



# EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES NO ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (NOAC) EN FIBRILACIÓN AURICULAR

Effectiveness and safety of treatment with non vitamin k antagonist oral anticoagulants (noac) in atrial fibrillation.

|   |  |                         |
|---|--|-------------------------|
|  | Silvia Aracelly Proaño Lucero <sup>(1)</sup>       | sproano@esPOCH.edu.ec   |
|  | Kathy del Rocío Colorado Benavides <sup>(2)</sup>  | kathydelrocio@yahoo.com |
|  | Victoria Estefanía Jaramillo Proaño <sup>(3)</sup> | vikyestefania@gmail.com |

<sup>(1)</sup> Especialista en Medicina Interna. Médica Tratante Hospital General Riobamba IESS. Servicio de Medicina Interna. Docente Carrera de Medicina Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), EC060102

<sup>(2)</sup> Especialista en Medicina Interna. Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Facultad de Medicina. Guayaquil, Ecuador. EC060102.

<sup>(3)</sup> Médico General. Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador. EC060102.

**Correspondencia:** Silvia Aracelly Proaño Lucero, Especialista en Medicina Interna, Carrera de Medicina Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Panamericana Sur km 1 ½, Riobamba, Ecuador, sproano@esPOCH.edu.ec

## RESUMEN

**Introducción:** La fibrilación auricular es una arritmia de alta prevalencia, afectando a 1.5 a 2% de la población, con mayor frecuencia en sujetos ancianos y aumenta 5 veces el riesgo de accidente vascular cerebral; las directrices actuales de EE. UU. y Europa recomiendan como tratamiento de primera línea a los anticoagulantes orales que no son antagonistas de la vitamina K (NOAC) ya que tienen mayor eficacia para prevenir la tromboembolia y reducir el riesgo de hemorragia. **Objetivo:** Describir la efectividad y seguridad del tratamiento con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NOAC) en fibrilación auricular proporcionando conocimientos a partir de la recopilación y síntesis de información científica actualizada obtenida de revisiones bibliográficas que sean comprensibles para la población en general. **Discusión:** En este estudio, investigamos la efectividad y la seguridad de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K como son los cuatro anticoagulantes con desarrollo clínico más avanzado como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. **Conclusion:** Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K han sido ampliamente superados ya que los resultados de los ensayos clínicos como los estudios de práctica clínica y estudios poblacionales han demostrado que tienen mayores eficacias.

**Palabras clave:** fibrilación auricular, tratamiento, anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K.

## ABSTRACT

**Introduction:** Atrial fibrillation is a highly prevalent arrhythmia, affecting 1.5 to 2% of the population, more frequently in elderly subjects and increases the risk of cerebrovascular accident 5 times; current US and European guidelines recommend non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) as first-line therapy as they are more effective in preventing thromboembolism and reducing the risk of bleeding. **Objective:** To describe the effectiveness and safety of treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) in atrial fibrillation, providing knowledge from the collection and synthesis of updated scientific information obtained from bibliographic reviews that are understandable to the general population. **Discussion:** In this study, we investigated the effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants such as the four most advanced anticoagulants in clinical development such as dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban. **Conclusion:** Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have been widely superseded since the results of clinical trials such as clinical practice studies and population studies have shown that they have greater efficacies.

**Palabras clave:** atrial fibrillation, treatment, nonvitamin K antagonist oral anticoagulants.

## »» 1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente, y se asocia a mayor incidencia de accidente cerebrovascular (ACV), embolias sistémicas, insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones y mortalidad cardiovascular. (1). Es un proceso prevalente en el anciano (el 5% en sujetos  $\geq 65$  años y aproximadamente el 10% en  $\geq 80$  años), asociado a accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y deterioro en la calidad de vida (3).

Los síntomas asociados a la FA incluyen palpitaciones, debilidad, mareo, disminución de la capacidad de ejercicio y disnea. Se asocia a diversas enfermedades, principalmente hipertensión arterial en pacientes ambulatorios y cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca en pacientes hospitalizados (4).

