

Administración de inhibidores del factor Xa/anticoagulantes orales directos comparados con warfarina en pacientes con obesidad

Use of factor Xa/direct oral anticoagulants inhibitors compared to warfarin in obese patients.

Dennis Ximena Murcia Acero,¹ Mónica Paola Quemba Mesa²

Resumen

OBJETIVO: Evaluar las diferencias en los resultados clínicos de la administración de inhibidores del factor Xa/anticoagulantes orales directos comparados con warfarina en pacientes con obesidad.

METODOLOGÍA: Revisión sistemática de estudios observacionales y experimentales publicados entre 2010 y 2020 en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, Lilacs, Scielo, Registro Cochrane Central de Ensayos, bajo términos de búsqueda validados: *Factor Xa Inhibitors; Anticoagulants; Obesity; Atrial Fibrillation y Venous Thromboembolism*.

RESULTADOS: Se incluyeron 7 estudios observacionales (n: 9572) y 2 ensayos clínicos (n: 6611), éstos cumplieron con la mayor parte de criterios de calidad metodológica de las listas Strobe y Consort, respectivamente; los estudios experimentales tuvieron riesgo de sesgo entre bajo y no claro. Se realizó el metanálisis en el programa RevMan 5.4 al calcular estimadores de riesgo con intervalos de confianza del 95%. Para el desenlace sangrado mayor se obtuvo un RR de 0.65 (IC95%: 0.54-0.79; dos ensayos; n: 6611); los análisis no fueron estadísticamente significativos para los otros desenlaces.

CONCLUSIONES: Se evidencian resultados favorables con la administración de los inhibidores del factor Xa/anticoagulantes orales directos comparados con la warfarina para el desenlace clínico de sangrado mayor. Es necesario contar con mayor investigación experimental de estos medicamentos en los resultados clínicos, la farmacocinética y la farmacodinamia en pacientes con obesidad.

PALABRAS CLAVE: Inhibidores del factor Xa; anticoagulantes; warfarina; obesidad; fibrilación auricular; tromboembolia venosa; revisión sistemática.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the differences in the clinical results of the use of factor Xa inhibitors/direct oral anticoagulants compared with warfarin in patients with obesity.

METHODOLOGY: Systematic review of observational and experimental studies published from 2010 to 2020 in the databases PubMed, Scopus, Web of Science, Lilacs, Scielo, Cochrane Central Register of Trials, under validated search terms: *Factor Xa Inhibitors; Anticoagulants; Obesity; Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism*.

RESULTS: Seven observational studies (n: 9572) and 2 clinical trials (n: 6611) were included, these met most of the methodological quality criteria of the Strobe and Consort checklists, respectively; experimental studies had low to unclear risk of bias. The meta-analysis was performed in the RevMan 5.4 software, calculating risk estimators

¹ Residente de Ginecología y Obstetricia, Hospital de la Mujer, Ciudad de México, México.

² Docente, Universidad de Boyacá, Tunja-Boyacá, Colombia.

Recibido: 12 de octubre 2021

Aceptado: 23 de noviembre 2021

Correspondencia

Dennis Ximena Murcia Acero
ximes.8@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Murcia-Acero DX, Quemba-Mesa MP. Administración de inhibidores del factor Xa/anticoagulantes orales directos comparados con warfarina en pacientes con obesidad. Med Int Méx 2023; 39 (4): 629-641.

with 95% confidence intervals. For the major bleeding outcome, a RR of 0.65 was obtained (95% CI: 0.54-0.79; two trials; n: 6611); the analyzes were not statistically significant for the other outcomes.

CONCLUSIONS: There are favorable results in the use of factor Xa/direct oral anticoagulants inhibitors compared with warfarin for the clinical outcome of major bleeding. Further experimental research is needed on the clinical outcomes, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in obese patients of these drugs.

KEYWORDS: Factor Xa inhibitors; Anticoagulants; Warfarin; Obesity; Atrial fibrillation; Venous thromboembolism; Systematic review.

ANTECEDENTES

En todo el mundo más del 1% de la población recibe tratamiento anticoagulante, en su mayoría con fármacos antagonistas de la vitamina K; la indicación de anticoagulación más frecuente es la fibrilación auricular (hasta un 60%), la enfermedad tromboembólica venosa (30%) y el reemplazo valvular mecánico (4%).¹ Por otro lado, desde el decenio de 1980 la prevalencia mundial de obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30 kg/m²) está en constante aumento, para 2015 se estimó que más de 600 millones de adultos eran obesos en todo el mundo; se sabe que la obesidad genera alteraciones en las propiedades farmacocinéticas de los fármacos, lo que implica el ajuste de las dosis de los medicamentos en estos pacientes² y hace necesario ampliar el estudio de la administración de los anticoagulantes orales directos en la prevención de la fibrilación auricular y la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes obesos.

En la actualidad los inhibidores del factor Xa o anticoagulantes orales directos (un inhibidor directo de la trombina [dabigatrán etexilato] y 3 inhibidores directos del factor X activado [rivaroxabán, apixabán y edoxabán]) se pres-

criben cada vez de forma más expandida en el reemplazo de los antagonistas de la vitamina K para el tratamiento del tromboembolismo venoso y fibrilación auricular, lo anterior con ventajas que empiezan a ser evidenciadas como muy favorables relacionadas con tener menos interacciones con alimentos y otros medicamentos, el manejo de dosis y posologías fijas y tener menor requerimiento de procedimientos de monitoreos rutinarios de laboratorio.^{3,4}

