrilación atrial no valvular.

En los resultados, se obtuvo que al año de seguimiento los eventos de “cualquier sangrado” surgieron en una proporción de 176 (5,12 /100 personas-año) con apixabán, 377 (4,09 / 100 personas-año) con dabigatrán, 169 (5,58 /100 personas-año) con rivaroxabán y 1759 (5,11 /100 personas-año) con warfarina. En cambio, los episodios de sangrado mayor ocurrieron en 123 (4,14 /100 personas-año) con apixabán, 291 (3,31 / 100 personas-año) con dabigatrán, 135 (4,59 /100 personas-año) con rivaroxabán y 1281(3,82 /100 personas-año) con warfarina.

Con el seguimiento a los 2,5 años los resultados que se notificaron para cualquier sangrado fueron de 224 (4,76 /100 personas-año) con apixabán, 659 (3,44 / 100 personas-año) con dabigatrán, 240 (4,90 /100 personas-año) con rivaroxabán y 2910 (4,16 /100 personas-año) con warfarina. Por otro lado, los episodios de sangrado mayor ocurrieron en

160 (3,90 /100 personas-año) con apixabán, 491 (2,78 / 100 personas-año) con dabigatrán, 187 (3,97 /100 personas-año) con rivaroxabán y 2136 (3,14 /100 personas-año) con warfarina.

Con el uso de dabigatrán se evidenció una tasa menor de episodios de hemorragia en comparación con la warfarina posterior a 1 y 2,5 años de seguimiento (cociente de riesgo 0,80; intervalo de confianza 95%, 0,70 a 0,92) y (cociente de riesgo 0,84; intervalo de confianza 95%, 0,75 a 0,93) respectivamente. En relación con el uso de apixabán y rivaroxabán en comparación con la warfarina al primer año de seguimiento, el riesgo de igual forma es menor con los primeros (cociente de riesgo 0,96; intervalo de confianza 95%, 0,73 a 1,27) y (cociente de riesgo 1,06; intervalo de confianza 95%, 0,87 a 1,29) respectivamente. A los 2,5 años con el uso de apixabán (cociente de riesgo 1,02; intervalo de confianza 95%, 0,80 a 1,29) y con rivaroxabán (cociente de riesgo 1,11; intervalo de confianza 95%, 0,94 a 1,31)

Se determinó que los sucesos hemorrágicos fueron menos frecuentes con la administración de cualquiera de los ACOD que se utilizó en el estudio frente a la warfarina en el primer año de vigilancia, a los 2,5 años también se registró menor riesgo con el uso de dabigatrán, pero las tasas de hemorragia fueron similares con apixabán y rivaroxabán en comparación con la warfarina (Nielsen et al., 2017).

2.4.2.8. Artículo 8

Association of Ischemic Stroke, Major Bleeding, and Other Adverse Events With Warfarin Use vs Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation With a History of Intracranial Hemorrhage

Estudio de cohorte que se llevó a cabo en Taiwán para lo cual se utilizó la información registrada en la base de datos del Seguro de Salud Nacional del país en mención. Se evaluó 4.540 pacientes ≥ 20 años de edad con FA con antecedentes de hemorragia intracraneal y una puntuación de CHA₂D₂-VASc ≥ 1 para hombres y ≥ 2 para mujeres a los que se había administrado ACOD o warfarina. De todos ellos, a 1.047 se administró warfarina y a 3.493 se indicó anticoagulantes orales directos. El objetivo del

estudio es evaluar la frecuencia de efectos adversos con el uso de ACOD frente a la warfarina en pacientes con FA que tengan antecedentes de hemorragia intracraneal.

En el análisis de esta población antes de la coincidencia del puntaje de propensión se notificó que 50 individuos que tenían indicación de warfarina y 83 individuos con indicación de ACOD presentaron hemorragia intracraneal, donde la incidencia anual fue de 2,65% (intervalo de confianza 95%, 1,92% – 3,38%) y 1,48% (intervalo de confianza 95%, 1,16% - 1,80%) respectivamente. En cambio, en relación con la hemorragia mayor, esta ocurrió en 139 individuos en tratamiento con warfarina y 282 individuos en tratamiento con ACOD, cuya incidencia por año fue de 7,84% (intervalo de confianza 95%, 6,54% - 9,14%) y 5,33% (intervalo de confianza 95%, 4,71% - 5,95%) respectivamente.

Luego del emparejamiento del puntaje de propensión se obtuvo un riesgo menor para los pacientes tratados con ACOD frente a aquellos pacientes en tratamiento con warfarina, en cuanto a la hemorragia intracraneal (HR 0,614; intervalo de confianza 95%, 0,573 – 0,986; P = 0,048) y de hemorragia mayor (HR 0,752; intervalo de confianza 95%, 0,713 – 1,361; P =0,93).

Luego del análisis de todos estos datos, se demostró que el riesgo de episodios hemorrágicos (intracraneales y mayores) es evidentemente menor con el uso de ACOD en comparación con la warfarina en los pacientes con fibrilación atrial que tengan historial de hemorragia intracraneal previa (Tsai et al., 2020).

2.4.2.9. Artículo 9

Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation

Ensayo clínico controlado aleatorizado ARISTOTLE, el cual se llevó a cabo en 39 países de todo el mundo que incluye el continente europeo, América Latina, América del norte y Asia Pacífico, se evaluó a 18.140 pacientes con FA no valvular, que tengan como mínimo un factor de riesgo para ACV, los cuales fueron seleccionados para recibir warfarina con ajuste de dosis según el INR o apixabán en dosis de 5mg BID o 2,5mg según algunos criterios

de riesgo. El objetivo es describir la frecuencia y las zonas de origen de hemorragias no graves con el uso de apixabán frente a la warfarina en pacientes con FA no valvular.

Luego del estudio, se obtuvo que la aparición de hemorragias que no eran graves es menor con el uso de apixabán (6,4 / 100 pacientes al año) en relación con la warfarina (9,4 / 100 pacientes al año); (HR 0,69; intervalo de confianza 95%: 0,63 a 0,75). Por orden de frecuencia las zonas donde se originaron estas hemorragias son: hematuria (16,4%), epistaxis (14,8%), hemorragia gastrointestinal (13,3%) señalando que el sangrado gastrointestinal inferior fue más usual con el uso de apixabán, hematoma (11,5%) y hematomas o equimosis (10,1%), a diferencia de la hemorragia GI inferior, todas las antes mencionadas ocurrieron en menor cantidad con el empleo de apixabán.

