SCRIPTA SCIENTIA
ISSN: 3134-5824 | Vol. 1 (2026)

Publicado por
ChauxLab Institute

REVISIÓN NARRATIVA

Seguridad hemorrágica de los anticoagulantes orales directos frente a warfarina en fibrilación auricular no valvular

Luana Lidia Valiati[1], Joicy Hellen Nascimento Alves[1], Suélen Tais Mancio de Camargo[1], Maria Candice Donato Macedo[1], Afonso Henrique Oliveira Ferreira[1], Luiz Antonio Oliveira Dary[1], Isabela Jesus de Matos[1]

[1]Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay

Recibido: 24 may 2026
Aceptado: 18 jul 2026
Publicado: 20 jul 2026

DOI: 10.66201/ss.v1.31

Licencia Creative Commons Atribución Internacional 4.0 (CC-BY)

RESUMEN

Antecedentes: La fibrilación auricular no valvular (FANV) exige anticoagulación oral para la prevención del ictus isquémico. Los anticoagulantes orales directos (DOAC, por sus siglas en inglés) han desplazado progresivamente a la warfarina, pero la caracterización comparativa de su seguridad hemorrágica en poblaciones de mundo real y subgrupos de riesgo permanece heterogénea.

Métodos: Revisión narrativa de la literatura publicada entre enero de 2020 y julio de 2026, centrada en estudios comparativos de seguridad hemorrágica entre DOAC (apixabán, rivaroxabán, dabigatrán, edoxabán) y warfarina en FANV, con énfasis en datos de mundo real y en subgrupos clínicos de alto riesgo.

Resultados: Los DOAC en dosis estándar se asocian con una reducción sustancial de la hemorragia intracraneal frente a warfarina (HR 0,45; IC 95 %: 0,37 –0,56), sin diferencia estadísticamente significativa en hemorragia mayor global (HR 0,86; IC 95 %: 0,74–1,01). El perfil de seguridad varía por subgrupo: en enfermedad renal crónica, fragilidad y demencia, los DOAC mantienen o mejoran el perfil hemorrágico de la warfarina; en pacientes muy ancianos, la comparación entre DOAC individuales muestra diferencias relevantes, con mayor riesgo de hemorragia mayor con edoxabán frente a apixabán (HR 1,42; IC 95 %: 1,26–1,61). La hemorragia digestiva mayor conlleva un incremento marcado del riesgo de ictus, hemorragia recurrente y mortalidad tras el evento índice.

Conclusión: La evidencia acumulada respalda un perfil de seguridad hemorrágica globalmente favorable de los DOAC frente a warfarina en FANV, aunque con variabilidad clínicamente relevante entre fármacos individuales y subgrupos, que debe orientar la selección terapéutica individualizada.

Palabras clave: fibrilación auricular, anticoagulantes orales directos, warfarina, hemorragia, seguridad, revisión narrativa.

Correspondencia: Luana Lidia Valiati. Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay.
✉ luanavaliati814@gmail.com.

Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.
Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses comerciales.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular no valvular es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica y constituye un factor de riesgo independiente y potente para el ictus isquémico cardioembólico, con una anticoagulación oral eficaz asociada a una reducción del riesgo de ictus de entre el 60 % y el 80 % [1]. Durante décadas, la warfarina y otros antagonistas de la vitamina K representaron el único tratamiento anticoagulante oral disponible para la prevención de este desenlace, a pesar de una eficacia bien establecida en la reducción del riesgo tromboembólico.

La warfarina presenta, sin embargo, limitaciones prácticas sustanciales: al inhibir la γ-carboxilación de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X), su efecto anticoagulante es indirecto e inespecífico, con una ventana terapéutica estrecha, una respuesta farmacocinética influida por la dieta, el genotipo y múltiples interacciones farmacológicas, lo que exige monitorización periódica mediante el índice internacional normalizado [2]. Estas características se traducen en un control anticoagulante subóptimo en una proporción relevante de pacientes y en un riesgo hemorrágico difícil de predecir. Los cuatro ensayos pivotales que compararon anticoagulantes orales directos (DOAC, por sus siglas en inglés) frente a warfarina (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48) establecieron, mediante un metaanálisis posterior de datos individuales de 71 683 pacientes, un perfil de eficacia y seguridad globalmente favorable para los DOAC en dosis estándar, con reducciones significativas en el ictus o la embolia sistémica, la mortalidad y, de forma particularmente marcada, la hemorragia intracraneal [3]. Los DOAC en dosis estándar recomendados actualmente incluyen apixabán, rivaroxabán y edoxabán, preferidos sobre la warfarina precisamente por su menor riesgo hemorrágico [1].