Los estudios existentes en la materia empiezan a evidenciar algunas claridades y muchos otros interrogantes en el manejo de la anticoagulación oral en este tipo de pacientes. En el estudio de Kushnir y su grupo se obtuvieron datos de 795 pacientes con prescripción de apixabán (n: 150), rivaroxabán (n: 326) y warfarina (n: 319), encontrando la incidencia de tromboembolia venosa recurrente similar entre las cohortes de apixabán, rivaroxabán y warfarina (1/47 [2.1%], 3/152 [2%] y 2/167 [1.2%], respectivamente); también la incidencia de accidente cerebrovascular fue similar en estas cohortes (1/103 [1%], 4/174 [2.3%] y 2/152 [1.3%], respectivamente); estos análisis mostraron eficacia y seguridad similares entre estos tres medicamentos, confirmando la necesidad de contar con estudios prospectivos

que incluyan a pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 40 kg/m².³

En este sentido, aún no existen acuerdos definitivos sobre si un régimen único es aplicable a pacientes con obesidad;⁵ algunos dilemas en su uso se orientan a aspectos como los umbrales de las dosis y el control de la función renal,⁶ esto en la medida que se conocen los resultados de los grandes estudios prospectivos con distribución al azar en la materia, necesarios para confirmar los hallazgos en las personas con obesidad.⁷ En general, los posibles beneficios de los inhibidores del factor Xa han sido poco explorados en las personas con obesidad que sufren tromboembolismo venoso y fibrilación auricular, si bien se sabe que en este tipo de pacientes, dadas sus condiciones metabólicas, se dan cambios fisiológicos relacionados con la farmacocinética y la farmacodinamia.⁸ Por lo anterior, el objetivo de esta revisión sistemática de la bibliografía es evaluar las diferencias en los resultados clínicos de la administración de inhibidores del factor Xa/ anticoagulantes orales directos comparados con warfarina en pacientes con obesidad.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática de la bibliografía coherente con la declaración PRISMA,⁹ al realizar búsqueda entre los años 2010 y 2020 en las bases de datos de PubMed, Scopus, Web of Science, SAGE, Lilacs, Scielo y Registro Cochrane CENTRAL, al combinar los términos validados por MeSH: *Factor Xa Inhibitors; Anticoagulants; Obesity; Atrial Fibrillation; Venous Thromboembolism* en combinación con diferentes conectores booleanos, estableciendo estrategia con estructura de pregunta PICOT:

Población: pacientes obesos con fibrilación auricular y tromboembolismo venoso.

Intervención: administración de fármacos inhibidores directos del factor X activado o

anticoagulantes orales directos (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán).

Comparador: warfarina y otros tratamientos farmacológicos anticoagulantes orales (acencumarol).

Desenlaces: mortalidad por todas las causas, mortalidad por enfermedad tromboembólica, eventos tromboembólicos, accidente cerebrovascular. Secundarios: sangrado mayor, sangrados menores, factores demográficos y clínicos.

Temporalidad y tipo de estudio: últimos 10 años; estudios observacionales y experimentales.

Se incluyeron los estudios que cumplieran con todos los criterios de la estructura PICOT disponibles en texto completo en inglés, portugués y español; proceso compendiado en el diagrama de flujo presentado en la **Figura 1**, donde los revisores realizaron el proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión; se evidencia la selección de artículos, pasando de 101 estudios identificados a 9 seleccionados (2 experimentales y 7 observacionales).

La calidad metodológica de los 9 estudios seleccionados se evaluó mediante las escalas Strobe para estudios observacionales y Consort para los ensayos clínicos controlados con distribución al azar,¹⁰ obteniendo puntajes que varían entre 17.5 y 20.5 puntos sobre una calificación máxima de 22 para estudios observacionales y entre 20 y 21.5 puntos sobre una calificación máxima de 25 para estudios experimentales. En la **Figura 2** se muestra para los estudios experimentales la valoración del riesgo de sesgo, observando de forma general que los estudios incluidos en la revisión tenían riesgo bajo respecto al cegamiento, resultados incompletos y reportes selectivos, y riesgo de sesgo indeterminado sobre la generación de secuencia al azar, el ocultamiento y otro tipo de sesgos.

