

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Anticoagulantes orales de acción directa en el paciente obeso, análisis crítico y peculiaridades.

Autor/a: María Isabel Martínez-Moya Ruiz.

Director: Dra. Leticia Guirado Torrecillas.

Murcia, Mayo de 2026.

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Anticoagulantes orales de acción directa en el paciente obeso, análisis crítico y peculiaridades.

Autor/a: María Isabel Martínez-Moya Ruiz.

Director: Dra. Leticia Guirado Torrecillas.

Murcia, Mayo de 2026.



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO

Apellidos: Martínez-Moya Ruiz.		Nombre: M ^a Isabel.
DNI:48743338J.	Grado: Medicina.	
Facultad de Medicina.		
Título del trabajo: Anticoagulantes orales de acción directa en el paciente obeso, análisis crítico y peculiaridades.		

La **Dra. Leticia Guirado Torrecillas**, Tutora ⁽¹⁾ del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V, B,^o a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 17 de Mayo de 2026.

Fdo.:

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutora su orientación, disponibilidad y ayuda durante la elaboración de este trabajo.

A mis padres, por su apoyo constante, su paciencia y por haberme acompañado durante todos estos años.

A mis hermanas, por estar siempre presentes y por hacer este camino más fácil.

También quiero agradecer a quienes me han acompañado en distintas etapas: a mis amigas del colegio, por seguir estando después de tantos años; a mis amigos del Erasmus, por haber hecho de esa experiencia una etapa inolvidable; y a mis amigos de la universidad, por compartir conmigo este camino.

Y, de manera especial, a mis abuelos, que desde el cielo siguen estando presentes en cada logro.

A todos, muchas gracias.

ABREVIATURAS.

ACOD: Anticoagulantes orales directos.

Anti-Xa: Actividad anti-factor Xa.

AUC: Área bajo la curva.

AUC24: Área bajo la curva durante 24 horas.

AVK: Antagonistas de la vitamina K.

CLT/F: Aclaramiento aparente total.

Cmax: Concentración plasmática máxima.

DOAC: Direct oral anticoagulants.

EHRA: European Heart Rhythm Association.

EP: Embolia pulmonar.

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa.

HBPM: Heparinas de bajo peso molecular.

HR: Hazard ratio.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

IMC: Índice de masa corporal.

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis.

OR: Odds ratio.

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

RIETE: Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica.

TVP: Trombosis venosa profunda.

Vss/F: Volumen aparente de distribución en estado estacionario.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	10
ABREVIATURAS.....	12
RESUMEN.	16
Introducción.....	16
Material y métodos.....	16
Resultados.	16
Conclusiones.	16
Palabras clave/ Descriptores.	17
ABSTRACT.	18
Background.....	18
Material and methods.	18
Results.....	18
Conclusions.	18
Key words.	19
1. INTRODUCCIÓN.	21
1.1 ENFERMEDAD TROMBOÉMBOLICA VENOSA.....	21
1.1.1. Definición y concepto.	21
1.1.2. Epidemiología, complicaciones y repercusión sanitaria.....	21
1.2. FISIOPATOLOGÍA: LA OBESIDAD COMO ESTADO PROTOMBÓTICO.	22
1.3. INTRODUCCIÓN A LOS ACOD: EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO	
ANTICOAGULANTE.	23
2. JUSTIFICACIÓN.....	24
3. OBJETIVOS.	24
3.1. OBJETIVO GENERAL.	24
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	24
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	25
4.1. DISEÑO.....	25
4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.	25
4.3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	25
4.3.1. Criterios de inclusión de artículos.....	25
4.3.2. Criterios de exclusión de los artículos no incluidos en la revisión.....	26
4.4. PROCESO DE SELECCIÓN.....	26
5. RESULTADOS.	27
5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	27
5.2. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.....	30
5.2.1. Farmacocinética y farmacodinamia de los ACOD en la obesidad.....	30
5.3. EFICACIA CLÍNICA.	32
5.4. SEGURIDAD.	33
5.5. COMPARACIÓN ENTRE ACOD.	34
5.6. AJUSTE DE DOSIS.	35
6. DISCUSIÓN.	36
7.CONCLUSIONES.	39
8. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.	39
8.1. Pregunta de investigación.....	39

8.2. Hipótesis.	40
8.3. Objetivo principal.	40
8.4. Objetivos secundarios.	40
8.5. Metodología.	40
8.6. Criterios de exclusion.	40
8.7. Variables principales.	41
• Eficacia:	41
• Seguridad:	41
9. BIBLIOGRAFÍA.	42

RESUMEN.

Introducción.

La enfermedad tromboembólica venosa, que incluye la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, es una patología frecuente y grave. La obesidad aumenta su riesgo al favorecer un estado protrombótico. Aunque los anticoagulantes orales directos son una opción terapéutica importante, su uso en pacientes obesos genera dudas por posibles alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Material y métodos.

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa sobre la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos en pacientes obesos con enfermedad tromboembólica venosa. Se consultaron bases de datos como PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey y SAGE Journals, incluyendo artículos publicados entre 2015 y 2025, en inglés o español. El proceso de selección se representó mediante un diagrama de flujo adaptado a PRISMA 2020, incluyéndose finalmente 9 artículos.

Resultados.

En pacientes obesos con enfermedad tromboembólica venosa, el tratamiento con anticoagulantes orales directos no ha demostrado asociarse a un incremento consistente del riesgo de recurrencia tromboembólica ni de hemorragia mayor. Los datos son más consistentes para apixabán y rivaroxabán. Aunque la obesidad puede modificar algunos parámetros farmacocinéticos, estas variaciones no han demostrado una evidencia consistente de repercusión clínica relevante.

Conclusiones.

Los anticoagulantes orales directos pueden considerarse una alternativa eficaz y segura en pacientes obesos con enfermedad tromboembólica venosa, sobre todo apixabán y rivaroxabán. La evidencia

actual no justifica modificar la dosis únicamente por obesidad, aunque siguen siendo necesarios más estudios en pacientes con obesidad extrema.

Palabras clave/ Descriptores.

Anticoagulantes orales directos; obesidad; enfermedad tromboembólica venosa; trombosis venosa profunda; embolia pulmonar; farmacocinética; eficacia clínica; seguridad; ajuste de dosis.