Se concluye, que las hemorragias no mayores ocurrieron en menor número de episodios con el tratamiento de apixabán en relación con el tratamiento de warfarina y tomando en cuenta las zonas de origen de la hemorragia todas fueron menos frecuentes con el uso de apixabán, excepto la hemorragia gastrointestinal inferior que tuvo mayor cantidad de eventos con apixabán en comparación con la warfarina (Bahit et al., 2017).

2.4.2.10. Artículo 10

Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients

Estudio observacional retrospectivo que se realizó en Estados Unidos, para el cual se extrajo información de algunas fuentes de datos: Centros de Servicios Medicare y Medicaid, PharMetrics, Optum y Humana. Se incluyó una población de 88.582 pacientes ≥ 80 años con fibrilación atrial no valvular a los que se prescribió recientemente apixabán, rivaroxabán, dabigatrán o warfarina, tenían una puntuación ≥ 4 de CHAD₂ DS₂-VASc y ≥ 3 de HAS-BLED. El objetivo del estudio es comparar la incidencia de hemorragia mayor, gastrointestinal, intracraneal y otras con el uso de anticoagulantes orales directos (apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) frente a la warfarina en pacientes ≥ 80 años con fibrilación atrial no valvular.

En los resultados donde se comparó el apixabán vs la warfarina, se obtuvo que la hemorragia mayor ocurrió en 540 (4,96/100 personas-año) con el uso de apixabán y 1.024

(7,84/100 personas-año) con el uso de warfarina (HR=0,69; intervalo de confianza 95%, 0,54-0,67), la hemorragia gastrointestinal tuvo lugar en 274 (2,50/100 personas-año) con el uso de apixabán y 502 (3,80/100 personas-año) con el uso de warfarina (HR=0,62; intervalo de confianza 95%, 0,53-0,72), la hemorragia intracraneal sucedió en 82 (0,75/100 personas-año) con el uso de apixabán y 185 (1,39/100 personas-año) con el uso de warfarina (HR=0,53; intervalo de confianza 95%, 0,41-0,68) y otras hemorragias se suscitaron en 218 (1,99/100 personas-año) con el uso de apixabán y 404 (3,06/100 personas-año) con el uso de warfarina (HR=0,61; intervalo de confianza 95%, 0,52-0,72).

Por otro lado cuando se comparó el dabigatrán vs la warfarina, se obtuvo que la hemorragia mayor ocurrió en 295 (6,30/100 personas-año) con el uso de dabigatrán y 329 (6,91/100 personas-año) con el uso de warfarina (HR=0,92; intervalo de confianza 95%, 0,78-1,07), la hemorragia gastrointestinal tuvo lugar en 172 (3,66/100 personas-año) con el uso de dabigatrán y 151 (3,14/100 personas-año) con el uso de warfarina (HR=1,17; intervalo de confianza 95%, 0,94-1,46), la hemorragia intracraneal sucedió en 31 (0,65/100 personas-año) con el uso de dabigatrán y 62 (1,28/100 personas-año) con el uso de warfarina (HR=0,51; intervalo de confianza 95%, 0,33-0,79) y otras hemorragias se suscitaron en 119 (2,52/100 personas-año) con el uso de dabigatrán y 141 (2,93/100 personas-año) con el uso de warfarina (HR=0,87; intervalo de confianza 95%, 0,68-1,10).

Y finalmente en la comparación de rivaroxabán vs warfarina se evidenció que la hemorragia mayor ocurrió en 1.512 (8,50/100 personas-año) con el uso de rivaroxabán y 1.331 (7,39/100 personas-año) con el uso de warfarina (HR=1,16; intervalo de confianza 95%, 1,07-1,24), la hemorragia gastrointestinal tuvo lugar en 857 (4,78/100 personas-año) con el uso de rivaroxabán y 659 (3,63/100 personas-año) con el uso de warfarina (HR=1,33; intervalo de confianza 95%, 1,20-1,47), la hemorragia intracraneal sucedió en 173 (0,96/100 personas-año) con el uso de rivaroxabán y 255 (1,23/100 personas-año) con el uso de warfarina (HR=0,78; intervalo de confianza 95%, 0,64-0,95) y otras hemorragias se suscitaron en 612 (3,40/100 personas-año) con el uso de rivaroxabán y 540 (2,97/100 personas-año) con el uso de warfarina (HR=1,15; intervalo de confianza 95%, 1,03-1,29).

Por lo que se concluye que el tratamiento para los adultos ≥ 80 años con apixabán y dabigatrán tiene mayor perfil de seguridad ya que los eventos hemorrágicos (mayores, gastrointestinales, intracraneales y otros) ocurrieron en menor medida en comparación con la warfarina, excepto en el caso del sangrado gastrointestinal donde el dabigatrán tuvo más episodios que la warfarina. En cambio, al comparar el rivaroxabán y la warfarina los datos obtenidos mostraron que el riesgo de hemorragias es similar (Deitelzweig et al., 2019).

2.4.2.11. Artículo 11

Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment naïve non-valvular atrial fibrillation patients in the US Department of defense population.

Estudio observacional retrospectivo que empleó los informes registrados en la base de datos del Departamento de Defensa de Estados Unidos desde el 1 de enero de 2013 hasta el 30 de septiembre de 2015, que incluyó una población final de 41.001 pacientes adultos con FA no valvular que tenían más de una solicitud de warfarina, rivaroxabán, dabigatrán o apixabán. De ellos, luego de realizar el emparejamiento por puntaje de propensión se obtuvo 3.691 pares de pacientes para warfarina y dabigatrán, 8.226 pares de pacientes para warfarina y rivaroxabán y 7.607 pares de pacientes para warfarina y apixabán. El objetivo del estudio es determinar la seguridad que tiene la administración del dabigatrán, rivaroxabán y apixabán en comparación con la warfarina en pacientes con fibrilación atrial.

