



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna

Eficacia comparativa de las terapias anticoagulantes orales sobre la incidencia de evento vascular cerebral isquémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular: metanálisis en red.

Mónica Ortiz Alvarado

DIRECTOR CLÍNICO
Dra. Edith Sanjuanero López
Posgrado en Cardiología Clínica

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. José Andrés Flores García
Maestría en Ciencias en Investigación Clínica

Febrero 2025



Eficacia comparativa de las terapias anticoagulantes orales sobre la incidencia de evento vascular cerebral isquémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular: metanálisis en red. © 2025 Por Mónica Ortiz Alvarado. Se distribuye bajo [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna
Eficacia comparativa de las terapias anticoagulantes orales sobre la incidencia de evento vascular cerebral isquémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular: metanálisis en red.

Mónica Ortiz Alvarado
No. de CVU del CONACYT 1265753;
Identificador de ORCID 0009-0004-4444-3230

DIRECTOR CLÍNICO
Dra. Edith Sanjuanero López
Posgrado en Cardiología Clínica
No. de CVU del CONACYT 846328;
Identificador de ORCID 0009-0000-9206-4922

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. José Andrés Flores García
Maestría en Ciencias en Investigación Clínica
No. de CVU del CONACYT 1342792;
Identificador de ORCID 0000-0003-0688-3134

Febrero 2025



Resumen

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común y un factor de riesgo significativo para el desarrollo de eventos vasculares cerebrales (EVC) isquémicos. La anticoagulación oral es el pilar del tratamiento para la prevención de estos eventos, sin embargo, la eficacia y seguridad de las distintas opciones terapéuticas siguen siendo motivo de debate. Este metaanálisis en red tiene como objetivo comparar la efectividad de los diferentes anticoagulantes orales en la prevención del EVC isquémico en pacientes con FA no valvular.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis en red siguiendo la metodología PRISMA. Se incluyeron ensayos clínicos y estudios observacionales obtenidos de bases de datos como PubMed, BVS y Web of Science. Se analizaron 36 estudios con 261,383 participantes y 46 comparaciones pareadas. Se evaluó la calidad metodológica con GRADE y OPMER, y se realizaron análisis de heterogeneidad, inconsistencia y sesgo de publicación mediante los métodos de Begg y Egger.

Resultados

Edoxaban (OR 0.4029; IC 95%: 0.1803–0.9001, $p=0.0267$) y Warfarina (OR 0.4610; IC 95%: 0.2245–0.9466, $p=0.0349$) fueron los tratamientos que mostraron una reducción significativa del riesgo de EVC isquémico en comparación con placebo. Rivaroxaban + Aspirina presentó una tendencia hacia la reducción del riesgo, pero sin alcanzar significación estadística. La heterogeneidad general fue alta ($I^2 = 84.7\%$), y se detectó inconsistencia en varias comparaciones. En el ranking de tratamientos, Edoxaban fue la intervención más efectiva, seguida de Rivaroxaban + Aspirina y Warfarina. No se evidenció sesgo de publicación significativo.

Discusión

Los hallazgos sugieren que Edoxaban y Warfarina son las opciones más efectivas en la prevención de EVC isquémico, mientras que Asundexian y Warfarina + Aspirina mostraron menor efectividad. La alta heterogeneidad sugiere la necesidad de estudios más homogéneos y con mayor seguimiento.

Conclusiones

La selección del anticoagulante debe ser individualizada considerando eficacia y perfil de seguridad. Edoxaban se posiciona como una opción favorable en la prevención de ECV isquémico en pacientes con FA no valvular. Se requieren más estudios para evaluar su impacto en poblaciones específicas y su efectividad a largo plazo.

Índice

Resumen.....	4
Índice.....	5
Lista de figuras.....	7
Lista de abreviaturas y símbolos.....	8
Lista de definiciones.....	9
Dedicatorias	10
Antecedentes	11
Pregunta PICO.....	14
Justificación.....	14
Hipótesis	15
Objetivos	15
Material y métodos.....	15
Análisis estadístico.....	16
Resultados	16
Resultados de las evaluaciones	17
Síntesis narrativa	21
Síntesis cuantitativa	31
Discusión.....	36
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	40

Conclusiones.....	41
Bibliografía	42
Anexo 2 Tabla Net-league de comparaciones individuales.....	48
Anexo 3. Estrategia de búsqueda	49

Lista de figuras

Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios	17
Figura 2 Distribución de las clasificaciones GRADE	19
Figura 3 Distribución de los puntajes OPMER	19
Figura 4 Red de las comparaciones de acuerdo con los brazos de tratamiento incluidos.	31
Figura 5 Forest plot de comparación de tratamientos vs placebo	33
Figura 6 Diagrama de embudo del metaanálisis en red.....	35
Tabla 1 Tabla de evaluaciones de calidad	20

Lista de abreviaturas y símbolos

FA: fibrilación auricular

EVC: evento vascular cerebral

ACOD: anticoagulantes orales directos

AVK: antagonistas de la vitamina K

Lista de definiciones

CHA2DS2-VASc: escala de riesgo para tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular, basada en factores como insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad, diabetes, antecedente de EVC o enfermedad vascular y el sexo.