No obstante, la evidencia derivada de ensayos clínicos aleatorizados no siempre se traslada de forma directa a la práctica clínica habitual, donde los pacientes suelen presentar mayor edad, mayor carga de comorbilidad y una prevalencia más alta de insuficiencia renal, fragilidad o deterioro cognitivo que la observada en las cohortes de los ensayos pivotales. Persisten además interrogantes específicos sobre las diferencias de seguridad hemorrágica entre los distintos DOAC considerados individualmente, sobre el impacto real de la dosificación fuera de etiqueta —una práctica frecuente en el mundo real— y sobre el comportamiento de estos fármacos en subgrupos de alto riesgo hemorrágico, como los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, edad muy avanzada o antecedente de hemorragia digestiva.

Esta revisión narrativa se propone sintetizar la evidencia publicada entre enero de 2020 y julio de 2026 sobre la seguridad hemorrágica comparada de los DOAC frente a warfarina en la fibrilación auricular no valvular (FANV), con especial atención a los datos de mundo real, a las comparaciones entre DOAC individuales y a los subgrupos clínicos en los que la decisión terapéutica resulta más compleja.

MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de la literatura, orientada por un marco de población, concepto y contexto: pacientes adultos con FANV en tratamiento anticoagulante oral (población); comparación de la seguridad hemorrágica entre DOAC y warfarina (concepto); estudios observacionales de mundo real, metaanálisis y datos individuales de ensayos clínicos aleatorizados (contexto).

La búsqueda bibliográfica cubrió el período comprendido entre enero de 2020 y julio de 2026, en bases de datos biomédicas de referencia —PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase y Web of Science—, complementada con estrategias de búsqueda cruzada por términos MeSH y DeCS relacionados con «anticoagulantes orales directos», «warfarina», «fibrilación auricular» y «hemorragia», combinados mediante operadores booleanos y filtros de fecha de publicación.

Se incluyeron metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios de cohortes de mundo real con ajuste por puntaje de propensión u otros métodos de control de confusión, y análisis secundarios de ensayos clínicos aleatorizados que reportaran desenlaces hemorrágicos comparativos entre DOAC (apixabán, rivaroxabán, dabigatrán o edoxabán) y warfarina en FANV. Se excluyeron los reportes de casos aislados, los estudios sin comparador activo, los resúmenes de congreso sin datos completos y las publicaciones centradas exclusivamente en fibrilación auricular valvular o en indicaciones distintas a la prevención del ictus.

Se aplicó una jerarquía de evidencia que priorizó los metaanálisis de datos individuales de pacientes y los estudios de cohortes de gran tamaño muestral con ajuste riguroso de confusores, sobre los estudios observacionales de menor tamaño o sin ajuste adecuado. Cuando distintas fuentes reportaron datos discordantes sobre un mismo desenlace, se priorizó el estudio con mayor tamaño muestral, seguimiento más prolongado y metodología de ajuste más robusta, señalando explícitamente la discrepancia cuando resultó clínicamente relevante.

La síntesis de la evidencia se organizó de forma na-

rrativa por desenlace hemorrágico y por subgrupo clínico, sin realizar estimaciones cuantitativas agrupadas propias más allá de las ya reportadas en las fuentes primarias.