Se conoce además que la anticoagulación reduce significativamente la incidencia de ACV en estos pacientes. Antiguamente los únicos fármacos disponibles para la anticoagulación crónica eran los antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, con el advenimiento de los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs), el paradigma ha ido cambiando. Actualmente los anticoagulantes directos han sido evaluados en miles de pacientes en múltiples estudios randomizados, demostrando reducir los eventos de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, sangrado intracraneano y sangrado global en comparación con la Warfarina, con similar o mejor perfil de eficacia.

Durante décadas, la anticoagulación oral en el tratamiento y prevención de la tromboembolia venosa ha sido posible gracias a la utilización de anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (NOAC) (5). Los NOAC también han hecho posible la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA), la prevención de embolias y trombosis en portadores de válvulas mecánicas cardíacas y para otras indicaciones, lo cual motiva a la realización de la presente investigación que tiene el objetivo de describir la efectividad y seguridad del tratamiento con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NOAC) en fibrilación auricular proporcionando conocimientos a partir de la recopilación y síntesis de información científica actualizada obtenida de revisiones bibliográficas

que sean comprensibles para la población en general (6-7).

Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NOAC) son efectivos y seguros en el tratamiento de fibrilación auricular (8).

## »» 2. Metodología

La presente investigación es una revisión bibliográfica de tipo narrativa. La búsqueda de la información se realizó usando las palabras clave "efectividad y seguridad del tratamiento con anticoagulantes no Antagonistas de la vitamina K.

Las fuentes inmediatas de información que se usaron como bases de datos y bibliotecas virtuales fueron: Elsevier, PubMed, SciELO, Dialnet, y como buscador base Google Académico el cual derivó a las diferentes revistas médicas y libros electrónicos.

Se incluyeron literatura científica actualizada, publicada entre el 2018 y 2023, que contenían autores, editorial, fecha de publicación e información certificada y se excluyeron las publicaciones que no aportaban con información importante y aquellas cuyo año de publicación fuera anterior a los últimos 5 años.

Criterios de selección y elegibilidad del estudio

Los criterios de inclusión comprendían las siguientes condiciones:

- 1) Artículos que se publicaron en español e inglés y eran estudios de cohortes clínicos elegibles entre enero de 2018 hasta mayo de 2023.

Los criterios de exclusión incluyeron:

- 1) Publicaciones incompletas, sin actualización
- 2) Publicaciones anteriores a los últimos 5 años.

El riesgo de sesgo del estudio fue de moderado, debido a las limitaciones en la representatividad de las muestras del estudio.

## »» 3. Resultados

El empleo del diseño de investigación descriptivo, qué, permitió abordar de manera general y particular el objeto de estudio mediante el análisis de las efectividad y seguridad del tratamiento con anticoagulantes no antagonistas de la vitamina K (NOAC) en fibrilación auricular en adultos,

otorgando respuestas válidas a preguntas científicas originadas a partir de la investigación y basadas en la necesidad de adquirir nuevos conocimientos desde una perspectiva crítica y diferente.

### 3.1 Estrategia de búsqueda.

Para optimizar el tiempo y con la finalidad de encontrar información científica y académica actualizada, se recurrió al uso de Google académico, facilitando el acceso a diferentes bases de datos como: SCOPUS, ELSEVIER, SCielo, OVID Salud, MEDISAN, eLibro, MEDIGRAPH, Springer, entre otras. De esta manera y a partir del uso de técnicas de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, se encontró documentos relacionados con investigaciones, informes, revisiones bibliográficas, casos clínicos, y páginas web de reconocido valor científico a nivel nacional e internacional.

Se realizó una búsqueda de la literatura científica acerca del tema y se encontraron 150 resultados. Luego de un minucioso proceso de cribado y selección, se redujeron a 30 por ser publicaciones incompletas, sin actualización y que no se relacionaban con el tema.