ABSTRACT.

Background.

Venous thromboembolism, which includes deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is a common and serious condition. Obesity increases the risk of this condition by promoting a prothrombotic state. Although direct oral anticoagulants are an important treatment option, their use in obese patients raises concerns due to potential pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations.

Material and methods.

A narrative review was conducted on the efficacy and safety of direct oral anticoagulants in obese patients with venous thromboembolism. Databases such as PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey and SAGE Journals were searched, including articles published between 2015 and 2025, in English or Spanish. The selection process was represented using a flow diagram adapted to PRISMA 2020, with 9 articles ultimately included.

Results.

In obese patients with venous thromboembolism, treatment with direct oral anticoagulants is not associated with a clear increase in thromboembolic recurrence or major bleeding. The evidence is most consistent for apixaban and rivaroxaban. Although obesity may alter certain pharmacokinetic parameters, these variations have not been shown to have a clinically relevant impact.

Conclusions.

Direct oral anticoagulants can be considered an effective and safe alternative in obese patients with venous thromboembolism, particularly apixaban and rivaroxaban. Current evidence does not justify adjusting the dose solely on the basis of obesity, although further studies are still needed in patients with severe obesity.

Key words.

Direct oral anticoagulants; obesity; venous thromboembolism; deep vein thrombosis; pulmonary embolism; pharmacokinetics; clinical efficacy; safety; dose adjustment.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 ENFERMEDAD TROMBOÉMBOLICA VENOSA.

1.1.1. Definición y concepto.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una entidad clínica que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), dos manifestaciones de un mismo proceso patológico que se caracteriza por la formación de trombos en el sistema venoso profundo y su posterior embolización a la circulación pulmonar (1).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la ETV se explica clásicamente a través de la tríada de Virchow: estasis venosa, hipercoagulabilidad y disfunción endotelial (2-4).

1.1.2. Epidemiología, complicaciones y repercusión sanitaria.

La ETV representa un problema sanitario a nivel mundial, dada su alta incidencia y su frecuente aparición en la práctica clínica. Constituye la tercera causa de muerte cardiovascular tras el infarto agudo de miocardio y el ictus. Su incidencia se estima aproximadamente en 1-2 casos por cada 1.000 personas/año aumentando claramente con la edad (2). También existen diferencias según el sexo, mayor frecuencia global en varones, aunque en mujeres aumenta en situaciones hormonales como el embarazo o el uso de anticonceptivos (2).

Además, la ETV se asocia con frecuencia a situaciones clínicas habituales como la hospitalización, la cirugía, la inmovilización prolongada, el cáncer o las enfermedades inflamatorias crónicas, lo que explica que sea importante en el ámbito hospitalario (3). Entre sus complicaciones destacan el síndrome posttrombótico y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (5,6), afectando ambas a la calidad de vida con un incremento notable del consumo de los recursos sanitarios (2).

A su vez, la ETV tiene una tendencia a la recurrencia sobre todo cuando no existe un factor desencadenante claro, por lo que es fundamental valorar el riesgo de cada paciente y plantear estrategias de prevención (1). Una proporción considerable de los episodios son prevenibles, especialmente en pacientes hospitalizados, mediante el reconocimiento de factores de riesgo y la correcta aplicación de tromboprofilaxis (3), asociándose además a mayor mortalidad intrahospitalaria (7).

En conjunto, es considerada una de las principales causas de mortalidad prevenible en pacientes hospitalizados, destacando la importancia de optimizar estrategias de prevención en este ámbito (2,8).

1.2. FISIOPATOLOGÍA: LA OBESIDAD COMO ESTADO PROTOMBÓTICO.

La obesidad se define como una enfermedad crónica y multifactorial caracterizada por la acumulación excesiva de tejido adiposo, con repercusiones negativas para la salud. En adultos, se clasifica mediante el índice de masa corporal (IMC). Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, se considera normopeso un IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m², sobrepeso entre 25 y 29,9 kg/m² y obesidad cuando el IMC es igual o superior a 30 kg/m². A su vez, la obesidad se subdivide en clase I, cuando el IMC se sitúa entre 30 y 34,9 kg/m²; clase II, entre 35 y 39,9 kg/m²; y clase III, cuando el IMC es igual o superior a 40 kg/m². Esta última categoría también se denomina obesidad severa, extrema o mórbida en distintas clasificaciones. Aunque el IMC es una herramienta ampliamente utilizada en la práctica clínica e investigación, no mide directamente la adiposidad ni permite diferenciar entre masa grasa, masa muscular o distribución corporal de la grasa (9,10).

La obesidad se reconoce actualmente como un estado protrombótico crónico que favorece el desarrollo de ETV. Existe evidencia de que el tejido adiposo forma parte de procesos inflamatorios y participa en la regulación de la coagulación; es decir, es un tejido metabólicamente activo, lo que contribuye a un entorno favorable para la formación de trombos (4,11).

Entre los mecanismos descritos destacan la alteración del equilibrio entre coagulación y fibrinólisis con un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), la activación de la cascada de la coagulación por aumento en la expresión de factor tisular y otros factores procoagulantes junto con factores mecánicos como la menor movilidad y el aumento de la presión intraabdominal, que favorecen la estasis venosa (4,11). Todo ello explica que la obesidad sea un factor de riesgo independiente de ETV (4).

1.3. INTRODUCCIÓN A LOS ACOD: EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.

El tratamiento anticoagulante de la ETV ha progresado en los últimos años. Aunque las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y los antagonistas de la vitamina K (AVK) son eficaces, presentan limitaciones: las HBPM requieren administración parenteral, mientras que los AVK precisan monitorización frecuente, tienen numerosas interacciones farmacológicas y muestran variabilidad en la respuesta individual (12).

Por consiguiente, la introducción de los anticoagulantes orales directos (ACOD) ha sido un avance, pues actúan de forma directa sobre factores específicos de la coagulación, se administran en dosis fijas, sin necesidad de controles analíticos y tienen menos interacciones farmacológicas, lo que hace más sencillo el tratamiento y mejora su aplicabilidad en la práctica clínica. A su vez, el riesgo de hemorragia intracraneal es menor que con AVK, aunque el sangrado gastrointestinal puede aumentar con algunos ACOD (13).