RESULTADOS

Fuentes identificadas

Esta revisión se sustenta en estudios correspondientes a metaanálisis de datos individuales de ensayos aleatorizados, metaanálisis de estudios observacionales y cohortes de mundo real de gran tamaño muestral. Por diseño, la distribución incluye metaanálisis y revisiones sistemáticas, cohortes retrospectivas o prospectivas de bases de datos administrativas o registros clínicos, y un análisis secundario de datos individuales de ensayos pivotales. Por origen geográfico, las fuentes proceden predominantemente de bases de datos de Asia oriental (Taiwán, Corea del Sur), Europa (Francia, Reino Unido, Italia) y Norteamérica (Estados Unidos, mediante bases Medicare y de reclamos comerciales), con representación adicional de Oriente Medio. La priorización favoreció los estudios con ajuste por puntaje de propensión o diseño de datos individuales de pacientes, y con tamaños muestrales superiores a mil pacientes por brazo comparativo.

Eficacia y seguridad global de los DOAC frente a warfarina

El metaanálisis de datos individuales de los cuatro ensayos pivotales, que incluyó 71 683 pacientes, confirma que los DOAC en dosis estándar reducen de forma significativa el riesgo de ictus o embolia sistémica frente a warfarina (HR 0,81; IC 95 %: 0,74–0,89) y la mortalidad (HR 0,92; IC 95 %: 0,87–0,97), sin una diferencia estadísticamente significativa en la hemorragia mayor considerada como categoría global (HR 0,86; IC 95 %: 0,74–1,01) [3]. Los DOAC en dosis reducida muestran un perfil de seguridad hemorrágica aún más favorable, con una reducción significativa tanto de la hemorragia mayor (HR 0,63; IC 95 %: 0,45 –0,88) como de la mortalidad (HR 0,90; IC 95 %: 0,83 –0,97), aunque sin beneficio significativo en la prevención del ictus frente a warfarina (HR 1,06; IC 95 %: 0,95–1,19) [3].

Hemorragia intracraneal

La reducción del riesgo de hemorragia intracraneal constituye el hallazgo más consistente y de mayor magnitud entre los desenlaces de seguridad. En el análisis de datos individuales de los ensayos pivotales, los DOAC en dosis estándar reducen este riesgo en más de la mitad frente a warfarina (HR 0,45; IC 95 %: 0,37–0,56), y los DOAC en dosis reducida en más de dos tercios (HR 0,28; IC 95 %: 0,21–0,37) [3]. En series retrospectivas de mundo real centradas en un solo fármaco, la incidencia absoluta de hemorragia intracraneal asociada a rivaroxabán se ha estimado en 0,58 % de los pacientes tratados [4]. En el subgrupo específico de supervivientes de una hemorragia intracraneal previa que requieren anticoagulación por FANV, la evidencia acumulada de ensayos controlados —incluido el ensayo PRESTIGE-AF— sugiere que la reanudación de la anticoagulación oral reduce el riesgo de ictus isquémico, pero este beneficio se ve parcialmente contrarrestado por un incremento del riesgo de hemorragia intracraneal recurrente, lo que subraya la necesidad de individualizar la decisión en esta población de alto riesgo [5]. En pacientes con antecedente de hemorragia intracraneal que reciben tratamiento antitrombótico tras el evento, los anticoagulantes orales, comparados con ningún tratamiento, reducen el riesgo de ictus isquémico (HR 0,61; IC 95 %: 0,42–0,89) sin incrementar de forma significativa el riesgo de hemorragia intracraneal recurrente (HR 1,15; IC 95 %: 0,66–2,02), mientras que los DOAC, frente a warfarina, se asocian con una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa (HR 0,60; IC 95 %: 0,43–0,84) [6].