### 3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Debido a la magnitud del tema y su importancia a nivel general, se estableció la fase inicial de búsqueda de información sin tomar en consideración criterios de inclusión y exclusión. En vista de la amplia gama de documentos disponibles y de la necesidad de seleccionar aquellos que cumplan con los requerimientos de esta revisión bibliográfica, se planteó ecuaciones de búsqueda y como criterios de inclusión y exclusión se determinó el tiempo de publicación (no superior a 5 años), el idioma (inglés y español), el tipo de documento (artículos, informes, casos clínicos, guías, protocolos y páginas web de realce científico), de tal forma que se descartaron todos aquellos documentos que no cumplieran con estos requerimientos.

Teniendo, así como resultado lo siguiente:

Total de referencias n= 150

Excluidos: Documentos en idiomas diferentes a inglés y español, no referenciados adecuadamente, documentos pre print, no presenta resultados y no presenta datos de filiación.

Incluidos: Por título, resumen, conclusiones, fecha (menores e igual a 5 años) e idioma.

Estudios incluidos en el análisis n = 30.

La eficacia y seguridad de los NOAC son el rápido inicio y fin de las acciones, farmacocinética predecible, amplias ventanas terapéuticas y pocas interacciones con alimentos y medicamentos <sup>(9)</sup>.

Los NACO deben prescribirse con precaución y las dosis deben ajustarse según la edad, peso corporal, función renal, medicamentos concomitantes (como antiagregantes plaquetarios, amiodarona, o verapamilo) (10).

## »» 4. Discusión

El uso de NOAC se asoció con menores riesgos de mortalidad por todas las causas, hemorragia mayor, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia intracraneal, pero con mayores riesgos de eventos de hemorragia gastrointestinal.

En este estudio, investigamos la efectividad y la seguridad de los NOAC en FA, varios metanálisis de los ensayos controlados aleatorios (ECA) arrojaron 3 hallazgos clave con respecto al uso de los NOAC en comparación con los Antagonistas de la Vitamina K (AVK) <sup>(2, 11)</sup>.

En primer lugar, los hallazgos de los ECA y los estudios observacionales fueron consistentes en cuanto a la eficacia, efectividad y la seguridad de los NOAC para la FA, son comparables o superiores a los AVK con algunas diferencias en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico e infarto del miocardio para dabigatrán, ictus, embolismo sistémico.

En segundo lugar, la asociación y el riesgo variaron entre los ECA y los estudios observacionales en diferentes NOAC, así como los resultados de eficacia y seguridad medidos.

Por ejemplo, se asoció una disminución del 10 % al 71 % del riesgo de hemorragia mayor, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular hemorrágico, con dabigatrán, apixabán y edoxabán utilizados para la fibrilación auricular, pero no con rivaroxabán <sup>(2-12)</sup>.

En tercer lugar, los resultados agrupados mostraron una gran heterogeneidad entre los estudios observacionales.

Los análisis de estratificación adicionales encontraron que los efectos beneficiosos en pacientes con FA son en pacientes que tomaban dabigatrán 150 mg y que no tenían exposición

previa a NOAC y AVK (es decir, pacientes sin tratamiento previo).

Los estudios observacionales muestran resultados generales que los NOAC son comparables o superiores a los AVK en eficacia, efectividad y seguridad, e indican que la inclusión de pacientes con mayor riesgo inicial son los adultos mayores

Los NOAC pueden ser una opción buena para los pacientes que no son elegibles para la warfarina o que son intolerables para ella, o en quienes no se puede realizar adecuadamente la monitorización de la razón normalizada internacional <sup>(13)</sup>.

El riesgo y el beneficio varió entre los NOAC en los resultados evaluados, especialmente para dabigatrán y rivaroxabán.

Para dabigatrán en FA, el riesgo de infarto de miocardio y hemorragia gastrointestinal aumentó con una dosis de 150 mg en comparación comuna dosis de 110 mg.

En Tromboembolia Venosa (TEV), dabigatrán presento un aumento del 38 % en el riesgo de hemorragia gastrointestinal en comparación con los AVK, pero otros NOAC tuvieron un riesgo menor, podría ser por las propiedades farmacológicas.