En cuanto a su uso en la ETV, metaanálisis recientes han mostrado que los ACOD presentan una eficacia comparable a warfarina en pacientes con embolia pulmonar de riesgo intermedio-alto, sin un aumento considerable de sangrado (14). Sin embargo, en pacientes con peso corporal extremo, especialmente en obesidad, los ACOD plantean

consideraciones farmacológicas relevantes, ya que pueden producirse variaciones en su farmacocinética y volumen de distribución, lo que ha generado debate sobre su dosificación y eficacia en este subgrupo de pacientes (15).

En suma, el paso hacia los ACOD ha supuesto un cambio en el tratamiento de la ETV, al ofrecer una alternativa eficaz, segura y más sencilla que los anticoagulantes tradicionales. No obstante, su empleo tiene que individualizarse según las características clínicas del paciente, sobre todo en subgrupos especiales (como obesos), donde existen ciertos aspectos que requieren una evaluación detallada (12-15).

2. JUSTIFICACIÓN.

La obesidad es un problema cada vez más frecuente y se asocia a un mayor riesgo de ETV. Los ACOD han adquirido gran importancia en su tratamiento, aunque todavía existen ciertas dudas sobre su eficacia y seguridad en pacientes obesos. Por ello, resulta interesante revisar la evidencia disponible sobre su uso y las particularidades en esta población.

3. OBJETIVOS.

3.1. OBJETIVO GENERAL.

Realizar una revisión bibliográfica sobre la eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes obesos con ETV.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Analizar la influencia de la obesidad en la farmacocinética de los ACOD.
- Analizar la eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes obesos con ETV, valorando la recurrencia tromboembólica y la hemorragia mayor.

- Analizar si los ACOD tienen resultados comparables a los AVK en pacientes obesos con enfermedad tromboembólica venosa.
- Comprobar si la evidencia actual permite mantener dosis estándar en pacientes obesos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. DISEÑO.

Se trata de una revisión bibliográfica narrativa sobre el uso de los ACOD en pacientes obesos con ETV.

4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

Se realizó una selección de artículos publicados entre 2015 y 2025, consultados en bases de datos biomédicas como PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey y SAGE Journals.

Para la realización de la búsqueda se emplearon términos de búsqueda combinados mediante operadores booleanos. Se empleó OR para incluir términos equivalentes entre sí, y AND permitió combinar los conceptos principales del trabajo. La sigla DOAC corresponde al término inglés *direct oral anticoagulants*, equivalente a anticoagulantes orales directos. La estrategia utilizada fue: ("deep vein thrombosis" OR "pulmonary embolism") AND ("direct oral anticoagulants" OR DOAC OR apixaban OR rivaroxaban OR dabigatran OR edoxaban) AND ("obesity" OR obese).

4.3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.

4.3.1. Criterios de inclusión de artículos.

- Artículos publicados entre 2015 y 2025.

- Estudios realizados en población adulta.
- Artículos sobre pacientes con obesidad y ETV tratados con ACOD.
- Trabajos que analizaran farmacocinética, eficacia, seguridad o necesidad de ajuste de dosis de los ACOD.
- Estudios originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis o revisiones narrativas entre otros.

4.3.2. Criterios de exclusión de los artículos no incluidos en la revisión.

- Artículos publicados antes de 2015.
- Estudios realizados solo en población pediátrica, embarazadas u otros grupos no relacionados con el objetivo del trabajo.
- Artículos que no abordaran específicamente la ETV en población obesa o que no analizaran el uso de ACOD en esta población.
- Artículos duplicados o con poca utilidad para la revisión.

4.4. PROCESO DE SELECCIÓN.

El proceso de selección se representó mediante un diagrama de flujo adaptado a la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020, con el objetivo de aportar mayor claridad metodológica (figura 1). Tras la búsqueda inicial se identificaron 15 registros. No se encontraron duplicados, por lo que se cribaron 15 artículos. De ellos, 1 fue excluido por no disponer de acceso al texto completo y 5 fueron excluidos tras la evaluación de elegibilidad. Finalmente, se incluyeron 9 estudios en la revisión.