Hemorragia digestiva

La hemorragia digestiva mayor representa el tipo más frecuente de hemorragia mayor asociada al tratamiento anticoagulante oral y conlleva consecuencias clínicas relevantes tras el evento índice: en una cohorte estadounidense de 15 888 pacientes con hemorragia digestiva mayor frente a 833 052 sin este evento, el antecedente se asoció con un incremento del riesgo de ictus o embolia sistémica (HR 1,57; IC 95 %: 1,42–1,74), de hemorragia mayor recurrente (HR 2,79; IC 95 %: 2,64–2,95) y de mortalidad por cualquier causa (HR 1,29; IC 95 %: 1,23–1,36), con una tasa de discontinuación del anticoagulante del 58 % dentro de los 90 días posteriores al evento [7]. En pacientes con alto riesgo basal de hemorragia digestiva, un estudio de cohorte francés de 314 184 pacientes con emparejamiento por puntaje de propensión mostró que los DOAC, como grupo, presentan menor riesgo de hemorragia mayor que la warfarina en todos los subgrupos evaluados ($P < 0,0001$), y que apixabán se asocia con menor riesgo de hemorragia mayor y digestiva que rivaroxabán en todos los subgrupos analizados ($P \leq 0,05$) [8]. Sin embargo, un análisis de red distribuida basado en un modelo de datos común, con 3347 pares emparejados de nuevos usuarios, no encontró diferencia significativa en el riesgo global de hemorragia digestiva entre DOAC y warfarina (HR 0,95; IC 95 %: 0,65–1,40; $P = 0,808$), aunque sí observó un riesgo 26 % menor con edoxabán o apixabán frente a rivaroxabán o dabigatrán (HR 0,74; IC 95 %: 0,69–1,00; P =

0,049) [9]. Esta discrepancia entre estudios ilustra la heterogeneidad de resultados según la población estudiada y el DOAC de referencia.

Poblaciones especiales: enfermedad renal crónica, fragilidad y demencia

En pacientes con enfermedad renal crónica, la evidencia respalda un perfil de seguridad favorable de apixabán frente a warfarina: en una cohorte taiwanesa de 1625 pares emparejados, apixabán redujo el riesgo de ictus o embolia sistémica (aHR 0,74; IC 95 %: 0,57–0,97; P = 0,03), sin incremento del riesgo de hemorragia mayor tanto en dosis estándar (aHR 0,66; IC 95 %: 0,45–0,96; P = 0,03) como en dosis reducida (aHR 0,84; IC 95 %: 0,63–1,12; P = 0,23) [10]. En pacientes con tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 mL/min/1,73 m², una revisión sistemática de tromboembolismo venoso y FANV encontró una reducción del riesgo de hemorragia con DOAC frente a warfarina (RR 0,65; IC 95 %: 0,45–0,94) [11]. En estadio 4 de enfermedad renal crónica, un estudio bicéntrico de 176 pacientes no encontró diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de hemorragia mayor entre DOAC (8,6 por 100 pacientes-año) y antagonistas de la vitamina K (5,6 por 100 pacientes-año) [12], aunque el tamaño muestral limitado condiciona la interpretación de este resultado nulo.

En pacientes con fragilidad, definida mediante el índice de riesgo de fragilidad hospitalaria, una cohorte coreana de 83 635 pacientes mostró que el tratamiento anticoagulante, frente a su ausencia, se asocia con un evento clínico neto favorable (HR 0,78; IC 95 %: 0,75–0,82), sin diferencia significativa en hemorragia mayor (HR 1,02; IC 95 %: 0,95–1,10), mientras que los DOAC individuales, frente a warfarina, mostraron reducciones consistentes en ictus, hemorragia y mortalidad [13]. En pacientes con demencia concomitante, una cohorte taiwanesa de 2952 pares emparejados mostró que los DOAC, como grupo, reducen el riesgo del resultado compuesto de ictus isquémico, infarto agudo de miocardio, hemorragia intracraneal, hemorragia mayor y mortalidad (HR 0,81; IC 95 %: 0,69–0,95) frente a warfarina, con un efecto significativo individual para apixabán, dabigatrán y rivaroxabán [14].