En los resultados de seguridad de dabigatrán vs warfarina, se obtuvo que los episodios de hemorragia mayor ocurrieron en 3,71/100 personas-año con dabigatrán y 3,61/100 personas-año con warfarina (HR 1,05; intervalo de confianza 95%, 0,79 – 1,40), en cuanto a la hemorragia gastrointestinal fueron 2,84/100 personas-año con dabigatrán y 2,29/100 personas-año con warfarina (HR 1,26; intervalo de confianza 95%, 0,90 – 1,78), por otro lado la hemorragia intracraneal ocurrió en 0,25/100 personas-año con dabigatrán y 0,86/100 personas-año con warfarina (HR 0,30; intervalo de confianza 95%, 0,13 – 0,71), finalmente las descritas como “otras hemorragias” aconteció en 0,69/100 personas-año con

dabigatrán y 0,61/100 personas-año con warfarina (HR 1,14; intervalo de confianza 95%, 0,58 – 2,25),

En los resultados de seguridad del rivaroxabán vs warfarina, se evidenció que los eventos de hemorragia mayor pasaron en 4,96/100 personas-año con rivaroxabán y 4,71/100 personas-año con warfarina (HR 1,07; intervalo de confianza 95%, 0,91 – 1,27), por otro lado la hemorragia gastrointestinal fue de 3,66/100 personas-año con rivaroxabán y 2,87/100 personas-año con warfarina (HR 1,30; intervalo de confianza 95%, 1,06 – 1,60), mientras que la hemorragia intracraneal ocurrió en 0,63/100 personas-año con rivaroxabán y 1,11/100 personas-año con warfarina (HR 0,56; intervalo de confianza 95%, 0,37 – 0,84), finalmente las puntualizadas como “otras hemorragias” acontecieron en 0,76/100 personas-año con rivaroxabán y 0,85/100 personas-año con warfarina (HR 0,91; intervalo de confianza 95%, 0,60 – 1,37),

En los efectos de seguridad del apixabán vs warfarina, se comprobó que los eventos de hemorragia mayor ocurrieron en 3,14/100 personas-año con apixabán y 4,72/100 personas-año con warfarina (HR 0,65; intervalo de confianza 95%, 0,53 – 0,80), por otro lado la hemorragia gastrointestinal fue de 2,12/100 personas-año con apixabán y 2,91/100 personas-año con warfarina (HR 0,71; intervalo de confianza 95%, 0,55 – 0,92), mientras que la hemorragia intracraneal ocurrió en 0,52/100 personas-año con apixabán y 1,08/100 personas-año con warfarina (HR 0,49; intervalo de confianza 95%, 0,30 – 0,80), finalmente las puntualizadas como “otras hemorragias” acontecieron en 0,54/100 personas-año con apixabán y 0,60/100 personas-año con warfarina (HR 0,60; intervalo de confianza 95%, 0,37– 0,99),

De manera que se concluye que el tratamiento de la fibrilación atrial con el uso de apixabán se acompañó de menor riesgo de episodios hemorrágicos en comparación con la warfarina y por lo tanto es más seguro, sin embargo, en los resultados con dabigatrán y rivaroxabán el riesgo de hemorragia fue proporcional al que se suscita con la warfarina (Gupta et al., 2019)

2.4.2.12. Artículo 12

Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population.

Estudio observacional retrospectivo que se llevó a cabo en Estados Unidos, para el que se necesitó recopilar datos en los registros de los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2015, el cual tuvo una población de 198.171 pacientes con diagnóstico de FA y una edad ≥ 65 años y que además tengan ≥ 1 declaración de farmacia tanto de warfarina, así como de los ACOD (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y dabigatrán).

Luego de realizar el emparejamiento del puntaje de propensión distribuyeron de la siguiente forma: para el apixabán 37.525 pacientes, para rivaroxabán 55.359 pacientes y para dabigatrán 18.131 pacientes todos coinciden con la misma proporción de pacientes para warfarina, a pesar de que al inicio se consideró el edoxabán, al final se lo excluyó porque el tamaño de muestra era muy pequeño. Para todos los grupos equilibrados, la media de edad fue de 77 – 78 años, el puntaje de CHA₂ DS₂ – VASc tiene una media de 4,4 – 4,6 y la de HAS-BLED tiene una media de 3,2 – 3,4. El objetivo del estudio es analizar la seguridad que ofrecen los nuevos anticoagulantes orales directos en comparación con la warfarina en pacientes ≥ 65 años con FA.

Los efectos que se obtuvieron luego de comparar el apixabán con la warfarina son: en relación con la hemorragia mayor 868 (3,70/100 personas-año) con apixabán y 1.611 (5,66/100 personas-año) con warfarina (HR 0,61; intervalo de confianza 95%, 0,57 – 0,67), para el sangrado gastrointestinal 416 (1,76/100 personas-año) con apixabán y 787 (2,74/100 personas-año) con warfarina (HR 0,60; intervalo de confianza 95%, 0,53 – 0,67), las hemorragias intracraneales 121 (0,51/100 personas-año) con apixabán y 243 (2,74/100 personas-año) con warfarina (HR 0,60; intervalo de confianza 95%, 0,48 – 0,75), y otras hemorragias 375 (1,59/100 personas-año) con apixabán y 688 (2,40/100 personas-año) (HR 0,62; intervalo de confianza 95%, 0,55 – 0,71).

En cambio, comparando el dabigatrán con la warfarina tenemos: hemorragia mayor 516 (4,08/100 personas-año) con dabigatrán y 709 (5,07/100 personas-año) con warfarina (HR 0,79; intervalo de confianza 95%, 0,71 – 0,89), para el sangrado gastrointestinal 323 (2,54/100 personas-año) con dabigatrán y 331 (2,35/100 personas-año) con warfarina (HR 1,06; intervalo de confianza 95%, 0,91 – 1,23), las hemorragias intracraneales 52 (0,41/100 personas-año) con dabigatrán y 113 (0,80/100 personas-año) con warfarina (HR 0,51; intervalo de confianza 95%, 0,37 – 0,71), y otras hemorragias 187 (1,47/100 personas-año) con dabigatrán y 301 (2,14/100 personas-año) con warfarina (HR 0,68; intervalo de confianza 95%, 0,57 – 0,81).

Finalmente, relacionando el rivaroxabán con la warfarina tenemos: hemorragia mayor 2.506 (6,08/100 personas-año) con rivaroxabán y 2.384 (5,63/100 personas-año) con warfarina (HR 1,08; intervalo de confianza 95%, 1,02 – 1,14), para el sangrado gastrointestinal 1.367 (2,54/100 personas-año) con rivaroxabán y 1.126 (2,35/100 personas-año) con warfarina (HR 1,25; intervalo de confianza 95%, 1,16 – 1,35), las hemorragias intracraneales 277 (0,41/100 personas-año) con rivaroxabán y 400 (0,80/100 personas-año) con warfarina (HR 0,71; intervalo de confianza 95%, 0,61 – 0,83), y otras hemorragias 1.056 (1,47/100 personas-año) con rivaroxabán y 1.015 (2,14/100 personas-año) (HR 1,07; intervalo de confianza 95%, 0,98 – 1,17).