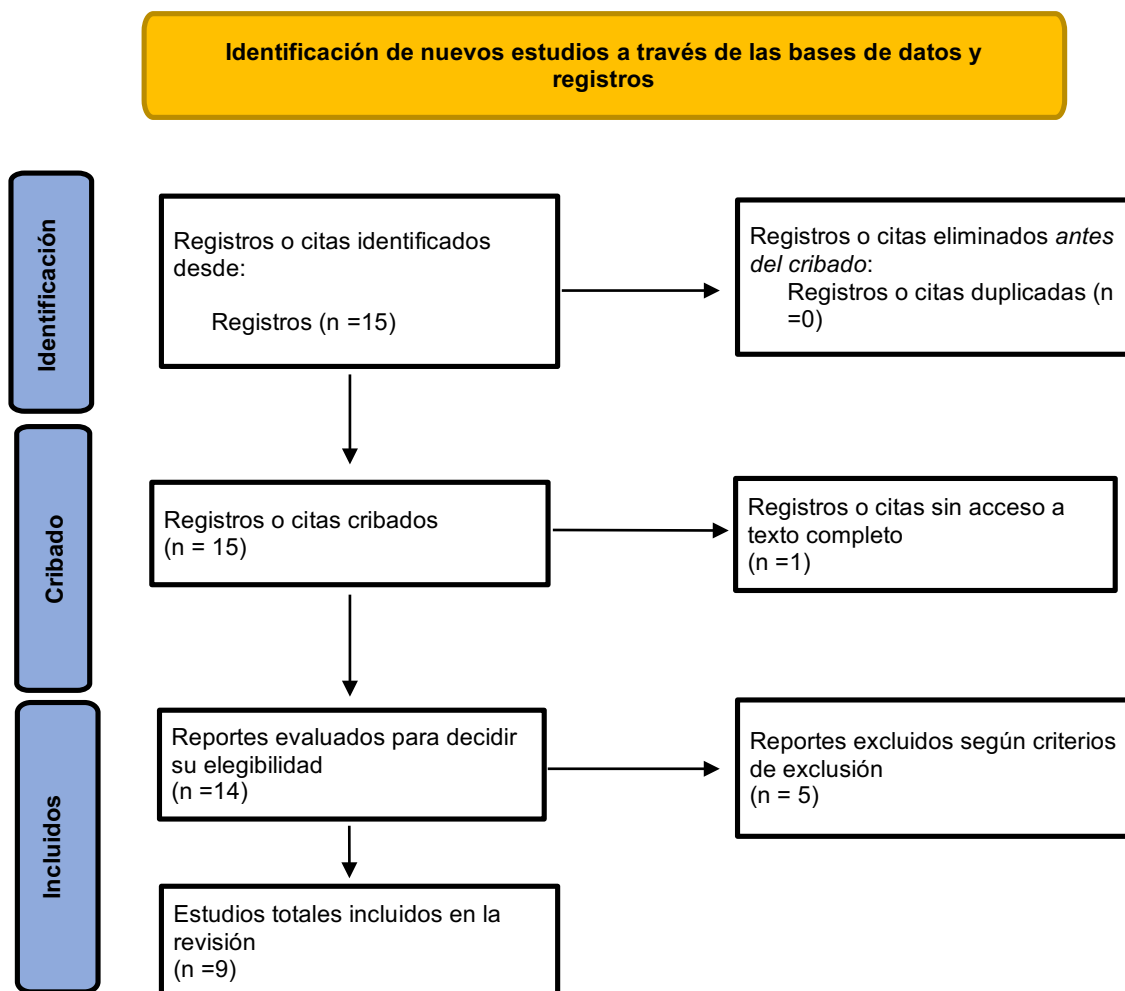


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

5. RESULTADOS.

5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

La mayor parte de los estudios corresponden a revisiones narrativas, aunque también se incluyeron estudios observacionales, cohortes retrospectivas, revisiones sistemáticas y metaanálisis. En la siguiente tabla se recogen las principales características. El Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) se menciona en la tabla como registro RIETE.

AUTOR / AÑO	DISEÑO	TAMAÑO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN /COMPARACIÓN	RESULTADO PRINCIPAL
Coons et al., 2020. (21)	Cohorte retrospectiva emparejada	1840	Adultos con ETV aguda y peso >100 kg	ACOD frente a warfarina	Eficacia y seguridad similar. No hubo diferencias en recurrencia de ETV ni en sangrado.
Elshafei et al., 2021. (22)	Revisión sistemática y meta-análisis	6585	Pacientes con ETV aguda y obesidad mórbida	ACOD frente a warfarina	Los ACOD fueron no inferiores a warfarina en recurrencia de ETV y hemorragia mayor.
Rueda-Camino et al., 2024. (20)	Estudio de registro multicéntrico RIETE	5561	Pacientes con ETV obesos y normopeso tratados con ACOD	ACOD a dosis recomendadas	Tasas similares de recurrencia de ETV y sangrado mayor que en los pacientes normopeso
Ballerie et al., 2021. (18)	Estudio observacional prospectivo	146	Pacientes obesos con ETV tratados con apixabán o rivaroxabán	Apixabán o rivaroxabán	Baja recurrencia de ETV y ninguna hemorragia mayor

Alalawneh et al., 2022. (17)	Revisión sistemática, farmacocinética	>7140	Sujetos obesos sanos o con enfermedad tratados con rivaroxabán	Farmacocinética de rivaroxabán	Se observaron resultados farmacocinéticos variables, por lo que se necesitan más estudios.
Jamieson et al., 2022. (16)	Revisión de datos farmacocinéticos y clínicos	No aplica	Pacientes obesos con ETV o fibrilación auricular	Apixabán	La obesidad tuvo un efecto modesto sobre apixabán, sin necesidad de ajuste de dosis.
Mausteller et al., 2022. (19)	Revisión Narrativa	No aplica	Pacientes obesos anticoagulados	ACOD frente a AVK	Los ACOD pueden ser una alternativa útil en pacientes obesos, aunque la evidencia sigue siendo limitada.
Talerico et al., 2024. (15)	Revisión narrativa	43 artículos	Pacientes en extremos de peso, incluyendo obesidad, con ETV o fibrilación auricular.	ACOD en pacientes con peso extremo.	Apixabán y rivaroxabán presentan el perfil más favorable en obesidad.
Wilbur y Shian, 2017. (23)	Revisión clínica/ guía práctica	No aplica	Pacientes con TVP o EP	Tratamiento anticoagulante	Contexto sobre el manejo de la ETV

5.2. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

5.2.1. Farmacocinética y farmacodinamia de los ACOD en la obesidad.

La farmacocinética y farmacodinamia de los ACOD puede verse alterada en la obesidad. Se pueden alterar parámetros como el volumen de distribución, el aclaramiento y los niveles plasmáticos. Esto genera dudas sobre la eficacia de las dosis estándar en pacientes con obesidad, aunque los cambios descritos parecen modestos y de relevancia clínica incierta (16,17).

En el caso de apixabán, los datos disponibles apuntan a una reducción moderada de la exposición en sujetos con peso elevado. En individuos con peso ≥ 120 kg, la concentración plasmática máxima (C_{max}) fue aproximadamente un 31% inferior y el área bajo la curva (AUC) un 23% menor que en sujetos con peso de referencia. En ese mismo análisis, el volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{ss}/F) fue de 75,6 L en el grupo de alto peso frente a 61 L en el grupo de referencia, y el aclaramiento aparente total (CLT/F) fue de 106,8 mL/min frente a 82,3 mL/min. A pesar de ello, el peso corporal no parece modificar la relación entre la concentración plasmática de apixabán y la actividad anti-factor Xa(anti-Xa), lo que sugiere que el impacto farmacodinámico de estos cambios es escaso (16).