Comparaciones entre DOAC individuales y dosificación

La comparación directa entre DOAC individuales revela diferencias clínicamente relevantes que la comparación agregada frente a warfarina no captura. En pacientes muy ancianos (≥ 80 años), una cohorte poblacional del Reino Unido con 7251 nuevos usuarios de edoxabán y 39 991 de apixabán mostró tasas de tromboembolismo similares entre ambos fármacos (HR ajustado 1,06; IC 95 %: 0,89–1,26), pero un riesgo significativamente mayor de hemorragia mayor con edoxabán (HR ajustado 1,42; IC 95 %: 1,26–1,61) y del resultado compuesto de eficacia y seguridad (HR ajustado 1,21; IC 95 %: 1,07–1,38) [15]. Este hallazgo cobra relevancia adicional a la luz de datos que muestran que, en pacientes de edad muy avanzada, el riesgo de hemorragia mayor asociado a concentraciones elevadas de inhibidores del factor Xa es marcadamente superior al observado en pacientes más jóvenes con concentraciones equivalentes (HR ajustado 6,47; IC 95 %: 2,07–20,28, frente a HR ajustado 3,45; IC 95 %: 1,15–10,30 en menores de 80 años) [16].

La dosificación fuera de etiqueta constituye una práctica frecuente en el mundo real y modifica el balance riesgo-beneficio: un metaanálisis de 16 estudios con 130 609 pacientes mostró que la subdosificación fuera de etiqueta incrementa el riesgo de ictus o embolia sistémica (HR 1,22; IC 95 %: 1,05–1,42; P = 0,01) sin reducir el riesgo de hemorragia mayor (HR 0,95; IC 95 %: 0,82–1,11; P = 0,48), mientras que la sobredosificación fuera de etiqueta se asocia con un incremento tanto del riesgo tromboembólico (HR 1,26; IC 95 %: 1,11–1,43; P = 0,003) como del riesgo hemorrágico (HR 1,30; IC 95 %: 1,04–1,62; P = 0,025) [17].

Desenlaces hemorrágicos no clásicos

Más allá de los desenlaces hemorrágicos mayores clásicos, la evidencia reciente ha explorado consecuencias indirectas del tratamiento anticoagulante. Un metaanálisis de seis estudios con 351 208 pacientes y 9424 fracturas mostró que los DOAC se asocian con un menor riesgo de fractura de cualquier tipo frente a warfarina (RR 0,82; IC 95 %: 0,74–0,91), con reducciones individuales significativas para apixabán (HR 0,75; IC 95 %: 0,60–0,92) y rivaroxabán (HR 0,79; IC 95 %: 0,71–0,88), consistentes con el mecanismo conocido de interferencia de la warfarina con el metabolismo óseo dependiente de la vitamina K [18]. En pacientes con insuficiencia cardíaca, un metaanálisis en red de nueve ensayos con 34 367 participantes no encontró diferencia significativa en el riesgo de hemorragia mayor entre apixabán y ácido acetilsalicílico (OR 1,18; IC 95 %: 0,38–3,65), aunque el análisis indirecto sugirió un riesgo potencialmente mayor con dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán frente a ácido acetilsalicílico en esta población específica [19].

DISCUSIÓN

La evidencia disponible entre 2020 y 2026 confirma de manera consistente que los DOAC, en dosis estándar, ofrecen un perfil de seguridad hemorrágica global

favorable frente a warfarina en FANV, con una reducción particularmente marcada del riesgo de hemorragia intracraneal y sin un incremento del riesgo de hemorragia mayor considerada en conjunto. Sin embargo, este panorama agregado favorable coexiste con una heterogeneidad relevante cuando se examinan comparaciones entre DOAC individuales, subgrupos clínicos específicos y desenlaces hemorrágicos particulares, como la hemorragia digestiva. La revisión narrativa de Ballestri et al. [20] sintetiza este mismo patrón: si bien los DOAC presentan, como clase, un riesgo reducido de hemorragia intracraneal frente a los antagonistas de la vitamina K, el riesgo de hemorragia mayor y de otros tipos de hemorragia varía de forma considerable según el DOAC específico considerado, lo que respalda la necesidad de individualizar la elección del fármaco según las características del paciente en lugar de tratar a los DOAC como una clase farmacológica homogénea.