ESUS: Evento vascular cerebral isquémico embólico de fuente indeterminada, caracterizado por la ausencia de una fuente cardioembólica evidente.

GRADE: sistema de evaluación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones en estudios clínicos y revisiones sistemáticas.

OPMER: Herramienta metodológica utilizada para evaluar la calidad de estudios en revisiones sistemáticas y metaanálisis, considerando múltiples dominios.

Dedicatorias

A mi familia, quienes han sido mi mayor certeza en la vida. En los momentos de alegría y en los más difíciles, han estado a mi lado, brindándome apoyo incondicional y recordándome que no importa lo que pase, nunca estaré sola.

A la memoria de mi hermana María del Rosario, cuya ausencia nunca ha significado olvido. Tu recuerdo me ha brindado seguridad y motivación para seguir adelante.

Y en especial a mi madre María del Carmen, quien ha sido mi mayor apoyo, mi ejemplo de perseverancia y el pilar que ha sostenido cada uno de mis logros, éste logro también es suyo.

Reconocimientos

Agradezco infinitamente al Hospital Central, que ha sido mi hogar de aprendizaje desde el inicio de mi carrera, el lugar donde he enfrentado desafíos, adquirido conocimientos y desarrollo la vocación que hoy me define.

A mis maestros y asesores quienes con su guía y exigencia han contribuido a mi formación, transmitiéndome no solo conocimientos, sino también la responsabilidad y ética que conlleva ésta profesión.

A mis compañeros, con quienes he compartido largas jornadas, aprendizajes y momentos que marcarán mi camino.

Antecedentes

La fibrilación auricular (FA) no valvular es un trastorno del ritmo común en adultos mayores y de mediana edad que puede causar eventos vasculares cerebrales (EVC) isquémicos y embolismo sistémico, independientemente de si es paroxística, persistente o permanente y es la arritmia cardíaca sostenida más común con un aumento de 5 veces en el riesgo de EVC isquémico. (1)

Se estima que la FA es responsable de aproximadamente el 15% de todos los EVC en todo el mundo. El uso de anticoagulantes orales reduce el riesgo de éstos eventos, pero aumenta el riesgo de hemorragias importantes y clínicamente relevantes. Éstos medicamentos también requieren un estricto cumplimiento para su eficacia y tienen tasas de fracaso significativas en pacientes de mayor riesgo.(2)

El EVC cardioembólico representa más del 20% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos y se asocia con peores resultados que otros tipos de accidentes cerebrovasculares. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han revolucionado la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con FA; sin embargo, su eficacia en la prevención del accidente cerebrovascular embólico recurrente de origen desconocido sigue siendo incierta.(3)

Las directrices actuales sobre FA recomiendan los ACOD como alternativas a la warfarina en las regiones con altos ingresos. Sin embargo, varios factores, como la diferencia racial y el alto costo de los ACOD, deben de evaluarse antes de las recomendaciones médicas en países de bajos y medianos ingresos de América Latina donde la prevalencia de FA seguirá aumentando debido al envejecimiento de la

población, junto con los factores de riesgo para FA mal controlados (hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes, obesidad y valvulopatía reumática).(4)

También existen disparidades de sexo y raza-etnia en el uso de anticoagulación en pacientes con FA. Es fundamental comprender los factores subyacentes de estas disparidades para desarrollar mejores estrategias de práctica para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con FA. Los adultos hispanos/latinos en los Estados Unidos tienen una alta prevalencia y conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular, pero una baja adherencia a las estrategias secundarias de prevención del EVC, lo que puede influir en los desenlaces independientemente del tratamiento con anticoagulación.(5)

Actualmente se propone, en ausencia de otras alternativas validadas localmente, que los médicos y los pacientes utilicen la puntuación CHA₂DS₂-VAsc para ayudar en la decisión sobre el inicio de la terapia con anticoagulantes orales. Factores de riesgo como el cáncer, la enfermedad renal crónica (ERC), la etnicidad y biomarcadores circulantes (la troponina, los péptidos natriuréticos, la cistatina C, IL-6), también pueden indicar un riesgo residual de EVC entre los pacientes con FA que reciben anticoagulación. En general, la mayoría de las puntuaciones de riesgo disponibles tienen un umbral de 0,6%–1,0% anual de eventos tromboembólicos para que la fibrilación auricular clínica justifique la prescripción de anticoagulantes orales.(6)