Por lo que se concluye, que la inclusión de apixabán y dabigatrán podrían resultar más seguros que la warfarina en pacientes ≥ 65 años con FA, ya que se evidencia menor número de episodios hemorrágicos, sin embargo, el rivaroxabán presenta más eventos hemorrágicos frente a la warfarina, haciendo mención en que los sangrados intracraneales se produjeron en menor cantidad (Amin et al., 2019).

2.4.2.13. Artículo 13

A Comparison of Dabigatran With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in an Asian Population

Estudio de cohortes retrospectivo que se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Corazón de Malasia que circunscribió a 1.000 pacientes con FA no valvular, los cuales se

fraccionaron en 500 para el tratamiento con dabigatrán (205 con dosis de 110mg y 295 con dosis de 150mg) y 500 para el tratamiento con warfarina y el puntaje medio de CHA₂DS₂ – VASc para los que usaban dabigatrán fue de $2,69 \pm 1,54$ y para los que usaban warfarina $3,40 \pm 1,54$, mientras que el puntaje medio de HAS-BLED fue $1,57 \pm 0,96$ con dabigatrán y $1,67 \pm 0,94$ con warfarina. El objetivo del estudio es describir la frecuencia de efectos adversos que se generan con el uso de dabigatrán en comparación con la warfarina en pacientes con FA no valvular.

Luego de la investigación, se obtuvo que los sucesos de hemorragia menor con dabigatrán fueron: hematuria 5 (1%) sangrado en las encías 5 (1%), sangrado gastrointestinal 0, hemorragia subconjuntival 2 (0,4%), hemorragia retinal 1 (0,2%) y epistaxis 1 (0,2%), mientras que en la hemorragia mayor: sangrado gastrointestinal 2 (0,4%) y hematuria 1 (0,2%). Por otro lado, los episodios de hemorragia menor con warfarina fueron: hematuria 3 (0,6%), sangrado en las encías 1 (0,2%), sangrado gastrointestinal 3 (0,6%), hemorragia subconjuntival 2 (0,4%; $p = 0,69$), hemorragia retinal 0 y epistaxis 0, mientras que en la hemorragia mayor: sangrado gastrointestinal 2 (0,4%) hematuria 0.

Otros efectos adversos que se notificaron con el empleo de dabigatrán fueron dispepsia 20 (3,9%), dificultad para respirar 6 (1,2%), edema 5 (1%), palpitaciones 3 (0,6%), mareo 3 (0,6%), dolor de pecho 2 (0,4%), cefalea 2 (0,4%), alergia 2 (0,4%), rubor 0, mientras que con warfarina los únicos que ocurrieron son la dispepsia 2 (0,4%), alergia 2 (0,4%) y rubor 2 (0,4%).

Entonces, luego de estos resultados se concluye que los episodios de hemorragia menor fueron más frecuentes en el tratamiento con dabigatrán en comparación con la warfarina, y que los sangrados gastrointestinales son más comunes con el uso de warfarina. Pero en las hemorragias mayores los datos fueron similares entre sí, con el uso de dabigatrán y warfarina. De igual forma el resto de efectos adversos, distintos de las hemorragias fueron más usuales con el empleo de dabigatrán en relación con la warfarina (Yap et al., 2016).

2.4.2.14. Artículo 14

Patient characteristics and bleeding events in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with apixaban or vitamin K antagonists: real-world evidence from Italian administrative databases

Estudio de cohorte retrospectivo que se realizó en Italia desde el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2015, para lo cual que obtuvo la información necesaria de las bases de datos de las unidades de salud local del país que se menciona. Se incluyó una población de 9.914 pacientes ≥ 18 años de edad que tenían FA no valvular como diagnóstico y que tenían su primera dispensación de apixabán o AVK (warfarina). De esta población se los dividió en 8.393 sujetos con AVK (84,7%) y 1.521 individuos con apixabán (15,3%).

El objetivo del estudio es evaluar la incidencia de episodios de hemorragia mayor que acontecen con el uso de apixabán en relación con la warfarina en pacientes con FA no valvular.

En los resultados se obtuvo que la incidencia luego del seguimiento posterior a 1 año fue de 2,5% para los pacientes que estaban en tratamiento con AVK y 1,2% para los que estaban tomando apixabán. Luego se fraccionó la frecuencia de episodios de hemorragia mayor ocurridos por trimestre: los primero 3 meses ocurrieron 859 (0,4%) con apixabán y 6.649 (0,8%) con AVK; a los 6 meses se suscitaron 530 (0,5%) con apixabán y 5.217 (1,5%) con AVK; a los 9 meses 283 (0,9%) con apixabán y 4.221 (2%) con AVK y finalmente a los 12 meses 114 (1,2%) con apixabán y 3.469 (2,5%) con AVK.

Luego de la recolección de resultados, se determina que los pacientes con FA no valvular que recibieron tratamiento con apixabán mostraron menor riesgo de eventos hemorrágicos en comparación con aquellos que usaban warfarina (Ramagopalan et al., 2018).

Capítulo tres

Discusión

3.1 Discusión de resultados

Como se ha venido mostrando hasta la actualidad, la fibrilación atrial es la arritmia más frecuente, que aqueja a la población en general, donde su frecuencia se va incrementando con la edad y cuyo tratamiento pretende disminuir la proporción de complicaciones que se generan a partir de su desarrollo.

Por tal razón, como se evidencia en los artículos revisados uno de los puntos clave en el tratamiento es el uso de anticoagulantes, siendo inicialmente la warfarina el tratamiento de primera línea, pero con el pasar de los años se han ido introduciendo y aprobando nuevos anticoagulantes orales para la prevención de procesos tromboembólicos y de ictus, sin embargo, a pesar de los beneficios que generan, también hay que analizar la frecuencia y el perfil de seguridad de los dos grupos de anticoagulantes orales, es decir, las reacciones adversas y que en algunos casos pueden ser mortales.