Con rivaroxabán, los resultados son más heterogéneos. En la revisión sistemática de **Alalawneh et al. (2022)**, el volumen de distribución en pacientes obesos osciló entre 73,4 y 82,8 L, cifras que se mantienen dentro del rango descrito para la población general (59,4–104 L). Sin embargo, el aclaramiento mostró una mayor variabilidad, con valores entre 7,86 y 16,8 L/h, frente a 5,57–11,3 L/h en población general, lo que sugiere que en algunos pacientes obesos podría estar aumentado. Asimismo, se observaron diferencias en la exposición plasmática, ya que tras dosis de 20 mg la C_{max} en pacientes obesos se situó entre 214 y 305 $\mu\text{g/L}$, frente a 299–360 $\mu\text{g/L}$ en población general, y el área bajo la curva durante 24 horas (AUC_{24}) entre 1204 y 2800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, frente a 3200 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$. En conjunto, estos

hallazgos indican que la obesidad parece asociarse a una mayor variabilidad farmacocinética con rivaroxabán que con apixabán (17).

No obstante, en algunos estudios incluidos, las concentraciones pico y los valores de anti-Xa se mantuvieron con frecuencia dentro de los rangos esperados en pacientes con obesidad mórbida. Además, el aclaramiento de creatinina pareció influir más en la exposición al fármaco que el peso corporal aislado (17).

Estos hallazgos se ven reforzados en el estudio prospectivo de **Ballerie et al.**, en el que se analizaron niveles plasmáticos de apixabán y rivaroxabán en 146 pacientes obesos con ETV. En esta cohorte, 22 pacientes (15%) presentaron concentraciones fuera del rango terapéutico esperado, sobre todo en el grupo tratado con rivaroxabán. Además, la edad ≤ 63 años, el uso de rivaroxabán y un tiempo desde la última toma ≤ 8 horas se asociaron a una mayor probabilidad de niveles fuera de rango.

Sin embargo, en la mayoría de los pacientes las concentraciones fueron comparables a las descritas en no obesos y el IMC no alteró de forma independiente la exposición al fármaco (18).

Esta visión se ve respaldada por la revisión de **Mausteller et al.**, que resume que, en pacientes obesos, apixabán y rivaroxabán presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, una lipofilia moderada y un volumen de distribución relativamente bajo. Estos rasgos farmacocinéticos sugieren que ambos fármacos permanecen principalmente en el compartimento vascular e intersticial y que su distribución tisular no se modifica de forma relevante por el exceso de peso. Además, en los estudios de niveles plasmáticos revisados, todos los pacientes tratados con apixabán alcanzaron concentraciones pico terapéuticas, mientras que con rivaroxabán entre un 29% y un 45% de los pacientes no alcanzaron concentraciones pico dentro del rango esperado. Sin embargo, todas las concentraciones valle de rivaroxabán se mantuvieron en rango y solo el 1,7% de las concentraciones valle de apixabán quedaron por debajo del rango terapéutico, sin que estos hallazgos se asociaran a resultados clínicos desfavorables (19).

En conjunto, la farmacocinética de los ACOD puede asociar cierta variabilidad en obesidad, especialmente rivaroxabán. No obstante, estas alteraciones no han demostrado de forma consistente una repercusión farmacodinámica clínicamente significativa (17-19).

5.3. EFICACIA CLÍNICA.

En relación con la eficacia clínica de los ACOD en pacientes obesos con ETV, la mayor parte de los estudios disponibles muestran resultados favorables. En general, no se ha observado una reducción clara de la eficacia en pacientes obesos cuando se emplean las dosis recomendadas, y los resultados han sido comparables tanto a los observados en pacientes con normopeso como a los obtenidos con warfarina.

Uno de los trabajos más relevantes es el de **Rueda-Camino et al. (2024)**, realizado a partir de RIETE, una base de datos internacional, multicéntrica y con recogida prospectiva de variables clínicas, que incluye pacientes procedentes de 188 centros de 25 países. En este registro se compararon pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) y pacientes con peso normal ($IMC 18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$) con ETV tratados con ACOD a dosis estándar. De los 17.625 pacientes del registro que habían recibido ACOD, solo 5561 (2885 eran obesos y 2676 tenían peso normal) cumplieron los criterios de inclusión para este estudio. A pesar de que los pacientes obesos presentaban con mayor frecuencia comorbilidades como hipertensión arterial (51,9% frente a 31,4%) y diabetes mellitus (18,6% frente a 8,4%), no se observó una mayor tasa de recurrencia de ETV durante el seguimiento.

En concreto la recurrencia de ETV fue de 1,71 eventos por 100 pacientes-año en obesos, frente a 2,14 eventos por 100 pacientes-año en los pacientes con normopeso, con un hazard ratio (HR) de 0,81 y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 0,49 –1,34. Tras el ajuste multivariable, los resultados se mantuvieron estables, con un HR de 0,80 y un IC 95% de 0,48–1,32. Estos datos refuerzan que la eficacia, la farmacocinética y la farmacodinamia de los ACOD no parecen estar alteradas ni disminuidas de forma clínicamente relevante en pacientes obesos con ETV cuando se emplean dosis estándar (20).

A su vez, el estudio de **Coons et al.(2020)** comparó ACOD y warfarina en 1840 pacientes obesos con ETV aguda. La recurrencia de ETV a los 12 meses fue del 6,5% en el grupo tratado con ACOD frente al 6,4% en el grupo tratado con warfarina ($p = 0,93$). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de EP (3,7% vs 3,8%; $p = 0,94$) ni de TVP (3,0% vs 3,5%; $p = 0,56$) (21).

Todo ello se ve reforzado por la revisión sistemática con metaanálisis de **Elshafei et al. (2021)**. Incluyó cinco estudios observacionales y alrededor de 6.500 pacientes con obesidad mórbida (peso >120 kg o IMC >40 kg/m²). Esta categoría se corresponde con la obesidad clase III según la clasificación por IMC empleada en el registro RIETE, que diferencia entre obesidad clase I (30,0–34,9 kg/m²), clase II (35,0–39,9 kg/m²) y clase III (>40 kg/m²) (20,22). En el análisis de no inferioridad los ACOD no se asociaron a una mayor recurrencia de ETV en comparación con warfarina, con una odds ratio (OR) 1,07 y un IC 95% de 0,93–1,23, sin heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 0\%$), lo que sugiere que los resultados de los estudios fueron concordantes entre sí (22).

En conjunto, estos hallazgos apoyan que los ACOD presentan una eficacia comparable a warfarina en pacientes obesos y con obesidad mórbida (20-22).