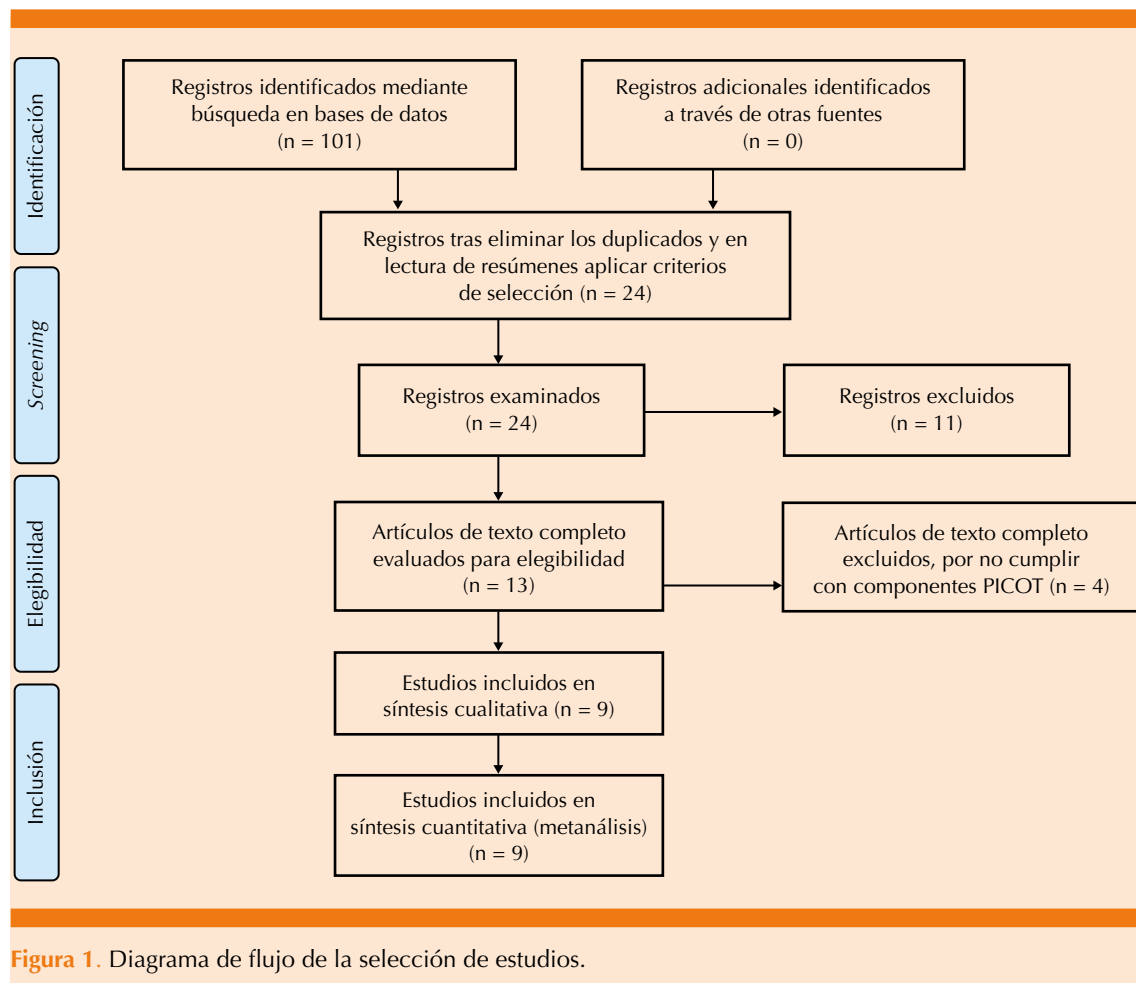


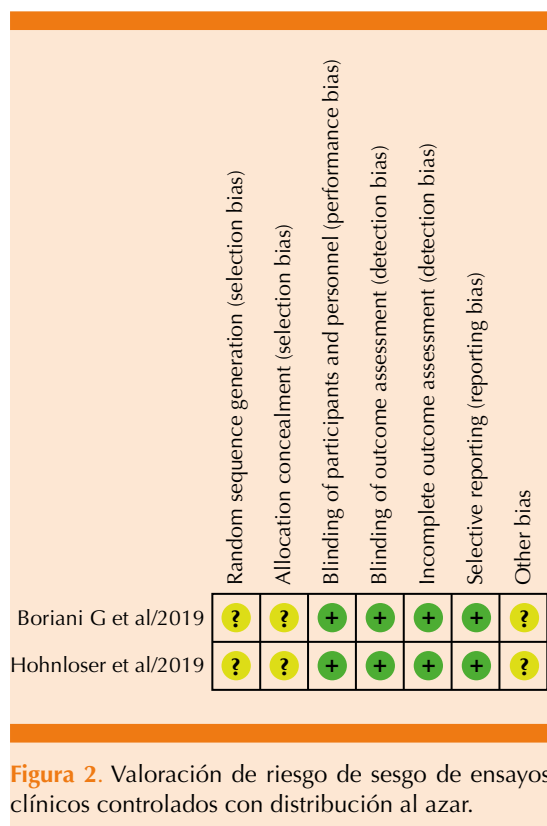
Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios.

Tras esto se hizo la valoración de heterogeneidad y sensibilidad para los desenlaces en donde las medidas de efecto estaban disponibles generando análisis combinado por medio del programa RevMan 5.4; lo anterior teniendo como base las diferencias de medias estandarizadas o estimadores de riesgo, como *odds ratio* (OR) y riesgo relativo (RR), esto de acuerdo con cómo estén medidos los desenlaces en los manuscritos, en todo caso con intervalos de confianza al 95% y valores de significación *p* menores a 0.05; la heterogeneidad estadística se valoró con los estadísticos I^2 y χ^2 ; se estimó la magnitud del efecto para cada desenlace usando el diagrama

de *Forest Plots* y el sesgo de publicación se evaluó mediante el análisis del gráfico *Funnel Plot*.

RESULTADOS

Se incluyeron 7 estudios observacionales (n: 9572)^{3,7,11-15} y 2 ensayos clínicos (n: 6611);^{16,17} la descripción de las características cualitativas de los estudios seleccionados se muestra en el **Cuadro 1**, siendo los desenlaces en común más importantes accidente cerebrovascular/embolismo sistémico, el sangrado mayor y la mortalidad; todos comparaban en personas con obesidad la administración de fármacos inhibidores directos



del factor X activado o anticoagulantes orales directos (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) vs otros tratamientos farmacológicos anticoagulantes orales (warfarina).

Se generaron los análisis combinados para los siguientes desenlaces que comparan la administración de los anticoagulantes orales directos vs warfarina:

Accidente cerebrovascular/embolismo sistémico (estudios observacionales)

En el *Forest Plots* del **Cuadro 2** se observa para este desenlace el estimador de riesgo OR de 0.90 (IC: 0.65-1.24), aunque se identifica una favorabilidad inicial al presentar un 10% menos riesgo de este desenlace con la administración de anticoagulantes orales directos; sin embargo, no es un resultado significativo al analizar los intervalos de confianza. Se encuentra un I² del 0%, lo que permite establecer que los estudios tienen baja heterogeneidad (es menor del 40%) y χ^2 de 1.14 (p: 0.89), por lo que no puede rechazarse

Cuadro 1. Descripción cualitativa de los artículos seleccionados (continúa en la siguiente página)