La reducción del riesgo de hemorragia intracraneal observada con los DOAC frente a warfarina probablemente refleja diferencias farmacológicas fundamentales: mientras que la warfarina inhibe la γ-carboxilación de múltiples factores de coagulación dependientes de la vitamina K de forma indirecta e inespecífica, con una respuesta anticoagulante variable e impredecible que exige monitorización periódica, los DOAC actúan mediante inhibición directa y selectiva de la trombina (dabigatrán) o del factor Xa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán), con una farmacocinética más predecible que reduce la variabilidad de la anticoagulación efectiva [2]. El mecanismo de la reducción del riesgo de fractura observada con DOAC es coherente con la interferencia conocida de la warfarina sobre proteínas óseas dependientes de la vitamina K, como la osteocalcina, que participan en la mineralización ósea [18].

Las diferencias identificadas entre DOAC individuales —particularmente el mayor riesgo hemorrágico de edoxabán frente a apixabán en pacientes muy ancianos [15]— tienen implicaciones directas para la selección del anticoagulante en la práctica clínica, especialmente en poblaciones de edad avanzada donde la carga de comorbilidad y el riesgo hemorrágico basal son mayores. El hallazgo de que la subdosificación fuera de etiqueta no reduce el riesgo hemorrágico, pero sí incrementa el riesgo tromboembólico [17], cuestiona la práctica extendida de reducir la dosis de DOAC sin criterios estrictos, y refuerza la necesidad de ajustar la dosis únicamente conforme a los criterios validados en los ensayos pivotales. El impacto clínico y pronóstico severo de la hemorragia digestiva mayor sobre el riesgo de ictus y mortalidad subsiguientes [7] subraya la relevancia de estrategias de reanudación temprana del tratamiento anticoagulante tras un evento hemorrágico, cuando el balance riesgo-beneficio lo permita; en este sentido, Ballestri et al. [20] señalan que la decisión de reanudar la anticoagulación tras una hemorragia intracraneal o digestiva debe sopesar de forma individualizada el riesgo de recurrencia hemorrágica frente al riesgo tromboembólico de la suspensión prolongada, sin que exista un algoritmo único aplicable a todos los pacientes.

La generalización del perfil de seguridad favorable de los DOAC no es, sin embargo, universal. En el síndrome antifosfolípido —una condición que puede coexistir con la FANV y que comparte con esta la indicación de anticoagulación prolongada— la evidencia disponible muestra el patrón inverso: un metaanálisis de siete estudios con 835 pacientes encontró que los DOAC, en particular rivaroxabán, se asocian con un riesgo significativamente mayor de eventos tromboembólicos frente a los antagonistas de la vitamina K (RR 1,69; IC 95 %: 1,09–2,62), riesgo que se triplica cuando el análisis se restringe a estudios con rivaroxabán como único DOAC evaluado (RR 3,36; IC 95 %: 1,53–7,37), sin diferencias significativas en hemorragia mayor, hemorragia total o mortalidad [21]. Este hallazgo constituye un recordatorio importante de que la superioridad o equivalencia de seguridad de los DOAC frente a warfarina, bien establecida en FANV, no debe extrapolarse automáticamente a otras indicaciones de anticoagulación con una fisiopatología protrombótica distinta, y refuerza la necesidad de evaluar por separado a los pacientes con síndrome antifosfolípido concomitante al interpretar la evidencia de seguridad hemorrágica en FANV.

Más allá de la seguridad clínica estricta, la evidencia económica disponible es congruente con la adopción creciente de los DOAC como tratamiento de primera línea: un metaanálisis de 100 evaluaciones económicas (224 comparaciones) mostró que, en países de ingresos altos y desde la perspectiva de un tercer pagador, los cuatro DOAC resultan costo-efectivos frente a warfarina, con beneficios netos incrementales que oscilan entre 6353 y 8573 dólares estadounidenses según el fármaco, aunque esta ventaja no se replica de forma consistente en países de ingresos medios-altos [22]. Esta asimetría geográfica en la evidencia económica es relevante para la interpretación de los hallazgos de seguridad hemorrágica de esta revisión, en la medida en que la mayoría de las cohortes de mundo real incluidas proceden de sistemas de salud de altos ingresos, lo que limita la extrapolación directa de estos resultados a contextos de menores recursos, donde el acceso a los DOAC y a su eventual reversión en caso de hemorragia grave puede ser más limitado.