El anticoagulante oral warfarina, un antagonista de la vitamina K (AVK), es eficaz para la prevención del EVC isquémico en pacientes con FA, sin embargo, el sangrado asociado con su uso, es una de las cinco principales razones de hospitalización, secundarias a

efectos adversos del fármaco, además, tiene un estrecho índice terapéutico, así como múltiples interacciones farmacológicas y dietéticas, además se estima que sólo el 46% de quienes tienen indicación de tomar warfarina la reciben, y hasta el 40% de ellos no están en el rango terapéutico óptimo de 2.0-3.0 unidades de INR. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) han reemplazado en gran medida a los AVK, principalmente warfarina, para las principales indicaciones de anticoagulación oral, prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso y prevención del EVC cardioembólico en la fibrilación auricular. Si bien los ACOD ofrecen una anticoagulación práctica en dosis fijas en muchos pacientes, pueden aplicarse restricciones o contraindicaciones específicas y no son suficientemente eficaces en pacientes con condiciones de alto riesgo trombótico.(7)

Mientras que la farmacodinamia de los AVK se basa en la inhibición indirecta de la síntesis hepática de enzimas de coagulación dependientes de la vitamina K, en particular los factores (F)II (es decir, protrombina), VII, IX y X, los ACOD se dirigen directamente al sitio activo de cualquiera de los FIIa, trombina (dabigatrán) o factor X activado (FXa; rivaroxabán, apixabán, edoxabán) para inhibir la actividad enzimática procoagulante. Tanto los AVK como los ACOD, a través de diferentes mecanismos, inhiben la formación de trombina y el producto final de la coagulación, la fibrina. Recientemente, los ensayos clínicos controlados de los nuevos anticoagulantes potencialmente más seguros, como los inhibidores del factor XIa, son importantes para optimizar aún más la terapia anticoagulante en una población cada vez más envejecida y frágil en todo el mundo.(8)

Pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia comparativa de las diferentes terapias anticoagulantes orales sobre la reducción de la incidencia de evento vascular cerebral isquémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular?

Justificación

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica y representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EVC isquémicos. La anticoagulación oral y otras terapias antitrombóticas han demostrado ser efectivas en la prevención de eventos embólicos en esta población, sin embargo, la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de las diferentes estrategias antitrombóticas presenta importantes variaciones, tanto en términos de resultados clínicos como en el diseño metodológico de los estudios.

Existen discrepancias en la literatura en cuanto al balance riesgo-beneficio de los distintos agentes antitrombóticos, incluyendo anticoagulantes orales directos (ACOD) y antagonistas de la vitamina K (AVK), así como el papel de las terapias antiagregantes plaquetarias en determinados subgrupos de pacientes. Además, los estudios disponibles exhiben heterogeneidad en la selección de poblaciones, la definición de desenlaces y la duración del seguimiento, lo que limita la extrapolación de los resultados a la práctica clínica.

Adicionalmente, esta revisión sistemática permitirá identificar brechas en el conocimiento y áreas en las que la evidencia es inconsistente o insuficiente, orientando así futuras líneas de investigación hacia la generación de datos más robustos. Asimismo, contribuirá a la estandarización de los criterios de tratamiento y podría influir en la actualización de

guías clínicas y protocolos de manejo de la FA en relación con la prevención de eventos tromboembólicos.

Hipótesis

Existe diferencia en la reducción de la incidencia de evento vascular cerebral isquémico en pacientes con fibrilación auricular en relación con el tipo de terapia anticoagulante oral.

Objetivos

Comparar la eficacia de los diferentes anticoagulantes orales en la incidencia de evento vascular cerebral isquémico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática utilizando diversas fuentes de información bibliográfica. Para la búsqueda de estudios se emplearon metabuscadores de acceso libre, incluyendo CREATIVA, así como bases de datos bibliográficas reconocidas, tales como PubMed, BASE, Ovid, Web of Science y la Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

La selección de estudios se basó en criterios predefinidos. Se incluyeron estudios observacionales y ensayos clínicos controlados aleatorizados que investigaran la relación entre la fibrilación auricular y el EVC. Se consideraron estudios que incluyeran participantes mayores de 18 años y aquellos que analizaran sujetos con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, o que desarrollaran dicho evento durante el seguimiento. Asimismo, se incluyeron estudios que evaluaran individuos con antecedentes de fibrilación auricular o que la desarrollaran durante el período de observación.

Se excluyeron estudios que involucraran pacientes pediátricos, así como aquellos que incluyeran participantes con fibrilación auricular congénita. También se descartaron estudios en los que el EVC fuera consecuencia de un evento físico, como un traumatismo, o de un defecto anatómico comprobado, como la ruptura de un aneurisma. Además, no se consideraron estudios en los que la fibrilación auricular hubiera sido detectada y curada en el pasado o no estuviera presente durante el seguimiento. Finalmente, se excluyeron aquellos estudios en los que el accidente cerebrovascular ocurrió antes de la identificación de la fibrilación auricular.

Los estudios fueron tamizados mediante la plataforma Rayyan y posteriormente recuperados por medio de recursos institucionales, o mediante el uso de Zotero.