Los estudios observacionales para rivaroxabán para la FA no encontraron una disminución del riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica en comparación con los AVK, debido a su vida media de 5 a 9 horas, y su administración actual de una vez al día puede resultar en concentraciones insuficientes y ser menos efectivo debido a su rápida eliminación.

El dabigatrán y rivaroxabán pueden requerir una dosis más individualizada.

El uso de apixabán y edoxabán en pacientes con fibrilación auricular mostró una eficacia y seguridad superior (accidente cerebrovascular, embolia sistémica, accidente cerebrovascular hemorrágico, mortalidad por todas las causas, hemorragia grave) <sup>(14)</sup>.

El desarrollo clínico de los nuevos anticoagulantes se ha centrado en la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa, la prevención del ictus y la embolia de origen cardíaco en pacientes con FA no valvular y en prevención secundaria después de un síndrome coronario agudo <sup>(15)</sup>.

Para la profilaxis de la tromboembolia venosa tras cirugía ortopédica, están aprobados el rivaroxabán, el apixabán y el dabigatrán, porque en diversos ensayos clínicos se ha demostrado eficacia y seguridad similares a las de la enoxaparina, y en algunos aspectos son superiores <sup>(16)</sup>. El rivaroxabán está aprobado como tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y también en la prevención de recurrencias a largo plazo. El dabigatrán ha mostrado eficacia y seguridad similares a las de la warfarina en el tratamiento de la tromboembolia venosa <sup>(17)</sup>.

La FA es la arritmia más frecuente, con una estimación de prevalencia sobre el 1% de la población que posiblemente se incremente en el futuro. El ictus isquémico es la complicación más importante, con un riesgo relativo (RR) 2-7 veces mayor que el de los pacientes sin FA <sup>(18)</sup>. Existen dos índices de estratificación de riesgo tromboembólico para pacientes con FA: CHADS2 y CHA2DS2-Vasc. Los ensayos clínicos han utilizado para estatificar los riesgos de los pacientes el índice CHADS2, que incluye factores comunes (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad  $\geq$  75 años, diabetes mellitus, antecedentes de ictus o isquemia transitoria). Las guías actuales recomiendan anticoagulación si el CHADS2 es  $\geq$ 2. También proponen anticoagulación si el CHADS2 es 1 y el paciente presenta escaso riesgo hemorrágico <sup>(18)</sup>.

El ensayo RE-LY evaluó de manera enmascarada dos dosis de dabigatrán comparándolas con warfarina de manera abierta (INR diana, 2-3) en 18113 pacientes con FA no valvular y riesgo de ictus <sup>(19)</sup>.

La tasa de hemorragia mayor por año fue del 3.36% en el grupo de warfarina, frente al 2.71% en el grupo de dabigatrán 110 mg y el 3.11% en el grupo de dabigatrán 150 mg. La tasa de ictus hemorrágico por año fue del 0.38% en el grupo de warfarina, el 0.12% con dabigatrán 110 mg y el 0.10% con dabigatrán 150 mg <sup>(20)</sup>. La mortalidad total por año fue del 4.13% en el grupo de warfarina, el 3.75% en el grupo con dabigatrán 110 mg y el 3.64% en el grupo de dabigatrán 150 mg.

La conclusión es que la dosis de dabigatrán de 150 mg/12 h fue superior a la warfarina en la prevención del ictus con un riesgo hemorrágico similar y mayor riesgo hemorrágico

gastrointestinal, pero menor riesgo de hemorragia cerebral <sup>(21)</sup>. La dosis de dabigatrán 110 mg/12 h no fue inferior a la warfarina en la prevención del ictus con menor riesgo hemorrágico. Tras la publicación original, se han realizado múltiples subanálisis que no han cambiado esencialmente las conclusiones generales <sup>(22)</sup>. En los pacientes que ya habían sufrido un ictus, comparados con los que no, se mantenía la mayor eficacia de la dosis de dabigatrán de 150 mg y la menor tasa de hemorragias de la dosis de dabigatrán de 110 mg.