5.4. SEGURIDAD.

Respecto a la seguridad, la evidencia disponible tampoco muestra que el uso de ACOD se asocie a un aumento del riesgo hemorrágico. En el estudio **Rueda-Camino et al. (2024)**, la tasa de hemorragia mayor fue de 1,45 eventos por 100 pacientes-año en los pacientes obesos, frente a 1,76 eventos por 100 pacientes-año en los pacientes con normopeso, con un HR de 0,91 (IC 95%: 0,52–1,59). Tras el ajuste multivariable, los resultados se mantuvieron sin diferencias significativas, con un HR de 1,11 (IC 95%: 0,60–2,07) (20).

En la misma línea, **Coons et al. (2020)** observaron que la tasa de sangrado a 12 meses fue del 1,7% en los pacientes tratados con ACOD

frente al 1,2% en los tratados con warfarina, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,31$) (21). A su vez, **Elshafei et al. (2021)** mostró que los ACOD no se asociaron a un mayor riesgo de hemorragia mayor en comparación con warfarina, con una OR de 0,80 y un IC 95% de 0,54–1,17 (22).

Ballerie et al. (2021) en su cohorte de 146 pacientes obesos tratados con apixabán o rivaroxabán observaron que, durante el seguimiento con una mediana de 16 meses, no se registraron hemorragias mayores, pero sí 11 episodios de sangrado menor (8%). Esto resulta interesante porque sugiere que, aunque en algunos pacientes los niveles plasmáticos se alejaron de los valores esperados, no se tradujo en un aumento de complicaciones hemorrágicas graves (18).

En términos generales, los ACOD en pacientes obesos no parecen asociarse a un aumento claro del riesgo de hemorragia mayor (18,20-22).

5.5. COMPARACIÓN ENTRE ACOD.

Al comparar los distintos ACOD en pacientes obesos con ETV, el aspecto más importante es que no todos cuentan con el mismo grado de evidencia. Apixabán y rivaroxabán son los fármacos mejor respaldados, mientras que dabigatrán y edoxabán siguen teniendo una base de evidencia más limitada, sobre todo en pacientes con obesidad mórbida o extrema (15,20).

Esta diferencia se observa en el registro RIETE, que incluyó pacientes con obesidad y pacientes con normopeso, excluyendo a los pacientes con sobrepeso. De los 5561 pacientes incluidos, 2885 eran obesos y 2676 tenían peso normal, todos tratados con ACOD a dosis recomendadas. Los fármacos más utilizados fueron rivaroxabán ($n = 3020$) y apixabán ($n = 1754$), por encima de edoxabán ($n = 636$) y dabigatrán ($n = 151$). Por ello, el registro no demuestra superioridad de un ACOD sobre otro, pero las conclusiones son más firmes para apixabán y rivaroxabán porque fueron los fármacos más representados en la muestra, mientras que

dabigatrán y edoxabán tuvieron un número mucho menor de pacientes incluidos (20).

5.6. AJUSTE DE DOSIS.

La cuestión principal es determinar si las dosis fijas estándar siguen siendo adecuadas con IMC elevado (15). Los resultados analizados, incluidos en el registro RIETE, indican que la obesidad no obliga a modificar la dosis de los ACOD cuando se utilizan pautas aprobadas, sobre todo con apixabán y rivaroxabán (15,20). Los pacientes incluidos recibieron dosis recomendadas para tratamiento prolongado: rivaroxabán 20 mg al día, apixabán 5 mg cada 12 horas, dabigatrán 150 mg cada 12 horas y edoxabán 60 mg al día o 30 mg al día en pacientes ≤ 60 kg o con deterioro renal. A pesar de ello, las tasas de recurrencia de ETV y de hemorragia mayor fueron similares entre los pacientes obesos y los de normopeso (20).

La International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) de 2021 considera apropiado el uso de dosis estándar de apixabán o rivaroxabán en pacientes con alto peso o IMC elevado para el tratamiento y la prevención de la ETV, y no recomienda la monitorización rutinaria de niveles pico o valle al no existir datos suficientes para que esas determinaciones modifiquen la conducta en la práctica clínica (15,16).

Aun así, la European Heart Rhythm Association (EHRA) mantiene una actitud algo más prudente: considera que los ACOD parecen seguros y eficaces hasta un IMC de 40 kg/m^2 , pero reconoce que por encima de ese valor la evidencia es menos sólida, y en pacientes con $\text{IMC} \geq 50 \text{ kg/m}^2$ plantea que puede ser razonable valorar niveles plasmáticos o incluso considerar AVK (15,16,18).

En el caso de apixabán, la evidencia indica que el peso corporal elevado produce una reducción modesta de la exposición al fármaco, pero no suficiente para justificar un ajuste de dosis (16).

Con rivaroxabán, los estudios muestran mayor heterogeneidad farmacocinética, aunque no se ha demostrado de forma consistente la necesidad de ajustar la dosis solo por obesidad y los resultados con pautas estándar siguen siendo tranquilizadores (15,17,18).

Para dabigatrán y edoxabán, lo más razonable es reconocer que la evidencia todavía es insuficiente y que, en pacientes con obesidad marcada, conviene priorizar aquellos ACOD con mayor respaldo (apixabán y rivaroxabán) (15).

En conjunto, la obesidad por sí sola no justifica modificar la dosis de los ACOD. Los ajustes deben reservarse a criterios habituales como función renal, edad e interacciones farmacológicas, pero no al exceso de peso como único motivo (15,20).

6. DISCUSIÓN.

Conviene recordar que la ETV constituye un problema clínico de gran relevancia y la anticoagulación sigue siendo la base de su tratamiento. Tradicionalmente, este abordaje se ha realizado con HBPM y AVK, mientras que los ACOD se han incorporado como una alternativa terapéutica en el manejo actual de la ETV (23).

La aparición de los ACOD supuso un cambio importante, pues se introdujeron como fármacos de dosis fija y sin monitorización de rutina, lo que ha generado incertidumbre por la escasa representación de pacientes con obesidad mórbida en ensayos clínicos pivotaes y las posibles implicaciones farmacocinéticas derivadas del exceso de peso (15).