La extracción de datos se realizó utilizando el programa R studio y el paquete AIDE.

Análisis estadístico

Resultados

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, BVS, y Web of Science. Se identificaron 921 estudios en PubMed, 616 estudios en BVS y 113 estudios en Web of Science. Se eliminaron 37 estudios duplicados. Se revisaron 1613 estudios por medio de título y abstract excluyendo 1446 por no cumplir uno o más de los criterios de selección previamente establecidos. Se eligieron 167 estudios para recuperación sin lograr recuperar 53 estudios. Se evaluaron 114 estudios por texto completo, de los cuales se excluyeron 19 estudios por presentar población incorrecta, 20 estudios por presentar un diseño incorrecto y 22 estudios por estudiar un desenlace no relacionado con el objetivo de la revisión sistemática. Finalmente se incluyeron 53 estudios en la síntesis cualitativa.

El flujo de selección de los estudios se muestra en la figura 1.

Identificación de estudios por medio de bases de datos y registros

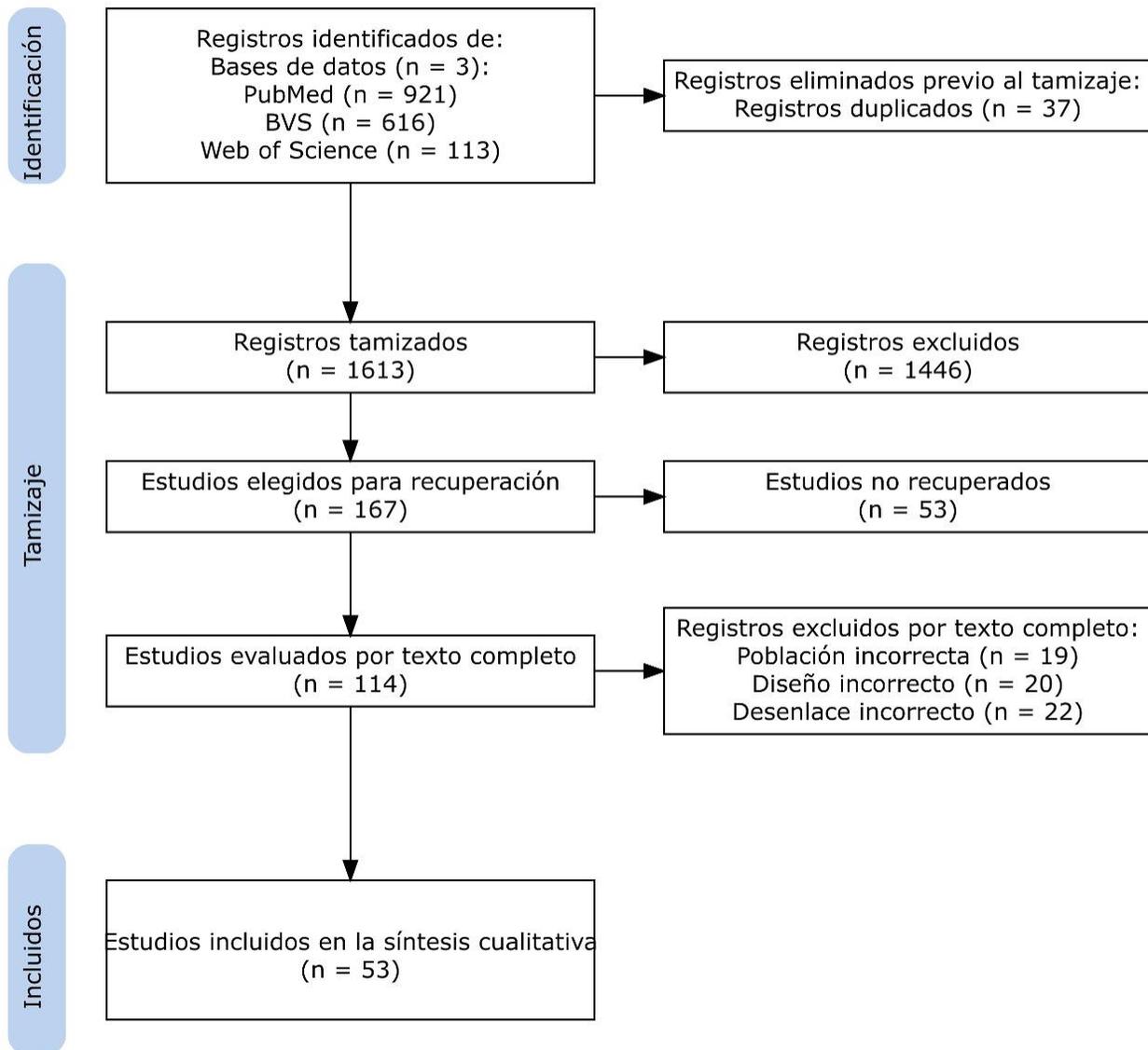


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios

Resultados de las evaluaciones

Las evaluaciones de calidad mostraron un predominio de calidad moderada, ya que 29 de los artículos incluidos se catalogaron con calidad moderada mediante la evaluación GRADE, 4 estudios se catalogaron como calidad baja y 17 estudios con calidad alta.