En cuanto a la seguridad, dado que los pacientes ancianos tienen mayor riesgo trombótico, pero también hemorrágico, se ha realizado un análisis de las complicaciones hemorrágicas según la edad. En comparación con la warfarina, los pacientes menores de 75 años tratados con dabigatrán 150 mg/12 h mostraron menos complicaciones hemorrágicas intracraneales y extracraneales <sup>(23)</sup>. En cambio, los mayores de 75 años sufrieron menos hemorragias intracraneales, pero más hemorragias extracraneales, en especial de origen gastrointestinal.

En el estudio AVERROES, se comparó apixabán con ácido acetilsalicílico en la prevención del ictus en pacientes con FA para quienes no se consideraba adecuada la warfarina, basándose en unos criterios preespecificados <sup>(24)</sup>.

Las tasas de mortalidad fueron del 3.5%/año en el grupo de apixabán y el 4.4%/año en el grupo de ácido acetilsalicílico. La hemorragia mayor se observó en el 1.4%/año en el grupo de apixabán y el 1.2%/año en el grupo de ácido acetilsalicílico. Los sangrados intracraneales ocurrieron en el 0.4%/año en el grupo de apixabán y el 0.5%/año en el grupo de ácido acetilsalicílico <sup>(25)</sup>. El estudio tuvo que suspenderse prematuramente al observarse una clara superioridad del apixabán.

En el estudio ARISTOTLE se comparó el apixabán con la warfarina. La tasa combinada de ictus isquémico o hemorrágico y embolia sistémica fue del 1.27%/año en el grupo de apixabán y el 1.60%/año en el grupo de warfarina. La tasa de sangrado mayor fue más baja en el grupo de apixabán que en el de warfarina y la tasa de ictus hemorrágico fue menor <sup>(26)</sup>. El tiempo medio en intervalo terapéutico en el grupo warfarina fue del 62%. También se objetivó una menor mortalidad por cualquier causa en el grupo de apixabán: el 3.52 y el 3.94%.

Los pacientes anticoagulados pueden sufrir hemorragias por el efecto propio de los fármacos anticoagulantes o por situaciones intercurrentes que puedan desencadenar un sangrado, como traumatismo, caídas, lesiones anatómicas, etc <sup>(27)</sup>. Aunque los nuevos anticoagulantes pueden ser más seguros, actualmente no existen antídotos que neutralicen su efecto. El tratamiento de la hemorragia relacionada con estos fármacos consiste en las medidas generales de soporte vital, transfusión de hemoderivados, mantener la volemia y esperar a que su efecto desaparezca, dado que su vida media es corta y su eliminación, rápida <sup>(28)</sup>. En el caso del dabigatrán, puede acelerarse la eliminación por diálisis o forzando la diuresis. Aun así, puede ser necesario antagonizar su efecto con agentes hemostáticos como los concentrados de factores del complejo protrombínico, concentrado de factores del complejo protrombínico con factores activados (FEIBA) o factor VIIa recombinante (r-FVIIa), que generen trombina suficiente para favorecer la hemostasia <sup>(29)</sup>. La experiencia clínica es escasa, pero se proponen porque hay datos experimentales en modelos animales o en voluntarios sanos. Los datos son dispares ya que, por ejemplo, un concentrado de factores del complejo protrombínico puede corregir las alteraciones biológicas en la hemostasia causadas con rivaroxabán más que las de dabigatrán <sup>(30)</sup>.

## 5. Conclusiones

Los antagonistas de la vitamina K han sido ampliamente superados por los anticoagulantes orales de acción directa, ya que tanto los resultados de los ensayos clínicos como los de los estudios de práctica clínica y últimamente estudios poblacionales han demostrado que los anticoagulantes orales de acción directa tienen mayores eficacias (menos ictus y muerte) y seguridad (menos hemorragias intracraneales) que los antagonistas de la vitamina K.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han demostrado reducir la incidencia de ictus en aproximadamente un 64%, aunque presentan limitaciones bien conocidas. Estas limitaciones son más evidentes en los pacientes de mayor edad, con mayor riesgo hemorrágico y habitualmente polimedicados. Además, distintos estudios observacionales han mostrado que aproximadamente entre un 40% y un 50% de los pacientes tratados con AVK tiene un tiempo del

índice normalizado del tiempo de protrombina (INR) en rango terapéutico inferior al 65%. Los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) presentan un efecto anticoagulante fijo y predecible que hace innecesaria la realización de controles rutinarios, siendo seguros y cómodos para los pacientes. Tienen algunas interacciones medicamentosas, pero son más predecibles y manejables que las de los AVK.