Esta revisión presenta limitaciones inherentes al diseño narrativo: la ausencia de un protocolo de búsqueda sistemática y de una evaluación formal del riesgo de sesgo de los estudios individuales limita la posibilidad de extraer conclusiones cuantitativas definitivas. La mayoría de los estudios incluidos son de naturaleza observacional, con el riesgo de confusión residual inherente a este diseño, incluso cuando se aplican métodos de ajuste por puntaje de propensión. La heterogeneidad de las poblaciones estudiadas —cohortes taiwanesas, coreanas, francesas, británicas y estadounidenses, entre otras— introduce además variabilidad étnica, farmacogenética y de sistemas de salud que puede explicar parte de la discrepancia entre estudios, como se observó al comparar los hallazgos del estudio francés y del modelo de datos común sobre hemorragia digestiva. Como fortaleza, esta revisión incorpora datos individuales de pacientes de los ensayos pivotales [3] junto con evidencia de mundo real de múltiples contextos geográficos y poblaciones de alto riesgo con frecuencia subrepresentadas en los ensayos clínicos aleatorizados originales, lo que ofrece una perspectiva más aplicable a la práctica clínica cotidiana.

En conclusión, los DOAC presentan un perfil de seguridad hemorrágica globalmente favorable frente a warfarina en pacientes con FANV, con una reducción particularmente robusta del riesgo de hemorragia intracraneal. No obstante, esta ventaja no es uniforme: varía según el DOAC específico considerado, la dosificación empleada, el subgrupo clínico evaluado y, como demuestra el contraejemplo del síndrome antifosfolípido, la indicación de anticoagulación subyacente. La evidencia de un mayor riesgo hemorrágico relativo de edoxabán en pacientes muy ancianos, de un balance riesgo-beneficio menos favorable de la subdosificación fuera de etiqueta, y de una ventaja económica que no se replica de forma uniforme fuera de los sistemas de salud de altos ingresos, respalda en conjunto un enfoque de selección terapéutica individualizado que considere la edad, la función renal, la fragilidad, el riesgo hemorrágico basal y el contexto de acceso al sistema de salud del paciente, más que la aplicación uniforme de un único DOAC de referencia.

\

REFERENCIAS

1. Ko D, Chung MK, Evans PT, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: A review: A review. JAMA. el 28 de enero de 2025;333(4):329–42. https://doi.org/10.1001/jama.2024.22451
2. Kumano O, Akatsuchi K, Amiral J. Updates on anticoagulation and laboratory tools for therapy monitoring of heparin, vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. Biomedicines. el 7 de marzo de 2021;9(3):264. https://doi.org/10.3390/biomedicines9030264
3. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, Eikelboom J, Giugliano RP, Morrow DA, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with Atrial Fibrillation: Patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex. Circulation. el 25 de enero de 2022;145(4):242–55. https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056355
4. Alkhotani A, Alrishi N, Alharthi M, Alzahrani W. Rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage in Saudi atrial fibrillation patients. Medicine (Baltimore). el 25 de noviembre de 2020;99(48):e23316. https://doi.org/10.1097/md.0000000000023316
5. Chi K-Y, Chang Y, Lee P-L, Rossi R, Lin Y-S, Akman Z, et al. Anticoagulants for atrial fibrillation in survivors of intracranial hemorrhage: A meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. el 29 de julio de 2025;86(4):287–90. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.04.069
6. Lin S-Y, Chang Y-C, Lin F-J, Tang S-C, Dong Y-H, Wang C-C. Post-intracranial hemorrhage antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. el 15 de marzo de 2022;11(6):e022849. https://doi.org/10.1161/jaha.121.022849
7. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, Dhamane AD, Luo X, Balachander N, et al. Burden of major gastrointestinal bleeding among oral anticoagulant-treated non-valvular atrial fibrillation patients. Therap Adv Gastroenterol. el 21 de marzo de 2021;14:1756284821997352. https://doi.org/10.1177/1756284821997352
8. Lip GYH, Benamouzig R, Martin A-C, Pesce G, Gusto G, Quignot N, et al. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in key subgroups of patients with non-valvular atrial fibrillation and at high risk of gastrointestinal bleeding: A cohort study based on the French National Health Data System (SNDS). PLoS One. el 22 de enero de 2025;20(1):e0317895. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0317895
9. Cha JM, Kim M, Jo HH, Seo W-W, Rhee SY, Kim JH, et al. Real-world risk of gastrointestinal bleeding for direct oral anticoagulants and warfarin users: A distributed network analysis using a common data model. Gut Liver. el 15 de septiembre de 2024;18(5):814–23. https://doi.org/10.5009/gnl230406
10. Fu C-M, Li L-C, Lee Y-T, Wang S-W, Hsu C-N. Apixaban vs. Warfarin in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. Front Cardiovasc Med. el 18 de octubre de 2021;8:752468. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.752468
11. Parker K, Hartemink J, Saha A, Mitra R, Lewis P, Power A, et al. A systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants in advanced chronic kidney disease. J Nephrol. noviembre de 2022;35(8):2015–33.