Respecto a la calidad metodológica, los estudios presentaron en promedio calidad moderada, 15 estudios obtuvieron un valor de 15 puntos por OPMER, 4 estudios obtuvieron un valor de 11 puntos, 8 estudios obtuvieron un valor de 12 puntos, 6 estudios obtuvieron un valor de 13 puntos, 7 estudios obtuvieron un valor de 14 puntos, 4 estudios obtuvieron un valor de 16 puntos, 5 estudios obtuvieron un valor de 17 puntos, 2 estudios obtuvieron un valor de 18 puntos y 2 estudios de 19 puntos.

Los estudios que presentaron calidades bajas, fueron catalogados de tal manera debido a imprecisiones en el desarrollo o ejecución del estudio. El estudio realizado por Yamaguchi en el 2000 se catalogó con calidad baja debido a la interrupción prematura del estudio, el tamaño muestral reducido y la falta de cegamiento en la evaluación de los desenlaces. De la misma manera, el estudio realizado por Ogawa en 2011, pese a ser aleatorizado, el tamaño muestral reducido, así como una duración limitada podría sesgar los resultados del estudio, ya que no se dispuso de suficiente tiempo para obtener resultados de los eventos registrados (9).

El estudio realizado por Palomaki presentó calidad baja debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, a la falta de documentación completa en algunos casos y un posible sesgo en la recopilación de datos. Por otra parte, el estudio realizado por Petersen también contó con un periodo corto de seguimiento y falta de cegamiento, lo que lo podría hacer susceptible a la presencia de sesgos (10,11).

El estudio realizado por Roy en 2012 también fue catalogado con calidad baja, ya que el diseño observacional y la descripción del método de recolección de los datos pudo haber influido en los resultados obtenidos. Y finalmente el estudio realizado por Ueno en el 2008, presentó un tamaño de muestra reducido, destacando la falta de un grupo control con las características adecuadas para realizar inferencias (12,13).

Pese a las diferentes características, los estudios mostraron tamaños de efecto y hallazgos relevantes, por lo que se incluyeron dentro de la revisión sistemática, sin embargo, los hallazgos de tales estudios se interpretaron tomando en cuenta los detalles metodológicos.

El resumen de las evaluaciones se puede observar en las figuras 2 y 3.