Finalmente, en la indicación actual los nuevos anticoagulantes no requieren un monitoreo de coagulación. Sin embargo, en algunas situaciones puede ser útil contar con información sobre exposición al medicamento o grado de anticoagulación, por ejemplo: sangrado severo, eventos tromboticos (como ataque cerebrovascular isquémico previo a trombolisis), necesidad de cirugía de urgencia, insuficiencia renal o hepática severa, interacción potencial de medicamentos, sospecha de sobredosis o para la decisión en algunos casos del uso de un antídoto de estos DOACs.

## 6. Agradecimientos

El presente trabajo investigativo lo dedicamos principalmente a Dios, por ser el inspirador y darnos fuerza para continuar en este proceso investigativo

Agradecemos a nuestra docente, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de esta investigación de manera especial, Doctora Silvia Proaño Lucero quien ha guiado con su paciencia, su amplia experiencia y conocimientos nos orientaron al correcto desarrollo y culminación con éxito de esta investigación.

Así mismo, agradecemos a nuestros padres que fueron el sustento en todo momento para la realización de esta investigación que nos ha permitido continuar pese a todo los obstáculos que se presentaron en el trayecto de esta investigación. A nuestros amigos que gracias a su apoyo moral nos permitieron permanecer con empeño, dedicación y cariño, y a todos quienes contribuyeron con un granito de arena para culminar con éxito esta investigación.

## 7. Declaración de conflicto de intereses

Quienes elaboran el presente artículo declaran no tener conflicto de interés alguno en la investigación realizada.

## 8. Limitación de responsabilidad

El contenido científico y los criterios vertidos en el presente artículo son de total responsabilidad de los autores y no de la Facultad de Salud Pública de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

## 9. Fuentes de apoyo

El financiamiento del presente artículo corresponde a los autores bajo el patrocinio científico de la Facultad de Salud Pública de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

## 10. Referencias bibliográficas

- González Juanatey JR, Álvarez B. Anticoagulación en poblaciones especiales con fibrilación auricular. Rev costarric cardiol [Internet]. 2019 [citado 8 de junio de 2022];21(1):37-40. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-41422019000100037&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-41422019000100037&script=sci_arttext)
- Torres R. Evaluación de eficacia y seguridad de Dabigatran y Rivaroxaban, comparados con Warfarina y otros anticoagulantes orales, en pacientes con fibrilación auricular [Internet]. Bvsalud.org. [citado 7 de junio de 2022]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/07/847235/repote-dabigatran.pdf>
- Cancela A. Antagonistas de vitamina K o anticoagulantes de acción directa. Doble o triple esquema en síndromes coronarios agudos Vitamin K antagonist or direct oral anticoagulants. Dual or triple therapy in acute coronary syndromes [Internet]. Org. ar. [citado 8 de junio de 2022]. Disponible en: [http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol23/n2\\_educacional/1-AVK%20O%20DOACS%20Y%20DOBLE%20O%20TRIPLE%20ESQUEMA%20EN%20SCA%20-%20Cancela%20-%20N23-ext.pdf](http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol23/n2_educacional/1-AVK%20O%20DOACS%20Y%20DOBLE%20O%20TRIPLE%20ESQUEMA%20EN%20SCA%20-%20Cancela%20-%20N23-ext.pdf)
- Mexicana De Anestesiología R, Carrillo-Esper R, Antonio Villagrana-Rodríguez M, Garrido-Aguirre E. www.medigraphic.org.mx Reversión de la anticoagulación [Internet]. Medigraphic.com. [citado 10 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas152g.pdf>
- Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol Supl [Internet]. 2018 [citado 9