A partir de los hallazgos evidenciados en los artículos que se incluyó en la búsqueda, es importante mencionar que los principales efectos adversos de los anticoagulantes orales son los episodios de sangrado cualquiera que sea su origen, como lo menciona Kjerpeseth et al. (2019) en su estudio llevado a cabo en Noruega, en el cual se notificaron gran cantidad de hemorragias mayores con el uso de warfarina (12,19%), con dabigatrán (6,9%), con rivaroxabán (10,45%) y con apixabán (8,94%); al igual que en el seguimiento que se efectuó en Dinamarca por Nielsen et al. (2017) donde la cantidad de sucesos de sangrado mayor notificados al primer año con warfarina fueron (3,82%), con dabigatrán (3,31%), con apixabán (4,14%) y con rivaroxabán (4,59%), es decir ambos concuerdan que el tratamiento de la FA con los ACOD tiene menor riesgo de generar episodios de hemorragia en relación con la warfarina. También se corrobora el mayor perfil de seguridad de los ACOD en comparación con la warfarina en la investigación realizada por Tsai et al., (2020) que se efectuó en Taiwán, misma que evaluó un total de 4.540 pacientes y cuyos resultados de hemorragia mayor,

previo al puntaje de propensión fueron 139 (7,84%) sujetos afectados que recibían warfarina y 282 (5,33%) que tenían prescripción de cualquiera de los ACOD

Una de las investigaciones iniciales, luego de la introducción de los ACOD, desarrollada por Granger et al. (2011) en 39 países la cual pretendía comparar el apixabán vs warfarina, incluyó una población diversa donde la mediana de edad fue de 70 años y mostró que la hemorragia intracraneal ocurrió en una proporción de 0,33% y 0,80% (HR 0,42; Intervalo de confianza 95%, 0,30 - 0,58) con la prescripción de apixabán y warfarina respectivamente, datos que concuerdan con el ensayo desarrollado en Estados Unidos en una población ≥ 80 años que se llevó a cabo por Deitelzweig et al. (2019) en donde la hemorragia intracraneal ocurrió en un 82 (0,75%) y 185 (1,39%) personas con el uso de apixabán y warfarina, respectivamente (HR 0,53; intervalo de confianza 95%, 0,41 – 0,68).

Sin embargo, como se menciona en el artículo de Deitelzweig et al. (2019) al comparar el dabigatrán con la warfarina para el riesgo de hemorragia gastrointestinal el número de acontecimientos que provocó en la población selecta de este grupo de fármacos, fue 172 (3,66%) pacientes tratados con dabigatrán y 151 (3,14%) pacientes tratados con warfarina (HR = 1,17; intervalo de confianza 95%, 0,94 – 1,46), es decir se evidenció mayor inseguridad con la administración del nuevo ACOD, a diferencia de lo que ocurre con el ensayo aleatorio de Calkins et al. (2017) efectuado en 11 países, el cual incluyó pacientes sometidos a ablación 365 seleccionados, en esta situación se observaron como resultado 5 (1,6%) individuos en el grupo de dabigatrán y 22 (6,9%) en el grupo de warfarina que presentaron casos de hemorragia grave, por lo que existe discordancia entre estos autores acerca de las reacciones secundarias con la administración de warfarina vs dabigatrán

Gupta et al. (2019) en su artículo mencionan, que luego de realizar el emparejamiento por puntaje de propensión donde el grupo de warfarina vs rivaroxabán estaba conformado por 8.226 pacientes, se encontró que los eventos de hemorragia mayor se suscitaron en (4,96%) con rivaroxabán y (4,71%) con warfarina (HR 1,07; intervalo de confianza 95%, 0,91 – 1,27). Y el sangrado gastrointestinal se observó en (3,66%) con rivaroxabán y (2,87%) con warfarina (HR 1,30; intervalo de confianza 95%, 1,06 – 1,60), lo que significa que existe mayor

riesgo con la administración de rivaroxabán, mientras que los episodios de hemorragia intracraneal tuvieron lugar en (0,63%) con rivaroxabán y (1,11%) con warfarina (HR 0,56; intervalo de confianza 95%, 0,37 – 0,84) y las catalogadas como “otras hemorragias” ocurrieron en (0,76%) con rivaroxabán y (0,85%) con warfarina (HR 0,91; intervalo de confianza 95%, 0,60 – 1,37), que aunque son valores muy aproximados, no se debe pasar por alto la frecuencia de las complicaciones posteriores a la administración de rivaroxabán. Esto se puede complementar con la información recolectada y descrita por Patel et al. (2011) que desarrolló un ensayo aleatorizado en 45 países donde se incluyó algunos de América Latina con una población total de 14.264 personas, en el cual se detalló que la tasa de hemorragia mayor tanto con rivaroxabán como con warfarina fue de (3,6% y 3,4%; HR 1,04; intervalo de confianza 95%, 0,90 – 1,20) respectivamente. El sangrado gastrointestinal fue de (3,2%) con rivaroxabán y (2,2%) con warfarina y la hemorragia intracraneal aconteció en 0,5% con rivaroxabán y 0,7% con warfarina. Lo que significa que aquellos que se administran rivaroxabán tienen un riesgo latente mayor de sufrir incidentes hemorrágicos a diferencia de lo que ocurre con la warfarina, sin embargo, es fundamental hacer hincapié en que el porcentaje de hemorragias intracraneales es ligeramente menor con rivaroxabán.

Además en el escrito realizado por Patel et al. (2011) que comparó la seguridad del rivaroxabán con la warfarina, se notificó otros acontecimientos adversos adicional a los ya mencionados anteriormente como: epistaxis, edema periférico, mareo, nasofaringitis, falla cardíaca, disnea, diarrea, tos, dolor de espalda, infección del tracto respiratorio, cefalea, artralgia, hematuria y elevación de transaminasas en orden de frecuencia según los datos registrados, pero que se comportaron de manera similar con ambos fármacos en estudio. Circunstancias similares se dieron lugar en el estudio ARISTOTLE de Bahit et al. (2017) que se realizó en 39 países, donde compararon el apixabán con la warfarina en 18.140 pacientes registrando la aparición de hematuria (16,4%), epistaxis (14,8%), hematomas (11,5%) y equimosis (10,1%).

Es importante destacar lo mencionado en el estudio aleatorizado realizado por Giugliano et al. (2013), en el que se comparó la seguridad que presenta el edoxabán vs la

warfarina en 21.105 pacientes con un CHADS2 ≥ 2 , en el cual se encontró que los episodios de hemorragia grave que comprometían la vida de los pacientes ocurrieron en el 3,43% con warfarina y 2,75% con edoxabán en dosis altas, situación que cambiaba sustancialmente con las dosis bajas de edoxabán 1,61%, lo que demuestra una cifra menor de episodios de sangrado con el uso del fármaco en estudio, sin embargo la lesión hepatocelular que se manifiesta con elevación de las enzimas hepáticas es proporcional con warfarina y edoxabán en ambas dosis. Situación que se debe poner a consideración de las recomendaciones que se emite en la prescripción, ya que si bien se logra evidenciar la seguridad que presenta, no hay que confiarse con su uso y poner en riesgo a los pacientes. Puesto que hacen falta más estudios que acrediten su dispensación, por tal razón es esencial hacer mención de que solamente en el estudio que se efectuó por parte de Amin et al. (2019) se lo incluía al inicio de selección de pacientes, pero al final se lo excluyó debido a que el tamaño de la muestra fue muy pequeño.