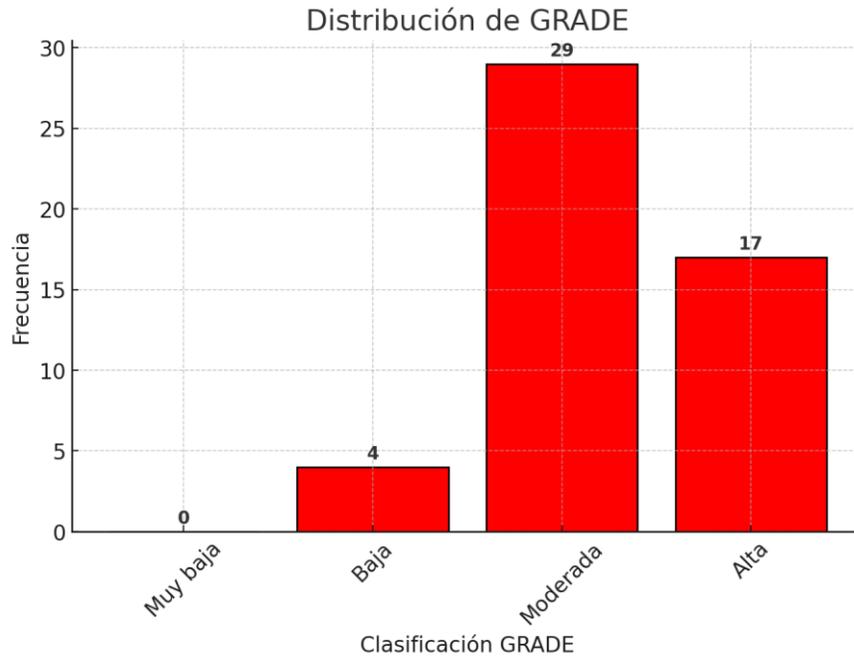


Figura 2 Distribución de las clasificaciones GRADE

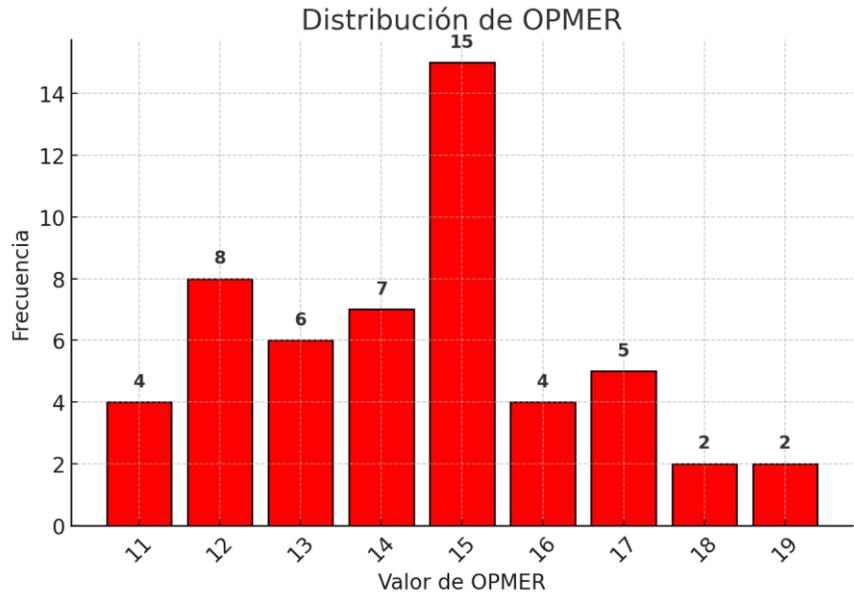


Figura 3 Distribución de los puntajes OPMER

Tabla 1 Tabla de evaluaciones de calidad

Estudio	GRADE	OPMER
Jain et al. (2024) (14)	Moderada	15
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators (1996) (15)	Alta	18
Abdelhafiz y Wheeldon (2004) (16)	Moderada	14
Albers et al. (2005) (17)	Moderada	12
Alexander et al. (2014) (18)	Moderada	15
Bansilal et al. (2015) (19)	Alta	17
Benz et al. (2023) (20)	Alta	16
Mant et al. (2007) (21)	Alta	15
Piccini et al. (2025) (22)	Alta	18
Sharma et al. (2024) (23)	Moderada	14
Veltkamp et al. (2020) (24)	Alta	17
Barnett et al. (2018) (25)	Alta	15
Cappato et al. (2015) (26)	Moderada	13
Chao et al. (2022) (27)	Moderada	15
Chen et al. (2012) (28)	Alta	15
Connolly et al. (2013) (29)	Moderada	12
Datar et al. (2019) (30)	Moderada	14
Eisen et al. (2016) (31)	Alta	15
Ezekowitz et al. (2016) (32)	Alta	16
Fischer et al. (2023) (33)	Alta	17
Fox et al. (2011) (34)	Alta	15
Fukamachi et al. (2022) (35)	Moderada	15
Giugliano et al. (2014) (36)	Alta	17
Giugliano et al. (2016) (37)	Alta	16
Goeldlin et al. (2024) (38)	Moderad	17
Hannon et al. (2011) (39)	Moderada	15
Hart et al. (2011) (40)	Moderada	12
Healey et al. (2019) (41)	Moderada	15
Held et al. (2015) (42)	Moderada	14
Hilkens et al. (2017) (43)	Moderada	12
Hong et al. (2017) (44)	Moderada	15
Kar et al. (2023) (45)	Alta	19
Labovitz et al. (2021) (46)	Moderada	13
Mant et al. (2007) (21)	Alta	16
Mas et al. (2017) (47)	Alta	19
O'Donnell et al. (2006) (48)	Moderada	13
Ogawa et al. (2011) (9)	Baja	11
Oldgren et al. (2022) (49)	Moderada	13

Palomäki et al. (2016) (10)	Baja	11
Patel et al. (2011) (50)	Moderada	13
Perera et al. (2020) (51)	Moderada	12
Petersen et al. (2003) (11)	Baja	11
Rekk et al. (2024) (52)	Moderada	14
Rost et al. (2016) (53)	Moderada	15
Roy et al. (2012) (12)	Baja	14
Steffel et al. (2015) (54)	Moderada	14
Tanahashi et al. (2013) (55)	Moderada	15
Teitelbaum et al. (2008) (56)	Moderada	12
Uchiyama et al. (2014) (57)	Moderada	12
Ueno et al. (2008) (13)	Baja	13
Van Mieghem et al. (2021) (58)	Moderada	15
Vilain et al. (2020) (59)	Moderada	12
Yamaguchi (2000) (60)	Baja	11

Síntesis narrativa

Diversos ensayos clínicos han evaluado la eficacia y seguridad de diferentes estrategias anticoagulantes en la prevención de EVC y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Un ejemplo de esto es el estudio de Patel et al. (2011), el cual mostró que rivaroxabán no fue inferior a warfarina en la prevención de EVC y embolismo sistémico (1.7% vs. 2.2% anual; HR: 0.79, IC 95%: 0.66-0.96; $p < 0.001$). Rivaroxabán redujo significativamente el riesgo de hemorragia intracraneal (0.5% vs. 0.7%; $p = 0.02$) y hemorragia fatal (0.2% vs. 0.5%; $p = 0.003$) en comparación con warfarina, aunque el riesgo de hemorragia mayor fue similar entre ambos grupos (3.6% vs. 3.4%; $p = 0.58$) (50). De igual forma, un subanálisis de Uchiyama et al. (2014) en población japonesa encontró un beneficio clínico neto superior con rivaroxabán y una menor incidencia de EVC o embolismo sistémico (4.97% vs. 6.11% anual con warfarina), aunque sin significación estadística (57).