Autor, año	Diseño	Participantes	Desenlaces
Kushnir M et al, 2019 ³	Observacional, retrospectivo	n: 795 pacientes con IMC \geq 40 kg/m ² (tromboembolismo venoso n = 366 y fibrilación auricular (n = 429): <ul style="list-style-type: none"> • Apixabán n: 150 • Rivaroxabán n: 326 • Warfarina n: 319 	Tromboembolismo venoso (n = 366): 1. Tromboembolismo venoso recurrente (p = 0.74): <ul style="list-style-type: none"> • Apixabán: (1/47 [2.1%, IC95% 0.0-6.3]) • Rivaroxabán: 3/152 (2%, 0.0-4.2), • Warfarina: 2/167 (1.2%, 0.0-2.9) 2. Sangrado mayor (p = 0.77): <ul style="list-style-type: none"> • Apixabán: 1/47 (2.1%, 0.0-6.3) • Rivaroxabán: 2/152 (1.3%, 0-3.1) • Warfarina: 4/167 (2.4, 0.1-4.7) Fibrilación auricular (n = 429): 1. Accidente cerebrovascular (p = 0.71): <ul style="list-style-type: none"> • Apixabán: (1/103 [1.0%, IC95%: 0.0-2.9]) • Rivaroxabán: (4/174 [2.3%, 0.1-4.5]), • Warfarina: (2/152 [1.3%, 0-3.1]) 2. Sangrado mayor (p = 0.063) <ul style="list-style-type: none"> • Apixabán: 3/103 (2.9%, IC95% 0-6.2) • Rivaroxabán: 5/174 (2.9%, 0.4-5.4) • Warfarina: 12/152 (7.9%, 3.6-12.2)

Cuadro 1. Descripción cualitativa de los artículos seleccionados (continúa en la siguiente página)

Autor, año	Diseño	Participantes	Desenlaces
Perales IJ et al, 2020 ⁷	Observacional/ retrospectivo	n: 176 pacientes con IMC > 40 kg/m ² o peso > 120 kg (recién iniciado tratamiento de fibrilación auricular o tromboembolismo venoso): <ul style="list-style-type: none"> • Rivaroxabán n: 84 • Warfarina n: 92 	Resultados de la población total (rivaroxabán n = 84/ warfarina n = 92 n (%)/valor p) <ul style="list-style-type: none"> • Accidente cerebrovascular: 0 (0)/0 (0)/- • Mortalidad: 2 (2)/8 (9)/0.06 • Sangrado mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante: 7 (8)/2 (2)/0.06 Resultados de la población con tromboembolismo venoso (rivaroxabán n = 47/warfarina n = 62 n (%)/ valor p): <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: 2 (4)/5 (5)/0.41 • Sangrado mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante: 3 (6)/2 (3)/0.65 Resultados de la población con fibrilación auricular (rivaroxabán n = 37/warfarina n = 30 n (%)/valor p): <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: 0 (0)/3 (10)/0.08 • Sangrado mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante: 4 (11)/0 (0)/0.12
Spyropoulos AC et al, 2019 ¹¹	Observacional/ retrospectivo	2890 parejas de pacientes con obesidad mórbida en tratamiento de tromboembolismo venoso: <ul style="list-style-type: none"> • Rivaroxabán n = 2890 • Warfarina n = 2890 	Rivaroxabán/warfarina n (%) <ol style="list-style-type: none"> 1. Recurrencia de tromboembolismo venoso: 485 (16.8%)/459 (15.9%) 2. Sangrado mayor: 52 (1.8%)/73 (2.5%)
Peterson ED et al, 2019 ¹²	Observacional/ retrospectivo	3563 parejas de pacientes con obesidad mórbida en tratamiento de fibrilación auricular: <ul style="list-style-type: none"> * Rivaroxabán n = 3563 * Warfarina n = 3563 	Rivaroxabán/warfarina n (%) <ol style="list-style-type: none"> 1. Accidente cerebrovascular/embolismo sistémico: 52 (1.5%)/59 (1.7%) 2. Sangrado mayor: 77 (2.2%)/96 (2.7%)
Kido K et al, 2019 ¹³	Observacional/ retrospectivo	Pacientes con IMC > 40 kg/m ² o peso > 120 kg en tratamiento de fibrilación auricular: <ul style="list-style-type: none"> • DOAC (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) n = 64 • Warfarina n = 64 	DOAC/Warfarina, n <ol style="list-style-type: none"> 1. Accidente cerebrovascular: 4/5 2. Sangrado mayor: 5/12
Kalani C et al, 2019 ¹⁴	Observacional/ retrospectivo	Pacientes con IMC > 40 kg/m ² o peso > 120 kg en tratamiento de fibrilación auricular: <ul style="list-style-type: none"> • DOAC (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) n = 90: <ul style="list-style-type: none"> Apixabán (n = 46) Rivaroxabán (n = 33) Dabigatrán (n = 11) • Warfarina (n = 90) 	DOAC/warfarina, n <ol style="list-style-type: none"> 1. Accidente cerebrovascular/embolismo sistémico: 14/13 2. Sangrado mayor: 2/3 3. Muerte: 0/0 Apixabán <ol style="list-style-type: none"> 1. Accidente cerebrovascular/embolismo sistémico: 0 2. Sangrado mayor: 1 Rivaroxabán <ol style="list-style-type: none"> 1. Accidente cerebrovascular/embolismo sistémico: 1 2. Sangrado mayor: 1 Dabigatrán: <ol style="list-style-type: none"> 1. Accidente cerebrovascular/embolismo sistémico: 2 2. Sangrado mayor: 0

Cuadro 1. Descripción cualitativa de los artículos seleccionados (continuación)