Son varias las investigaciones que se han efectuado en torno a la efectividad y seguridad que proporcionan los anticoagulantes orales directos frente a la warfarina, por su actual introducción al mercado. Uno de ellos es el estudio de cohorte que se desempeñó en Francia por Van Ganse et al. (2020) donde se incorporó una población de 321.501 pacientes, de los cuales 112.628 iniciaron tratamiento con AVK y 87.565 con apixabán, posterior al rastreo que se les hizo, se demostró que los episodios de hemorragia mayor ocurrieron en 4% de los individuos con apixabán y 9,54% de los que usaron AVK (HR 0,43; intervalo de confianza 95%, 0,40 – 0,46), situación semejante se manifiesta en el trabajo revisado de cohorte retrospectivo que realizaron Ramagopalan et al. (2018) en Italia el cual circunscribió una población de 9.914 pacientes y cuyos resultados de hemorragia mayor se fraccionaron cada 3 meses y también se hizo un total anual el cual arrojó una incidencia de 2,5% con AVK y 1,2% con apixabán, en ambos artículos se encontró mayor inseguridad con el uso de AVK para implementar en el tratamiento de los pacientes con FA.

Haciendo alusión al artículo revisado que fue elaborado por Yap et al. (2016) en Malasia, el mismo que seleccionó un total de 1.000 pacientes los cuales se dividieron en 500

para recibir warfarina y los otros 500 para recibir dabigatrán con un puntaje medio de HAS-BLED de $1,67 \pm 0,94$ y $1,57 \pm 0,96$ respectivamente y que posterior a la monitorización continua con el uso de dabigatrán se registró eventos de hemorragia menor que en orden de frecuencia son: hematuria (1%), sangrado en las encías (1%), hemorragia subconjuntival (0,4%), hemorragia retinal (0,2%), epistaxis (0,2%) y sangrado gastrointestinal 0, pero en los casos de hemorragia mayor por sangrado gastrointestinal el porcentaje que se evidenció es de (0,4%); mientras que con el uso de warfarina las hemorragias menores notificadas son: hematuria (0,6%), sangrado gastrointestinal (0,6%), hemorragia subconjuntival (0,4%), sangrado en las encías (0,2%), hemorragia retinal y epistaxis 0 y las hemorragias mayores (0,4%). De manera que en este estudio se encontró que la frecuencia de reacciones secundarias en lo relacionado a hemorragias menores es mayor con la prescripción de dabigatrán que con la de warfarina, pero en las hemorragias mayores los valores con ambos fármacos son similares. A todo esta información se opone el estudio que se llevó a efecto en Estados Unidos por Amin et al. (2019) en una población ≥ 65 años donde la proporción de pacientes para comparar el dabigatrán vs warfarina fue de 18.131 con cada fármaco, en los resultados de los episodios de hemorragia mayor se informó (4,08%) con dabigatrán y (5,07%) con warfarina; para el sangrado gastrointestinal (2,54%) con dabigatrán y (2,35%) con warfarina, para hemorragias intracraneales (0,41%) con dabigatrán y (0,80%) con warfarina. De tal forma que con estos datos reportados se puede concluir que el dabigatrán presenta mayor seguridad con su administración en pacientes con FA ya que sólo en el apartado del sangrado gastrointestinal el porcentaje es ligeramente superior al de la warfarina, a diferencia de lo que ocurría con el estudio de Yap et al. (2016) el cual notificó incidentes de riesgo más significativos con dabigatrán.

Tomando en consideración lo expuesto anteriormente, definitivamente los fármacos que pertenecen al grupo de anticoagulantes orales directos son una herramienta importante e indispensable que cada vez está tomando mayor relevancia para el control de ciertas complicaciones que genera la fibrilación auricular, por lo tanto se debe conocer no sólo sus beneficios, sino también los resultados secundarios que provoca su prescripción, más aún en

pacientes cuyo riesgo cuantificado por varias escalas que se han elaborado como la de HAS-BLED y CHA₂ DS₂ – VASc es elevado por los factores de riesgo que presentan. Por lo tanto es fundamental hacer una descripción detallada de los efectos adversos que tiene el tratamiento con apixabán, rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán que ofrezca mayor seguridad a los pacientes.

Conclusiones

Se comprobó que el uso de los anticoagulantes orales directos aprobados actualmente que incluyen el apixabán, dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán para el tratamiento de la fibrilación atrial, han mostrado tener mayor perfil de seguridad con respecto a las hemorragias de cualquier sitio de origen.

Los estudios demostraron la baja frecuencia de episodios adversos, que en su mayoría son las hemorragias intracraneales, gastrointestinales y las alojadas en otros sitios con el uso de warfarina, es decir son más seguros para emplearlos en el tratamiento de los pacientes con fibrilación atrial.

Varios estudios han tenido resultados prometedores con el uso de los nuevos ACOD en relación con la warfarina, pese a ser considerado en la antigüedad como el tratamiento de primera línea, ya que disminuyen la frecuencia de incidentes secundarios y por ende la tasa de morbimortalidad generada por los episodios graves de sangrado que precisan de hospitalización.

En algunos estudios se considera fundamental la edad de los pacientes, el INR, la puntuación de CHA₂ DS₂ – VASc y HAS-BLED, que actúan como factores limitantes en la prescripción de algunos anticoagulantes orales directos y de la warfarina.