Otro subanálisis realizado por Tanahashi et al. (2013) en pacientes con antecedentes de EVC o AIT encontró que rivaroxabán redujo la tasa de EVC y embolismo sistémico en prevención secundaria (1.66% vs. 3.25% anual; HR: 0.51, IC 95%: 0.23-1.14) y primaria (0.61% vs. 1.56% anual; HR: 0.39, IC 95%: 0.08-2.02), aunque el tamaño muestral limitó la potencia estadística para algunos desenlaces (55).

El estudio de Albers et al. (2005) comparó ximelagatran con warfarina, encontrando tasas de eventos tromboembólicos de 1.6% y 1.2% anual, respectivamente ($p=0.13$), dentro del margen de no inferioridad. El sangrado mayor fue similar entre ambos grupos, aunque ximelagatran se asoció con menor sangrado total (37% vs. 47% anual; $p<0.001$). Sin embargo, se observó elevación de ALT >3 veces el límite superior normal en el 6.0% de los pacientes con ximelagatran, lo que limitó su viabilidad clínica (17).

En el ensayo de Petersen et al. (2003), ximelagatran 60 mg tuvo una incidencia similar de eventos tromboembólicos que la warfarina. El sangrado mayor fue mínimo y comparable entre grupos, aunque se reportaron elevaciones transitorias de enzimas hepáticas en el 4.3% de los pacientes con ximelagatran (11).

El estudio de Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1996) comparó warfarina a dosis ajustada (INR 2.0-3.0) con warfarina de baja intensidad (INR 1.2-1.5) más aspirina 325 mg/día. La tasa de EVC o embolismo sistémico fue significativamente menor con warfarina a dosis ajustada (1.9% vs. 7.9% anual; $p<0.0001$), con una reducción del riesgo relativo del 74% (IC 95%: 50-87), sin un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor (61).

Así mismo, diferentes estudios evaluaron la prevención de EVC y embolismo sistémico en subgrupos específicos de FA. Tal es el caso del estudio liderado por Fox et al. (2011) analizó el ensayo ROCKET-AF en pacientes con FA y función renal moderada (CrCl 30-49 mL/min). Rivaroxabán mostró una eficacia comparable a warfarina en la prevención de EVC y embolismo sistémico (HR: 0.84; IC 95%: 0.57-1.23; p=0.37). En términos de seguridad, la tasa de hemorragia intracraneal fue menor con rivaroxabán (0.71 vs. 0.88/100 años-paciente), y la hemorragia fatal se redujo significativamente (HR: 0.39; p=0.047), lo que refuerza su perfil favorable en esta población de alto riesgo (34).

Un ensayo clínico multicéntrico en China por Chen y colaboradores en 2012, comparó warfarina en intensidad estándar (INR 2.1-2.5) y baja (INR 1.6-2.0) contra aspirina (200 mg/día). Warfarina, incluso en intensidad reducida, disminuyó significativamente los eventos tromboembólicos en comparación con aspirina (HR: 0.36 y 0.45, respectivamente). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre las dos intensidades de warfarina, lo que sugiere que un INR más bajo podría ser suficiente en la población asiática sin aumentar significativamente el riesgo de hemorragia (28,62).

Un subanálisis del ROCKET-AF evaluó la efectividad de rivaroxabán en pacientes con y sin diabetes mellitus (DM). En ambos grupos, rivaroxabán fue igual de eficaz que warfarina, con tasas similares de hemorragias mayores (HR: 1.00 en pacientes con DM y 1.12 en pacientes sin DM). Sin embargo, los pacientes con DM tuvieron un mayor riesgo de muerte cardiovascular e infarto de miocardio en comparación con los pacientes sin DM (19).

Un estudio de cohorte retrospectivo en Taiwán evaluó anticoagulantes orales directos (ACOD) frente a la ausencia de anticoagulación en adultos mayores con FA. Los ACOD redujeron significativamente la incidencia de EVC isquémico (HR: 0.77) y mortalidad por todas las causas (HR: 0.39) sin un aumento significativo de hemorragia intracraneal. Estos hallazgos refuerzan la seguridad y eficacia de los ACOD en poblaciones de edad avanzada, alineándose con estudios como ELDERCARE-AF (27).