Autor, año	Diseño	Participantes	Desenlaces
Coons JC et al, 2020 ¹⁵	Observacional/ retrospectivo	Pacientes con IMC > 40 kg/m ² o peso > 120 kg en tratamiento de tromboembolismo venoso: <ul style="list-style-type: none"> • DOAC (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) n = 632 • Warfarina, n = 1208 	DOAC/warfarina, n <ol style="list-style-type: none"> 1. Accidente cerebrovascular/embolismo sistémico: 0/3 (daño intracraneal/subaracnoideo/subdural) 2. Sangrado mayor: 11/13 (gastrointestinal, genitourinario y hemoptisis)
Hohnloser et al, 2019 ¹⁶	Experimental – ensayo clínico controlado con distribución al azar (ECCA)	n = 18,201 con fibrilación auricular, de los cuales n = 982 (5.4%) estaban en el grupo de alto peso (> 120 kg): <ul style="list-style-type: none"> • Apixabán • Warfarina 	• Apixabán vs warfarina, % (n) Accidente cerebrovascular: 0.44 (4)/1.03 (10) Muerte por todas las causas: 3.00 (28)/2.52 (25) Sangrado mayor: 1.55 (13)/2.08 (19)
Boriani G et al, 2019 ¹⁷	Experimental – ensayo clínico controlado con distribución al azar (ECCA)	Pacientes con IMC > 30 kg/m ² : <ul style="list-style-type: none"> • Warfarina n = 2753 • Edoxabán n = 2876 	Edoxabán/warfarina (n) <ol style="list-style-type: none"> 1. Accidente cerebrovascular/embolismo sistémico: 94/106 2. Sangrado mayor: 183/214 3. Mortalidad: 284/265

DOAC: anticoagulantes orales directos.

la H0, lo que implica que los diferentes estudios tienen el mismo efecto. Al valorar el *Funnel Plot* (**Cuadro 2**), se identifica que los estudios incluidos siguen la distribución de embudo invertido, lo que sugiere bajo sesgo de publicación.

Sangrado mayor (estudios observacionales)

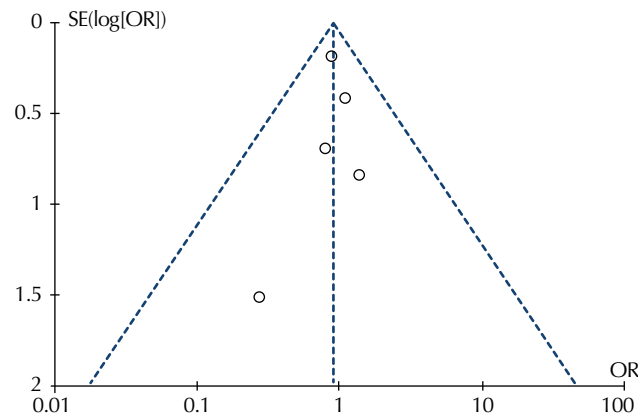
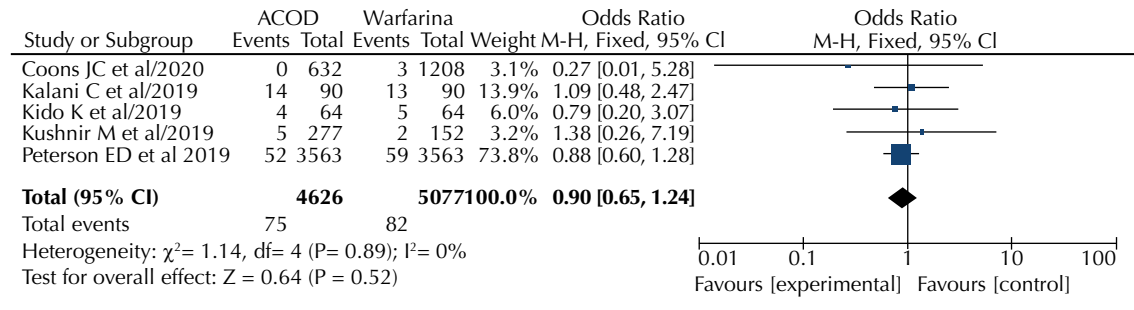
En el *Forest Plots* del **Cuadro 3** se observa para este desenlace el estimador de riesgo OR de 0.78 (IC: 0.55-1.13), aunque se identifica favorabilidad inicial al mostrar un 22% menos riesgo de este desenlace con la administración de anticoagulantes orales directos; sin embargo, no es un resultado significativo al analizar los intervalos de confianza. Se encuentra un I² del 47%, lo que permite establecer que los estudios tienen moderada heterogeneidad (es mayor del 40%), por lo que se trabajó con modelo análisis

aleatorio y $\chi^2 = 11.34$ (p: 0.08), por lo que no puede rechazarse la H0, lo que implica que los diferentes estudios tienen el mismo efecto. Al valorar el *Funnel Plot* (**Cuadro 3**), se identifica que los estudios incluidos siguen la distribución de embudo invertido, lo que sugiere bajo sesgo de publicación.

Sangrado mayor (ensayos clínicos controlados con distribución al azar)

En el *Forest Plots* del **Cuadro 4** se observa que para este desenlace el estimador de riesgo RR es de 0.67 (IC95%: 0.57-0.80); se identifica favorabilidad inicial al mostrar un 33% menos riesgo de este desenlace con la administración de anticoagulantes orales directos, resultado que es significativo al analizar los intervalos de confianza. Se encontró un I² del 0%, lo que

Cuadro 2. Forest Plots ACOD vs warfarina



Desenlace: accidente cerebrovascular/embolismo sistémico. Estudios observacionales.
ACOD: anticoagulantes orales directos.