Referencias

- Alkhouli, M., & Friedman, P. A. (2019). Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(24), 3050-3065. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.040>
- Altiok, E., & Marx, N. (2018). Oral Anticoagulation. *Deutsches Ärzteblatt International*, 115(46), 776-783. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0776>
- Altman, R. (2014). New oral anticoagulants: Are coagulation units still required? *Thrombosis Journal*, 12, 3. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-12-3>
- Amin, A., Keshishian, A., Dina, O., Dhamane, A., Nadkarni, A., Carda, E., Russ, C., Rosenblatt, L., Mardekian, J., Yuce, H., & Baker, C. L. (2019). Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 48(2), 240-249. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01838-5>
- Bahit, M. C., Lopes, R. D., Wojdyla, D. M., Held, C., Hanna, M., Vinereanu, D., Hylek, E. M., Verheugt, F., Goto, S., Alexander, J. H., Wallentin, L., & Granger, C. B. (2017). Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart*, 103(8), 623-628. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309901>
- Borghi, P. H., Borges, R. C., & Teixeira, J. P. (2021). Atrial fibrillation classification based on MLP networks by extracting Jitter and Shimmer parameters. *Procedia Computer Science*, 181, 931-939. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.01.249>
- Calkins, H., Willems, S., Gerstenfeld, E. P., Verma, A., Schilling, R., Hohnloser, S. H., Okumura, K., Serota, H., Nordaby, M., Guiver, K., Biss, B., Brouwer, M. A., &

- Grimaldi, M. (2017). Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 376(17), 1627-1636. Scopus. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701005>
- Chamberlain, A. M., Alonso, A., Gersh, B. J., Manemann, S. M., Killian, J. M., Weston, S. A., Byrne, M., & Roger, V. L. (2017). Multimorbidity and the Risk of Hospitalization and Death in Atrial Fibrillation: A Population-Based Study. *American heart journal*, 185, 74-84. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.11.008>
- Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E. J., Gillum, R. F., Kim, Y.-H., McAnulty, J. H., Zheng, Z.-J., Forouzanfar, M. H., Naghavi, M., Mensah, G. A., Ezzati, M., & Murray, C. J. L. (2014). Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 129(8), 837-847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
- Deitelzweig, S., Keshishian, A., Li, X., Kang, A., Dhamane, A. D., Luo, X., Balachander, N., Rosenblatt, L., Mardekian, J., Pan, X., Nadkarni, A., Di Fusco, M., Garcia Reeves, A. B., Yuce, H., & Lip, G. Y. H. (2019). Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(8), 1662-1671. <https://doi.org/10.1111/jgs.15956>
- Dobesh, P. P., & Stacy, Z. A. (2019). Chapter 2—Pharmacology of Oral Anticoagulants. En G. Flaker (Ed.), *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation* (pp. 11-34). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55429-9.00002-9>
- Eek, A. K., Strøm, B. O., Bakkehøi, G., & Stenberg-Nilsen, H. (2018). Anticoagulant-associated adverse drug reactions in 2013–15. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.17.0706>

- Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., Ezekowitz, M. D., Weitz, J. I., Špinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L. T., Patel, S. P., Patel, I., Hanyok, J. J., ... ENGAGE, A.-T. 48 I. (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 369(22), 2093-2104. Scopus. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
- Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M. C., Diaz, R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., ... Wallentin, L. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(11), 981-992. Scopus. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
- Guo, Y., Guo, J., Shi, X., Yao, Y., Sun, Y., Xia, Y., Yu, B., Liu, T., Chen, Y., & Lip, G. Y. H. (2020). Mobile health technology-supported atrial fibrillation screening and integrated care: A report from the mAFA-II trial Long-term Extension Cohort. *European Journal of Internal Medicine*, 82, 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.09.024>
- Gupta, K., Trocio, J., Keshishian, A., Zhang, Q., Dina, O., Mardekian, J., Nadkarni, A., & Shank, T. C. (2019). Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment naïve non-valvular atrial fibrillation patients in the US Department of defense population. *BMC Cardiovascular Disorders*, 19, 142. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1116-1>
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G.-A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., Meir, M. L., Lane, D. A., Lebeau, J.-P., Lettino, M., Lip, G. Y.

- H., Pinto, F. J., ... Watkins, C. L. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation, developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Revista Espanola de Cardiologia*, 74(5), 437.e1-437.e116. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.10.022>
- Jankowska-Polańska, B., Kaczan, A., Lomper, K., Nowakowski, D., & Dudek, K. (2018). Symptoms, acceptance of illness and health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 17(3), 262-272. <https://doi.org/10.1177/1474515117733731>
- Jansson, V., Bergfeldt, L., Schwieler, J., Kennebäck, G., Rubulis, A., Jensen, S. M., Raatikainen, P., Sciaraffia, E., & Blomström-Lundqvist, C. (2021). Atrial fibrillation burden, episode duration and frequency in relation to quality of life in patients with implantable cardiac monitor. *IJC Heart & Vasculature*, 34, 100791. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100791>
- January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Furie, K. L., Heidenreich, P. A., Murray, K. T., Shea, J. B., Tracy, C. M., & Yancy, C. W. (2019). 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American*

College of Cardiology, 74(1), 104-132.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>

Jawad-UI-Qamar, M., Chua, W., Purmah, Y., Nawaz, M., Varma, C., Davis, R., Maher, A., Fabritz, L., & Kirchhof, P. (2020). Detection of unknown atrial fibrillation by prolonged ECG monitoring in an all-comer patient cohort and association with clinical and Holter variables. *Open Heart*, 7(1), e001151. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001151>

Kavousi, M. (2020). Differences in Epidemiology and Risk Factors for Atrial Fibrillation Between Women and Men. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 3. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00003>

Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H.-C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P., & ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37(38), 2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>

Kjerpeseth, L. J., Selmer, R., Ariansen, I., Karlstad, Ø., Ellekjær, H., & Skovlund, E. (2019). Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study. *PloS One*, 14(8), e0221500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221500>

Kodani, E., & Akao, M. (2020). Atrial fibrillation and stroke prevention: State of the art—epidemiology and pathophysiology: new risk factors, concepts and controversies. *European Heart Journal Supplements : Journal of the European*

- Society of Cardiology*, 22(Suppl O), O1-O13.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa176>
- Kornej, J., Börschel, C., Benjamin, E. J., & Schnabel, R. B. (2020). Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century, Novel Methods and New Insights. *Circulation research*, 127(1), 4-20.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>
- Lane, D. A., Skjøth, F., Lip, G. Y. H., Larsen, T. B., & Kotecha, D. (2017). Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 6(5), e005155.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005155>
- Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., & Cervellin, G. (2021). Epidemiología mundial de la fibrilación auricular: Una epidemia creciente y un desafío para la salud pública. *International Journal of Stroke*, 16(2), 217-221.
<https://doi.org/10.1177/1747493019897870>
- Loría, V. R., Egea, S. A., & Flores, A. S. E. (2020). Manejo de la Fibrilación Atrial. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 4(4), ág. 176-185.
<https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v4i4.194>
- McCallum, C. J., Raja, D. C., & Pathak, R. K. (2019). Atrial fibrillation: An update on management. *Australian Prescriber*, 42(6), 186-191.
<https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.067>
- Michaud, G. F., & Stevenson, W. G. (2018). Fibrilación auricular. En J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e* (Vol. 1-Book, Section). McGraw-