La evidencia disponible apoya el uso de ACOD como alternativa eficaz y segura en pacientes con obesidad y ETV, especialmente apixabán y rivaroxabán. Esta conclusión se apoya en estudios observacionales,

registros multicéntricos y metaanálisis, entre ellos el registro RIETE, que aporta información de práctica clínica real (20).

El empleo de ACOD en pacientes con obesidad ha estado tradicionalmente condicionado por cierta cautela, por las modificaciones de parámetros como volumen de distribución, aclaramiento y exposición plasmática, así como la escasa representación de pacientes con peso elevado en estudios iniciales. Sin embargo, la evidencia más reciente ha permitido matizar esta preocupación, ya que los estudios clínicos disponibles no muestran una pérdida clara de eficacia ni un aumento relevante del riesgo hemorrágico en pacientes obesos tratados con ACOD (15,21,22).

En esta línea, tanto **Coons et al.** como **Elshafei et al.** apoyan que los ACOD pueden utilizarse en pacientes obesos sin pérdida clara de eficacia, aumento de recurrencia tromboembólica ni mayor riesgo hemorrágico frente a warfarina (21,22).

La evidencia disponible es más sólida para apixabán y rivaroxabán, ya que son los fármacos mejor representados en los estudios y cuentan con más datos clínicos y farmacocinéticos en pacientes obesos. En cambio, dabigatrán y edoxabán tienen una evidencia más limitada, especialmente en obesidad mórbida o clase III, por lo que sus resultados deben interpretarse con cautela (15,17,18,20).

En relación con el ajuste de dosis, la evidencia revisada apoya que la obesidad por sí sola no justifica modificar la posología de los ACOD. No obstante, en pacientes con obesidad extrema la evidencia sigue siendo menos sólida, no porque se haya demostrado pérdida de eficacia sino por la limitada representación de estos pacientes (15,16).

La bibliografía revisada presenta limitaciones importantes que se deben considerar a la hora de interpretar los resultados. La mayor parte de la evidencia procede de estudios observacionales, con el consiguiente

riesgo de sesgos. Además, existe una evidente heterogeneidad en la metodología en cuanto a variables, fármacos e incluso con respecto a la definición de obesidad. Los pacientes con obesidad extrema están escasamente representados en la mayor parte de los estudios, por lo que la extrapolación de los resultados en este subgrupo, debería realizarse con precaución. Esta limitación también se observa en el metaanálisis de **Elshafei et al.**, basado en estudios observacionales y con predominio de cohortes retrospectivas (22).

También se presentan variaciones metodológicas importantes. Por ejemplo, la revisión de **Alalawneh et al.** muestra que los estudios farmacocinéticos sobre rivaroxabán en obesidad son heterogéneos en diseño, población y parámetros analizados (17) y algunos estudios se centran más en niveles plasmáticos o anti-Xa que en resultados clínicos directos. Por ello, encontrar un nivel fuera del rango esperado no siempre significa que se relacione de forma directa con recurrencias tromboembólicas o hemorragias (15,18,19).

Por otro lado, aunque el registro RIETE aporta información muy útil, sigue siendo un estudio observacional y, por tanto, no permite descartar sesgos de selección o factores de confusión (20). Algo parecido ocurre con el estudio de **Ballerie et al.**, que solo analiza apixabán y rivaroxabán, por lo que sus conclusiones no pueden extrapolarse al conjunto de los ACOD (18).

En definitiva, los datos disponibles apoyan el uso de ACOD como alternativa eficaz y segura en pacientes obesos con ETV, sobre todo apixabán y rivaroxabán. No obstante, esta conclusión debe interpretarse con cautela por el predominio de estudios observacionales, la heterogeneidad metodológica, la escasa información en obesidad extrema y la menor representación de dabigatrán y edoxabán. Por ello, siguen siendo necesarios ensayos clínicos específicos en población con obesidad mórbida o extrema (15,20,22).

7.CONCLUSIONES.

1. Los ACOD constituyen una opción válida para el tratamiento de la ETV en pacientes con obesidad, con resultados favorables en términos de eficacia y seguridad, especialmente para apixabán y rivaroxabán.

2. Los parámetros farmacocinéticos de los ACOD , como el volumen de distribución, el aclaramiento o la exposición plasmática pueden verse afectados en pacientes con obesidad, aunque no se haya demostrado un impacto clínico negativo consistente.

3. Los ACOD presentan una eficacia y seguridad adecuadas en pacientes obesos, sin aumento evidente de recurrencias tromboembólicas ni de hemorragias importantes con dosis estándar.

4. Los ACOD presentan resultados comparables a los AVK en pacientes obesos con ETV, con la ventaja de un manejo más sencillo.

5. La evidencia actual no justifica modificar la dosis de los ACOD únicamente por la presencia de obesidad.

8. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

Eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes con obesidad mórbida y ETV: estudio observacional prospectivo.

8.1. Pregunta de investigación.

¿Son los ACOD eficaces y seguros en pacientes con obesidad mórbida o extrema (IMC ≥ 40 kg/m²) y ETV, en comparación con antagonistas de la vitamina K?

8.2. Hipótesis.

El tratamiento con ACOD, especialmente apixabán y rivaroxabán, presenta eficacia y seguridad comparables a AVK, sin aumento significativo de recurrencia tromboembólica ni hemorragia mayor, aunque existe mayor incertidumbre en IMC ≥ 50 kg/m².

8.3. Objetivo principal.

Evaluar eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes con obesidad mórbida y ETV.

8.4. Objetivos secundarios.

- Comparar recurrencia de ETV entre ACOD y AVK.
- Analizar hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante.
- Evaluar diferencias entre ACOD.
- Comparar resultados según IMC (40–49.9 vs ≥ 50 kg/m²).

8.5. Metodología.

Diseño: Estudio multicéntrico, observacional y prospectivo de cohortes.