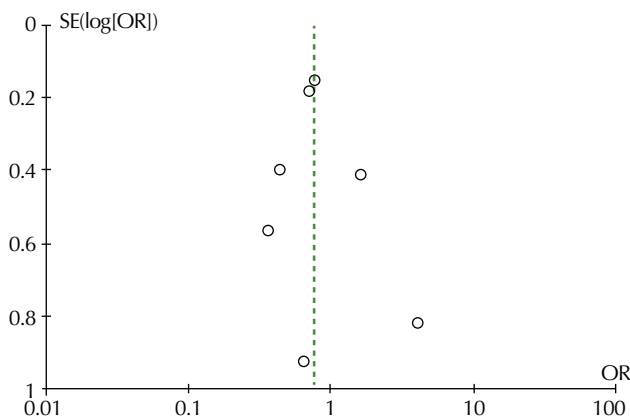
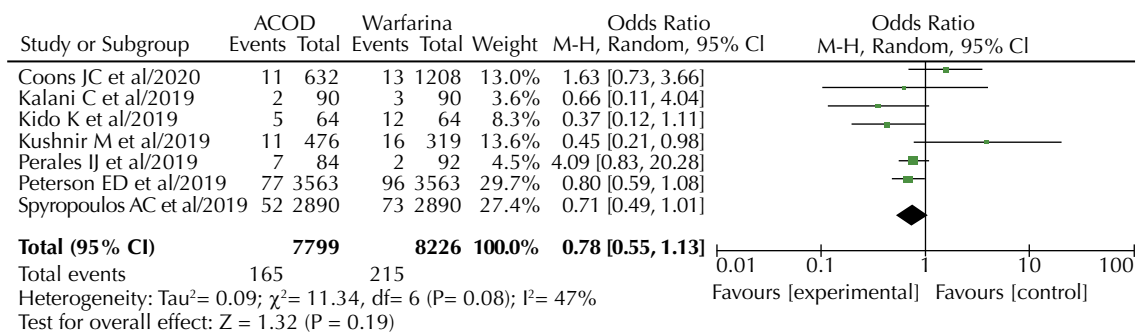
permite establecer que los estudios tienen baja heterogeneidad (menor del 40%) y $\chi^2 = 0.00$ ($p = 0.96$), por lo que no puede rechazarse la H_0 , lo que implica que los diferentes estudios tienen el mismo efecto. Al valorar el *Funnel Plot* (**Cuadro 4**), se identifica que los estudios incluidos siguen la distribución de embudo invertido, lo que sugiere bajo sesgo de publicación; sin embargo, no es concluyente dada la limitación que el bajo número de estudios implica para este análisis.

Accidente cerebrovascular/embolismo sistémico (ensayos clínicos controlados con distribución al azar)

En el *Forest Plots* del **Cuadro 5** se observa para este desenlace sistémico con el estimador de

riesgo RR de 0.74 (IC: 0.36-1.53), aunque se identifica favorabilidad inicial al mostrar un 26% menos riesgo de este desenlace con la administración de anticoagulantes orales directos; sin embargo, no es un resultado significativo al analizar los intervalos de confianza. Se encontró un I^2 del 48%, lo que permite establecer que los estudios tienen moderada heterogeneidad (mayor del 40%), por lo que se trabajó con modelo de análisis aleatorio y $\chi^2 = 1.93$ ($p = 0.16$), por lo que no puede rechazarse la H_0 , lo que implica que los diferentes estudios tienen el mismo efecto. Al valorar el *Funnel Plot* (**Cuadro 5**), se identifica que los estudios incluidos siguen la distribución de embudo invertido, lo que sugiere bajo sesgo de publicación; sin embargo, no es concluyente dada la limitación

Cuadro 3. Forest Plots ACOD vs warfarina



Desenlace: Sangrado mayor. Estudios observacionales.
ACOD: anticoagulantes orales directos.

que el bajo número de estudios implica para este análisis.

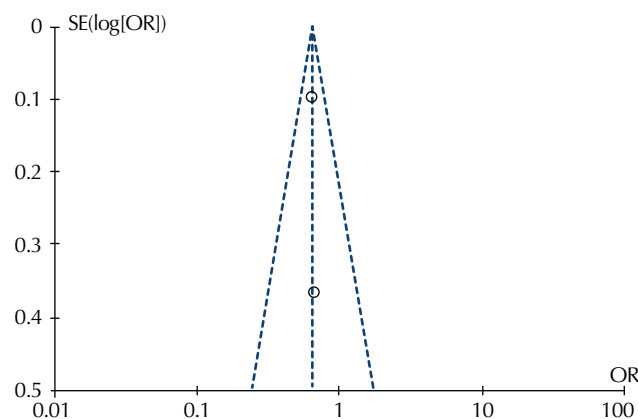
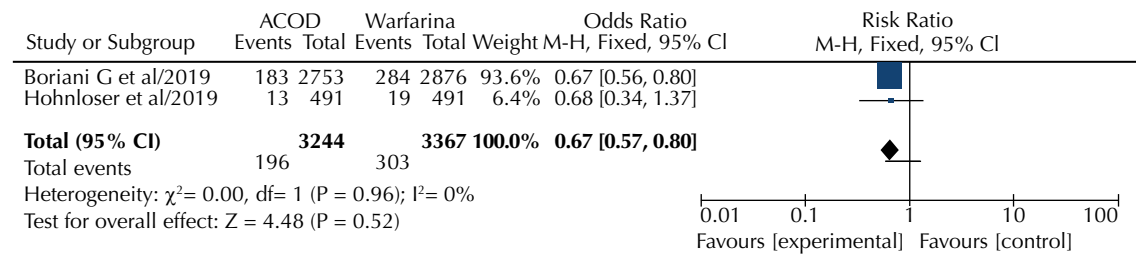
DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática evalúa los análisis estadísticos combinados diferenciales para los siete estudios observacionales^{3,7,11-15} y los dos ensayos clínicos controlados con distribución al azar^{16,17} incluidos. La valoración de la calidad metodológica de los nueve estudios y la valoración del riesgo de sesgo de los dos ensayos clínicos controlados con distribución al azar reportan, en general, que todos los estudios cumplen con la mayor parte de los criterios de calidad necesarios para ser incluidos; sin embargo, muestran

debilidades en términos de la claridad del reporte de los métodos de asignación al azar y el ocultamiento, el cálculo del tamaño de muestra y el manejo estadístico de las pérdidas, aspectos importantes que deben valorarse para garantizar la validez de los análisis combinados.⁹

Los resultados agrupados respondieron a tres de los desenlaces: accidente cerebrovascular/embolismo sistémico, sangrado mayor y mortalidad. Los desenlaces que no pudieron abordarse desde los análisis estadísticos combinados son la mortalidad específica por enfermedad tromboembólica y eventos tromboembólicos recurrentes; tampoco pudieron abordarse los desenlaces secundarios de sangrado menor y