- de junio de 2022];13:33-41. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-nuevos-anticoagulantes-orales-su-papel-articulo-S1131358713700578>
6. Mezzano D, Betrixaban A. Artículos de revisión [Internet]. Conicyt.cl. [citado 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcardiol/v36n3/0718-8560-rchcardiol-36-03-00254.pdf>
  7. Delgado-García G, Monreal-Robles R, Gallegos-Arguijo D, Marfil-Rivera J, Delgado García G. Apixaban como opción terapéutica en el paciente nefrópata con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) [Internet]. Medigraphic.com. [citado 8 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2018/gm156l.pdf>
  8. En El Simposio P, Lx D. Marión Echenagucia-Echenagucia [Internet]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2019/re192d.pdf>
  9. Anticoagulante.es. [citado 9 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www.anticoagulante.es/arxiu/imatgesbutlleti/20210204\\_Guia-anticoagulacion.pdf](https://www.anticoagulante.es/arxiu/imatgesbutlleti/20210204_Guia-anticoagulacion.pdf)
  10. Alemán A. Nuevos anticoagulantes: apixaban para la prevención secundaria de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular. *Neurol argent* [Internet]. 2019 [citado 10 de junio de 2022];4(3):181-2. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-nuevos-anticoagulantes-apixaban-prevencion-secundaria-S1853002812000729>
  11. Fernández-Armenta J, Brugada J. Farmacología de dabigatrán y su manejo clínico. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2019 [citado 9 de junio de 2022];12:18-24. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-farmacologia-dabigatran-su-manejo-clinico-articulo-S113135871270047X>
  12. Seguel R. EM. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN FIBRILACIÓN AURICULAR. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2019;26(2):223-33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015000437>
  13. Vallejo JM, Fillat AC, García VE, Fernández CS, Rabadán IR, Freixa-Pamias R, et al. Prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular. Mejorar la protección en la era de la COVID-19. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2021 [citado 10 de junio de 2022];21:9-17. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1131-3587\(21\)00002-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1131-3587(21)00002-9)
  14. Hyun-Jung K, Tae-Hoon K, Jae Sun U. Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K tienen mejor eficacia y seguridad equivalente en comparación con la warfarina en pacientes de edad avanzada con fibrilación auricular: una revisión sistemática y un metanálisis. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2018 [citado 2 de agosto de 2023]; Volumen 72, Número 2, 105-112. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.01.015>
  15. Ruiz MA, Sánchez MS, Fuentes LL, González DV, Landeiro FG. Factores de riesgo hemorrágico según HAS-BLED en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev cienc médicas Pinar Río* [Internet]. 2020 [citado 9 de junio de 2022];24(4):1-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=103102>
  16. Llisterri Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo García J, Prieto Díaz MA. Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España. Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual. *Semergen* [Internet]. 2019;45(6):413-29. Disponible en: [https://semergen.es/files/docs/biblioteca/guias/posicionamiento/Llisterri\\_posicion2019.pdf](https://semergen.es/files/docs/biblioteca/guias/posicionamiento/Llisterri_posicion2019.pdf)
  17. Vista de Manejo práctico de los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular no valvular [Internet]. *Edu.co*. [citado 8 de junio de 2022]. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/2823/3084>
  18. Martínez-Rubio A, Guillaumet Gasa E, Casanovas Marbà N, Orús F, Guillamón Torán L. Evidencias clínicas del estudio RE-LY en la prevención de ictus y tromboembolia por fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2018 [citado 10 de junio de 2022];12:25-30. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-evidencias-clinicas-del-estudio-re-ly-articulo-S1131358712700481>
  19. López-Sendón J, Merino JL. Resultados e implicaciones del estudio ROCKET. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2018 [citado 9 de junio de 2022];13:42-6. Disponible