https://doi.org/10.1007/s40620-022-01413-x
12. Talerico R, Brando E, Luzi L, Vedovati MC, Giustozzi M, Verso M, et al. Safety and effectiveness of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and stage 4 chronic kidney disease: a real-world experience. Intern Emerg Med. septiembre de 2024;19(6):1645–52. https://doi.org/10.1007/s11739-024-03658-9
13. Kim D, Yang P-S, Sung J-H, Jang E, Yu HT, Kim T-H, et al. Effectiveness and safety of anticoagulation therapy in frail patients with atrial fibrillation. Stroke. junio de 2022;53(6):1873–82. https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.036757
14. Fang C-W, Hsieh C-Y, Yang H-Y, Tsai C-F, Sung S-F. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation patients with dementia. Eur Stroke J. marzo de 2025;10(1):128–36. https://doi.org/10.1177/23969873241274598
15. Chiv R, Beradid S, Suissa S, Renoux C. Effectiveness and safety of edoxaban compared with apixaban in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: A real-world population-based cohort study. Stroke. mayo de 2024;55(5):1161–70. https://doi.org/10.1161/strokeaha.123.045098
16. Lin S-Y, Liu Y-B, Ho L-T, Kuo C-H, Peng Y-F, Huang C-F, et al. Impact of age and factor Xa inhibitor concentrations on bleeding risk in patients with atrial fibrillation. Clin Pharmacol Ther. julio de 2025;118(1):156–63. https://doi.org/10.1002/cpt.3654
17. Zhang X-L, Zhang X-W, Wang T-Y, Wang H-W, Chen Z, Xu B, et al. Off-label under- and overdosing of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. diciembre de 2021;14(12):e007971. https://doi.org/10.1161/circoutcomes.121.007971
18. Xie X, Liu Y, Li J, Gu F, Zhang K, Sui Z, et al. Fracture risks in patients with atrial fibrillation treated with different oral anticoagulants: a meta-analysis and systematic review. Age Ageing. el 6 de enero de 2022;51(1):afab264. https://doi.org/10.1093/ageing/afab264
19. Huang W-Y, Saver JL, Wu Y-L, Lin C-J, Lee M, Ovbiagele B. Major bleeding risk with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant vs. aspirin in heart failure: network meta-analysis. ESC Heart Fail. diciembre de 2020;7(6):3962–70. https://doi.org/10.1002/ehf2.12994
20. Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, Coluccio V, Marrazzo A, Athanasiou A, et al. Risk and management of bleeding complications with direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: A narrative review. Adv Ther. enero de 2023;40(1):41–66. https://doi.org/10.1007/s12325-022-02333-9
21. Koval N, Alves M, Plácido R, Almeida AG, Fonseca JE, Ferreira JJ, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: systematic review and meta-analysis. RMD Open. julio de 2021;7(2):e001678. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001678
22. Noviyani R, Youngkong S, Nathisuwan S, Bagepally BS, Chaikledkaew U, Chaiyakunapruk N, et al. Economic evaluation of direct oral anticoagulants (DOACs) versus vitamin K antagonists (VKAs) for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. BMJ Evid Based Med. agosto de 2022;27(4):215–23. https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111634