Cuadro 4. Forest Plots ACOD vs warfarina



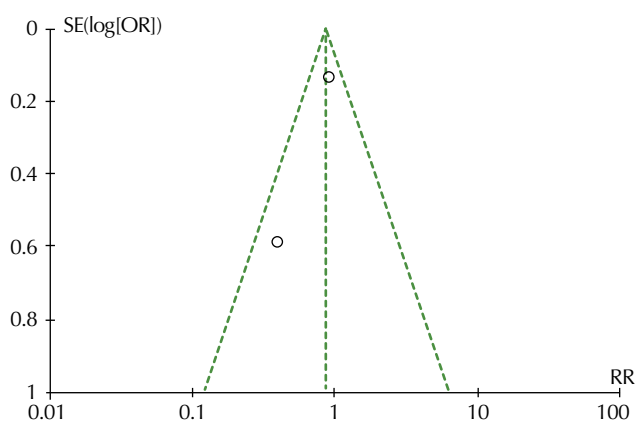
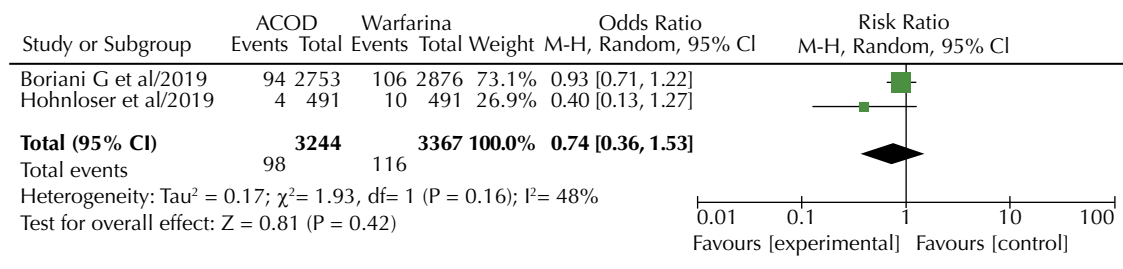
Desenlace: Sangrado mayor. Ensayos clínicos controlados con distribución al azar.
ACOD: anticoagulantes orales directos.

los factores demográficos y clínicos. Este estudio mostró resultados tendientes a ser favorables al comparar la administración de inhibidores del factor Xa/anticoagulantes orales directos (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) con la warfarina para el desenlace sangrado mayor (RR = 0.65; IC: 0.54-0.79) combinando los ensayos clínicos controlados con distribución al azar de Boriani y su grupo¹⁷ y Hohnloser y colaboradores¹⁶ con una población total de 3244 pacientes tratados con anticoagulantes orales directos vs 3367 pacientes tratados con warfarina, al mostrar un 35% menos riesgo de este desenlace con la administración de los anticoagulantes orales directos. Para los otros desenlaces que surgieron análisis estadísticos (mortalidad y accidente cerebrovascular/embolismo sistémico), aunque los resultados muestran favorabilidad inicial con

la administración de los anticoagulantes orales directos en pacientes obesos, los estadísticos de análisis combinado muestran que no hay significación estadística y una importante heterogeneidad entre los datos de los estudios.

Esta tendencia de favorabilidad en términos de los resultados clínicos de eficacia y seguridad de los inhibidores del factor Xa/anticoagulantes orales directos comparados con otros tratamientos farmacológicos anticoagulantes orales en pacientes con obesidad también es sugerida por estudios como el de Kubitzka y su grupo,¹⁸ Sebaaly y Kelley¹⁹ y Gu y colaboradores.²⁰ Lo anterior resulta benéfico para este tipo de pacientes pues la administración de los inhibidores del factor Xa/anticoagulantes orales directos en personas obesas con tromboembolismo venoso y

Cuadro 5. Forest Plots ACOD vs warfarina



Desenlace: accidente cerebrovascular/embolismo sistémico. Ensayos clínicos controlados con distribución al azar.
ACOD: anticoagulantes orales directos.

fibrilación auricular genera ventajas, como tener menos interacciones con alimentos y medicamentos, que manejan dosis y posologías fijas y requieren menos procedimientos de vigilancia rutinarios de laboratorio para el paciente.^{3,4}

Aunado a esto, están los aportes de Caterina y Lip, quienes sugieren que los extremos en el peso corporal pueden afectar la eficacia o seguridad de los anticoagulantes orales directos,¹ y Zhiyan y su grupo, quienes sugieren que es necesario hacer más estudios de los anticoagulantes orales directos en términos de los indicadores de eventos tromboembólicos.²¹ Por su parte, Den Exter y Huisman evidencian la necesidad de investigar las mediciones de concentraciones de anticoagulantes orales directos para tener un consenso más certero sobre la administración y

posología en pacientes con obesidad,⁵ y Summers y colaboradores, quienes exponen posibles dificultades en la administración de los anticoagulantes orales directos en la población obesa como los umbrales de dosificación, el control de la función renal y el comportamiento de las concentraciones del pico plasmático.⁶

En general, este estudio reafirma la necesidad de contar con mayor número de estudios primarios, preferiblemente ensayos clínicos controlados con distribución al azar, que permitan evaluar de forma más contundente las diferencias en términos de los resultados clínicos a mediano y largo plazo de la administración de inhibidores del factor Xa/anticoagulantes orales directos comparados con otros tratamientos farmacológicos anticoagulantes orales en pacientes con obesi-

dad, diferenciando con claridad el rendimiento específico para el dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, pues no fue posible en este estudio hacer la diferenciación entre cada medicamento, pues pocos estudios diferenciaban el rendimiento clínico de cada uno.