- en: <https://www.revespcardiol.org/en-resultados-e-implicaciones-del-estudio-articulo-S113135871370058X>
20. Aristizábal JM, Restrepo AM, Uribe W, Medina E, Marín JE, Velásquez JE, et al. Consideraciones prácticas para el uso de los nuevos anticoagulantes orales. *Rev colomb cardiol* [Internet]. 2019 [citado 10 de junio de 2022];19(3):135-41. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-56332012000300006](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332012000300006)
  21. Ceresetto JM, Hematología S, Tajer C, Duboscq C, Bottaro F, Casais P, et al. recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos (DOACS) ANTI XA Y ANTI IIA [Internet]. *Medicinabuenosaires.com*. [citado 10 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol82-22/s2/Mv82s2.pdf>
  22. McGrogan A, Watson M, Welsh T. Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos frente a los antagonistas de la vitamina K para personas de 75 años o más con fibrilación auricular: una revisión sistemática y metanálisis de estudios observacionales. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2019 [citado 2 de agosto de 2023]; 8 (4), 554. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm8040554>
  23. Alexander C. Fanaroff E. Annual Review of Medicine Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Treatment of Atrial Fibrillation. *Annu. Rev. Med.* [Internet]. 2019 [citado 2 de agosto de 2023]; 70:61-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042617-092334>
  24. Hsing Jung L, Shin-Yi L. Efectividad y seguridad de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K en pacientes asiáticos con fibrilación auricular y enfermedad valvular cardíaca. *Curr Med.* [Internet]. 2021 [citado 2 de agosto de 2023]; 37(4):535-542. Disponible en: DOI: 10.1080/03007995.2021.1885365
  25. Hyunjean J, Pil Sung Y, Eunsun J. Efectividad y seguridad de los anticoagulantes orales que no son antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular con miocardiopatía hipertrófica: un estudio de cohorte a nivel nacional. *Elsevier.* [Internet]. 2019 [citado 2 de agosto de 2023]; 155 (2): 354-363. Disponible en: DOI: 10.1016/j.pecho.2018.11.009
  26. Yoga W, Ardian R, Mokhamad F, Rizki S. Comparación directa de anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K versus warfarina para la prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular no valvular: una revisión sistemática y metanálisis de evidencias del mundo real. *Springer.* [Internet]. 2021 [citado 2 de agosto de 2023]; 73:70. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00194-1>
  27. Albaladejo GE, García Frade J, Lopez Fernandez MF, et al. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa (sociedad española de hematología y hemoterapia/sociedad española de trombosis y hemostasia) ed 2021. En: <https://www.seth.es/images/files/guia-nuevos-anticoagulantes-orales.pdf>
  28. Doval H, Tajer C. Arritmias, Fibrilación Auricular. En *Evidencias en cardiología, IX ed., Tomo IV Buenos Aires, Argentina: Ediciones Gedec 2019, Vol. 4, pp 800-90*
  29. Ceresetto JM, Duboscq C, Korin J, et al. Consenso Argentino en gestión efectiva de clínicas de anticoagulación para el uso de antagonistas de la vitamina K. *Medicina (B Aires) 2020; 80 (Suppl 4): 1-26.* Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2019 [citado 10 de junio de 2022];72(4):305-16. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-anticoagulantes-orales-directos-frente-antagonistas-articulo-S0300893218301131>
  30. Warren M, Singer D, Gregory YH. Fibrilación auricular en adultos: uso de anticoagulantes orales. *UpToDate.* [Internet]. 2023 [citado 2 de agosto de 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-in-adults-use-of-oral-anticoagulants?search=EFFECTIVENESS%20AND%20SAFETY%20OF%20TREATMENT%20WITH%20NON%20VITAMIN%20K%20ANTAGONIST%20ORAL%20ANTICOAGULANTS%20\(NOAC\)%20IN%20ATRIAL%20FIBRILLATION&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-in-adults-use-of-oral-anticoagulants?search=EFFECTIVENESS%20AND%20SAFETY%20OF%20TREATMENT%20WITH%20NON%20VITAMIN%20K%20ANTAGONIST%20ORAL%20ANTICOAGULANTS%20(NOAC)%20IN%20ATRIAL%20FIBRILLATION&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=3)