Hill

Education.

accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1161982944

- Moya i Mitjans, A. (2016). Tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 31(1), 94-104.
- Nielsen, P. B., Skjøth, F., Søgaard, M., Kjældgaard, J. N., Lip, G. Y. H., & Larsen, T. B. (2017). Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. *The BMJ*, 356, j510. <https://doi.org/10.1136/bmj.j510>
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A. A., & Califf, R. M. (2011). Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 883-891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
- Quinn, G. R., Severdija, O. N., Chang, Y., & Singer, D. E. (2017). Wide Variation in Reported Rates of Stroke Across Cohorts of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation*, 135(3), 208-219. Scopus. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024057>
- Ramagopalan, S., Allan, V., Saragoni, S., Esposti, L. D., Alessandrini, D., Perrone, V., Buda, S., Stynes, G., Toma, C., & DeSolda, F. (2018). Patient characteristics and bleeding events in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with apixaban or vitamin K antagonists: Real-world evidence from Italian administrative databases. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 7(11), 1063-1071. <https://doi.org/10.2217/cer-2018-0054>

- Rodríguez-Reyes, H., Arauz-Góngora, A., Asensio-Lafuente, E., Celaya-Cota, M. de J., Cordero-Cabra, A., Guevara-Valdivia, M., Izaguirre-Avila, R., Lara-Vaca, S., Mariona-Moreno, V., Martínez-Flores, E., Nava-Townsend, S., Pozas-Garza, G., Rodríguez-Diez, G., Rodríguez-Reyes, H., Arauz-Góngora, A., Asensio-Lafuente, E., Celaya-Cota, M. de J., Cordero-Cabra, A., Guevara-Valdivia, M., ... Rodríguez-Diez, G. (2017). Reunión multidisciplinaria sobre el uso de los anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular no valvular. *Archivos de cardiología de México*, 87(2), 124-143. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2016.06.006>
- Shimada, K., Hasegawa, S., Nakao, S., Mukai, R., Sasaoka, S., Ueda, N., Kato, Y., Abe, J., Mori, T., Yoshimura, T., Kinosada, Y., & Nakamura, M. (2019). Adverse reaction profiles of hemorrhagic adverse reactions caused by direct oral anticoagulants analyzed using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database and the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *International Journal of Medical Sciences*, 16(9), 1295-1303. <https://doi.org/10.7150/ijms.34629>
- Siontis, K. C., Gersh, B. J., Killian, J. M., Noseworthy, P. A., McCabe, P., Weston, S. A., Roger, V. L., & Chamberlain, A. M. (2016). Typical, Atypical, and Asymptomatic Presentations of New-Onset Atrial Fibrillation in the Community: Characteristics and Prognostic Implications. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*, 13(7), 1418-1424. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.03.003>
- Stacy, Z. A., & Richter, S. K. (2018). Direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: Treatment outcomes and dosing in special populations.

Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, 12(9), 247-262.

<https://doi.org/10.1177/1753944718787384>

Steinberg, B. A., Ballew, N. G., Greiner, M. A., Lippmann, S. J., Curtis, L. H., O'Brien, E. C., Patel, M. R., & Piccini, J. P. (2019). Ischemic and Bleeding Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Contraindications to Oral Anticoagulation.

JACC: Clinical Electrophysiology, 5(12), 1384-1392.

<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.07.011>

Streur, M., Ratcliffe, S. J., Ball, J., Stewart, S., & Riegel, B. (2017). Symptom Clusters in Adults with Chronic Atrial Fibrillation. *The Journal of cardiovascular nursing*,

32(3), 296-303. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000344>

Tsai, C.-T., Liao, J.-N., Chiang, C.-E., Lin, Y.-J., Chang, S.-L., Lo, L.-W., Hu, Y.-F., Tuan, T.-C., Chung, F.-P., Chao, T.-F., Lip, G. Y. H., & Chen, S.-A. (2020).

Association of Ischemic Stroke, Major Bleeding, and Other Adverse Events With Warfarin Use vs Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation With a History of Intracranial Hemorrhage. *JAMA Network*

Open, 3(6), e206424.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.6424>

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, Ph. G. (2020).

Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke*, 51(7), 2066-2075.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028825>

Vinter, N., Huang, Q., Fenger-Grøn, M., Frost, L., Benjamin, E. J., & Trinquart, L. (2020). Trends in excess mortality associated with atrial fibrillation over 45

- years (Framingham Heart Study): Community based cohort study. *The BMJ*, 370, m2724. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2724>
- Wynn, G. J., Todd, D. M., Webber, M., Bonnett, L., McShane, J., Kirchhof, P., & Gupta, D. (2014). The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: Validation and improvement through a simple modification. *EP Europace*, 16(7), 965-972. <https://doi.org/10.1093/europace/eut395>
- Yap, L. B., Eng, D. T. S., Sivalingam, L., Rusani, B. I., Umadevan, D., Muhammad, Z., Koh, K. W., Aisha, B., Hashim, M. I., Rebo, R., Hussin, A., Kaur, S., Shanmugam, R., & Omar, R. (2016). A Comparison of Dabigatran With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in an Asian Population. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis: Official Journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 22(8), 792-797. <https://doi.org/10.1177/1076029615584664>
- Zhang, J., Johnsen, S. P., Guo, Y., & Lip, G. Y. H. (2021). Epidemiology of Atrial Fibrillation: Geographic/Ecological Risk Factors, Age, Sex, Genetics. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 13(1), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.10.010>

Abreviaturas

- ACO** Anticoagulantes orales
- ACOD** Anticoagulantes orales directos
- ACV** Accidente cerebrovascular
- AVK** Antagonistas de la vitamina K
- BID** Dos veces al día
- ECG** Electrocardiograma
- EE. UU** Estados Unidos

EHRA European Heart Rhythm Association

FA Fibrilación atrial / Fibrilación auricular

HR Hazard ratio / Cociente de riesgo

INR Índice internacional normalizado

KH2 Vitamina K hidroquinona

MSP Ministerio de Salud Pública

PICO Paciente, intervención, comparación, outcomes

QD una vez al día

Anexos

Tabla 6

Estrategia PICO

Paciente	Pacientes con fibrilación auricular.
Intervención	Tratamiento con anticoagulantes orales directos.
Comparación	Tratamiento con warfarina.
Outcomes	Frecuencia de efectos adversos del tratamiento con anticoagulantes orales directos.