Una de las limitaciones en el desarrollo de este estudio es que solo se accedió a los manuscritos disponibles en texto completo, además, la búsqueda evidenció pocos estudios observacionales y experimentales que abordaran todos los elementos de la pregunta PICOT disponibles en texto completo, lo que llevó a que no pudieran estudiarse todos los desenlaces primarios y secundarios propuestos.

CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática de la bibliografía evidencia resultados tendientes a ser favorables al comparar en personas obesas con tromboembolismo venoso y fibrilación auricular la administración de inhibidores del factor Xa/ anticoagulantes orales directos con la warfarina, esto específicamente para el desenlace clínico de sangrado mayor, pues se mostró disminución del 35% del riesgo de este desenlace con la administración de los anticoagulantes orales directos. Los resultados de los desenlaces accidente cerebrovascular/embolismo sistémico y mortalidad no fueron concluyentes, y los desenlaces de mortalidad específica por enfermedad tromboembólica, eventos tromboembólicos recurrentes, sangrado menor, factores demográficos y clínicos asociados no pudieron abordarse, pues no había suficientes estudios que los reportaran ni unanimidad en la forma de presentarlos.

Agradecimientos

Al docente Raúl Juárez Vela del Máster en Epidemiología y Salud Pública de la Universidad Internacional de Valencia por su orientación en el desarrollo de este estudio.

REFERENCIAS

1. De Caterina R, Lip GYH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight—a systematic literature review. *Clin Res Cardiol* 2017; 106 (8): 565-572. doi: 10.1007/s00392-017-1102-5.
2. Smit S, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe C. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 275-285. DOI: 10.1080/17425255.2018.1440287.
3. Kushnir M, Choi Y, Eisenberg R, Rao D, Tolu S, Gao J, Mowrey W, Billett HH. Efficacy and safety of direct oral factor Xa inhibitors compared with warfarin in patients with morbid obesity: a single-centre, retrospective analysis of chart data. *Lancet Haematol* 2019; 6 (7): e359-e365. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30086-9.
4. Franco Moreno AI, Martín Díaz RM, García Navarro MJ. Anticoagulantes orales directos: puesta al día. *Medicina Clínica* 2017. doi:10.1016/j.medcli.2017.11.042.
5. Den Exter PL, Huisman MV. Anticoagulantes orales directos y obesidad: ¿talla única? *Lancet Hematol* 2019. doi: 10.1016 / s2352-3026 (19) 30092-4.
6. Summers KL, Mihm AE, Kenes MT. Inhibidores directos del factor Xa por vía oral en pacientes con obesidad mórbida. *Lancet Hematol* 2019; 6 (9): e446. doi: 10.1016 / s2352-3026 (19) 30152-8.
7. Perales IJ, San Agustín K, DeAngelo J, Campbell AM. Rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention and venous thromboembolism treatment in extreme obesity and high body weight. *Ann Pharmacother* 2020; 54 (4): 344-350. doi: 10.1177/1060028019886092.
8. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14 (3): 275-285. doi: 10.1080/17425255.2018.1440287.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1-34.
10. Equator Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research 2021. Disponible en: <https://www.equator-network.org/>.
11. Spyropoulos AC, Ashton V, Chen YW, Wu B, Peterson ED. Rivaroxaban versus warfarin treatment among morbidly obese patients with venous thromboembolism: Comparative effectiveness, safety, and costs. *Thromb Res* 2019; 182: 159-166. doi: 10.1016/j.thromres.2019.08.021.
12. Peterson ED, Ashton V, Chen YW, Wu B, Spyropoulos AC. Comparative effectiveness, safety, and costs of rivaroxaban and warfarin among morbidly obese patients with atrial

- fibrillation. *Am Heart J* 2019; 212: 113-119. doi: 10.1016/j.ahj.2019.02.001.
13. Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with warfarin in the morbidly obese population with atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2019; 53 (2): 165-170. doi: 10.1177/1060028018796604.
 14. Kalani C, Awudi E, Alexander T, Udeani G, Surani S. Evaluation of the efficacy of direct oral anticoagulants (DOACs) in comparison to warfarin in morbidly obese patients. *Hosp Pract (1995)* 2019; 47 (4): 181-185. doi: 10.1080/21548331.2019.1674586.
 15. Coons JC, Albert L, Bejjani A, Isabella CJ. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in obese patients with acute venous thromboembolism. *Pharmacotherapy* 2020; 40 (3): 204-210. doi: 10.1002/phar.2369. Erratum in: *Pharmacotherapy* 2020; 40 (7): 718.
 16. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, Wojdyla DM, Ezekowitz JA, Hanna M, Atar D, Hijazi Z, Bahit MC, Al-Khatib SM, Lopez-Sendon JL, Wallentin L, Granger CB, Lopes RD. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and extremes in body weight. *Circulation* 2019; 139 (20): 2292-2300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037955.
 17. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, Shi M, Lanz HJ, Rutman H, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E, Giugliano RP. Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2019; 40 (19): 1541-1550. doi: 10.1093/eurheartj/ehy861.
 18. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47 (2): 218-26. doi: 10.1177/0091270006296058. Erratum in: *J Clin Pharmacol* 2008; 48 (11): 1366-7.
 19. Sebaaly J, Kelley D. Direct oral anticoagulants in obesity: an updated literature review. *Ann Pharmacother* 2020; 54 (11): 1144-1158. doi: 10.1177/1060028020923584.
 20. Gu ZC, Wei AH, Zhang C, Wang XH, Zhang L, Shen L, Li Z, Pan MM, Liu XY, Pu J, Lin HW. Risk of major gastrointestinal bleeding with new vs conventional oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18 (4): 792-799.e61. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.056.
 21. Zhiyan Liu, Hanxu Zhang, Qufen Xie, Guangyan Mu, Shuang Zhou, Zining Wang, Zhe Wang, Jie Jiang, Qian Xiang, Yimin Cui. Different coagulation indicators in predicting clinical outcomes for patients with direct oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2020; 42 (19): 2066-2081.e9. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.08.001>.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.