Población:

- Pacientes ≥ 18 años con:
- TVP o EP confirmados
- IMC ≥ 40 kg/m²
- Tratamiento con ACOD o AVK

8.6. Criterios de exclusión.

- Embarazo
- Cáncer activo
- Insuficiencia renal grave

- Contraindicación para anticoagulación

8.7. Variables principales.

- Eficacia: Recurrencia de ETV.
- Seguridad: Hemorragia mayor según criterios de la ISTH.
- Seguimiento: Evaluación a 3, 6 y 12 meses para registrar eventos trombóticos, hemorrágicos y cambios terapéuticos.
- Análisis estadístico:
 - Comparación entre grupos (χ^2 , t de Student/Mann–Whitney).
 - Curvas de Kaplan–Meier.
 - Regresión multivariable de Cox.
 - Se considerará estadísticamente significativo $p < 0.05$.
- Plan de trabajo:

FASE	DURACIÓN
Diseño y aprobación ética	2 meses
Reclutamiento	6 meses
Seguimiento	12 meses
Análisis y redacción	4 meses

- Duración total estimada: 24 meses de estudio.
- Aspectos éticos: El estudio seguirá la Declaración de Helsinki y requerirá aprobación del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos. Todos los pacientes firmarán consentimiento informado y los datos serán anonimizados.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Advances*. American Society of Hematology; 2020. p. 4693–738. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830 PubMed PMID: 33007077.

2. Wendelboe A, Weitz JI. Global Health Burden of Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024 May 1;44(5):1007–11. doi:10.1161/ATVBAHA.124.320151 PubMed PMID: 38657032.

3. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023. doi:10.3390/ijms24043169 PubMed PMID: 36834580.

4. Zawadzka PS, Imiela AM, Pruszczyk P. The Interplay Between Obesity and Venous Thromboembolism: From Molecular Aspects to Clinical Issue. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi:10.3390/ijms262110292 PubMed PMID: 41226331.

5. Evelyn Calderon Martinez A, Garza Morales Afiliaciones R. Síndrome postrombótico Actividad de formación continua [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604213/?report=printable>

6. Otani N, Watanabe R, Tomoe T, Toyoda S, Yasu T, Nakamoto T. Pathophysiology and Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi:10.3390/ijms24043979 PubMed PMID: 36835383.

7. Martin KA, Sparks AD, Wilkinson K, Packer R, Poston JN, Terrell DR, et al. Impact of hospital-acquired venous thromboembolism on surviving a medical admission: findings from the Medical Inpatient Thrombosis and

Hemostasis Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2026 Jan 1;24(1):227–33. doi:10.1016/j.jtha.2025.09.033 PubMed PMID: 41135659.

8. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: A major contributor to global disease burden. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 2363–71. doi:10.1111/jth.12698 PubMed PMID: 25304324.

9. Apovian CM. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden [Internet]. 2014. Available from: www.ajmc.com

10. Busebee B, Ghush W, Cifuentes L, Acosta A. Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2023. p. 1842–57. doi:10.1016/j.mayocp.2023.05.026 PubMed PMID: 37831039.

11. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Current Opinion in Hematology*. 2013. p. 437–44. doi:10.1097/MOH.0b013e3283634443 PubMed PMID: 23817170.

12. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015 Jun 24;115:967–77. doi:10.2147/TCRM.S84210 PubMed PMID: 26150723.

13. Tran HA, Merriman E, Baker R, Curnow J, Young L, Tan CW, et al. 2025 Guidelines for direct oral anticoagulants: a practical guidance on the prescription, laboratory testing, peri-operative and bleeding management. *Intern Med J*. 2025 Jul 1;55(7):1174–83. doi:10.1111/imj.70103 PubMed PMID: 40448969.

14. Elshafei MN, Salem M, Almistarihi M, Alabd H, Khalil A, Danjuma M. Direct Oral Anticoagulants Compared to Warfarin in Patients with Intermediate- to High-Risk Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *EJHaem*. 2025 Jun;6(3). doi:10.1002/jha2.70031

15. Talerico R, Pola R, Klok FA, Huisman MV. Direct-Acting Oral Anticoagulants in patients at extremes of body weight: a review of pharmacological considerations and clinical implications. *TH Open*. 2024 Jan;08(01):e31–41. doi:10.1055/s-0043-1776989

16. Jamieson MJ, Byon W, Dettloff RW, Crawford M, Gargalovic PS, Merali SJ, et al. Apixaban Use in Obese Patients: A Review of the Pharmacokinetic, Interventional, and Observational Study Data. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. Adis; 2022. p. 615–31. doi:10.1007/s40256-022-00524-x PubMed PMID: 35570249.

17. Alalawneh M, Awaisu A, Rachid O. Rivaroxaban Pharmacokinetics in Obese Subjects: A Systematic Review. *Clinical Pharmacokinetics*. Adis; 2022. p. 1677–95. doi:10.1007/s40262-022-01160-z

18. Ballerie A, Nguyen Van R, Lacut K, Galinat H, Rousseau C, Pontis A, et al. Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0-Attribution-Non-commercial use-International License Apixaban and rivaroxaban in obese patients treated for venous thromboembolism: Drug levels and clinical outcomes. *Thromb Res*. 2021;208. doi:10.1016/j.thromres.2021.10.009i

19. Mausteller KG, Eisele CD, Julian K, Patel P, Bansal A, Jain R, et al. Anticoagulation and BMI: effect of high body weight on the safety and efficacy of direct oral anticoagulants. *Future Cardiology*. Newlands Press Ltd; 2022. p. 829–37. doi:10.2217/fca-2021-0146 PubMed PMID: 36052844.

20. Rueda-Camino JA, Barba R, Otálora S, Bura-Riviere A, Visonà A, Mahé I, et al. Real life results of direct-acting oral anticoagulants recommended-dose in obese vs normal-weight patients with venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2024 Jan 1;233:165–72. doi:10.1016/j.thromres.2023.12.001 PubMed PMID: 38070219.

21. Coons JC, Albert L, Bejjani A, Isella CJ. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Obese Patients with Acute Venous Thromboembolism. *Pharmacotherapy*. 2020 Mar 1;40(3):204–10. doi:10.1002/phar.2369 PubMed PMID: 31968126.

22. Elshafei MN, Mohamed MFH, El-Bardissy A, Ahmed MB, Abdallah I, Elewa H, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis. *J*

Thromb Thrombolysis. 2021 Feb 1;51(2):388–96. doi:10.1007/s11239-020-02179-4 PubMed PMID: 32556939.

23. Wilbur J, Shian B. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Current Therapy [Internet]. Vol. 95. 2017. Available from: www.aafp.org/afp