Otro análisis del ENGAGE AF-TIMI 48 mostró que edoxabán en dosis alta y baja redujo la mortalidad cardiovascular en comparación con warfarina, principalmente debido a una menor incidencia de hemorragias fatales. La dosis baja mostró una reducción más significativa en mortalidad por sangrado (HR: 0.37), lo que sugiere que podría ser una opción favorable para pacientes con alto riesgo hemorrágico (37).

Un estudio retrospectivo con propensity score matching comparó la efectividad y seguridad de ACOD frente a warfarina en FA no valvular. Los ACOD redujeron el riesgo de EVC isquémico (HR: 0.88), EVC hemorrágico (HR: 0.65) y embolismo sistémico (HR: 0.53) sin un aumento en sangrado mayor. En términos económicos, el costo total del cuidado médico fue menor con ACOD, a pesar de su mayor costo farmacéutico (30).

Por otro lado, se han realizado estudios respecto a la seguridad y eficacia de la anticoagulación en FA con comorbilidades o procedimientos específicos. Tal es el caso del estudio realizado por Steffel et al. en 2015, el cual consistió de un subanálisis del ENGAGE AF-TIMI 48 mostró que edoxabán a dosis baja (30 mg/día) combinado con amiodarona redujo significativamente el EVC y embolismo sistémico en comparación con

warfarina (HR: 0.60). Además, disminuyó en un 53% el riesgo de hemorragias mayores (54).

En un ensayo clínico realizado por Van Mieghem et al. en 2021, mostró que edoxabán no fue inferior a los AVK en la prevención de eventos tromboembólicos (HR: 1.05), pero aumentó el sangrado mayor (HR: 1.40), especialmente hemorragia gastrointestinal. Sin embargo, mostró menor incidencia de hemorragia intracraneal (HR: 0.72) (58).

Así mismo, el ensayo realizado por Cappato et al. en 2015, comparó rivaroxabán continuo con AVK en FA no valvular sometidos a ablación. Rivaroxabán no presentó eventos tromboembólicos, mientras que en AVK hubo un EVC isquémico y una muerte vascular. Ambos mostraron perfiles de seguridad comparables, con mínima incidencia de sangrado mayor (26).

Respecto al EVC isquémico recurrente y el riesgo hemorrágico en pacientes con FA tratados con anticoagulación, se han desarrollado estudios como el realizado por Ueno et al. (2008), en el cual los investigadores encontraron que la presencia de microhemorragias cerebrales detectadas por resonancia magnética en pacientes con FA tratados con warfarina aumentaba significativamente el riesgo de hemorragia intracerebral (ICH) recurrente, con un impacto mayor en aquellos con INR elevado e hipertensión arterial (13). Por su parte, Teitelbaum et al. (2008) compararon ximelagatran con warfarina en FA no valvular y hallaron tasas similares de EVC cardioembólico, aunque ximelagatran presentó una menor incidencia de EVC de causa incierta sin diferencias en hemorragia intracraneal (56). Benz et al. (2023) realizaron un análisis post hoc agrupado de ensayos clínicos y encontraron que, en pacientes con FA que habían

sufrido un primer EVC isquémico bajo anticoagulación; en sus resultados se pudo observar que la tasa de recurrencia fue del 7.0% al año y del 10.3% a los dos años, con una mortalidad elevada en este grupo (20).

Respecto a la prevención secundaria, Sharma et al. (2024) evaluaron milvexian (inhibidor del FXIa) en pacientes con EVC isquémico reciente, sin demostrar una reducción significativa en la incidencia de EVC, aunque sin un aumento en hemorragias mayores (23). Por su parte, Piccini et al. (2025) analizaron la eficacia y seguridad de asundexian (inhibidor del FXIa en comparación con apixaban, encontrando que asundexian se asoció con una mayor tasa de EVC o embolismo sistémico, lo que llevó a la terminación prematura del estudio, a pesar de haber mostrado una reducción significativa en el sangrado mayor (22).

Respecto a la relación entre la mortalidad, el riesgo de hemorragias y los desenlaces clínicos en pacientes con FA, el estudio realizado por Roy et al. (2012) analizó de forma ambielectiva datos del estudio AFFIRM en pacientes de 70 a 80 años y encontraron que el uso de warfarina se asoció con una reducción significativa de la mortalidad a seis años, aunque sin diferencias significativas en la tasa de hospitalización o hemorragias mayores (12). De manera similar, Mant et al. (2007) evaluaron la eficacia de warfarina en comparación con aspirina en pacientes mayores de 75 años, concluyendo que warfarina reducía el riesgo de EVC en un 52% sin aumentar significativamente las hemorragias extracraneales, lo que sugiere su viabilidad en adultos mayores con adecuado control del INR (21).

El análisis post-hoc del ensayo ROCKET AF realizado por Barnett et al. (2018) evidenció que rivaroxabán tuvo un beneficio clínico neto superior al de warfarina, reduciendo eventos tromboembólicos y hemorragias fatales sin incrementar significativamente el riesgo de hemorragias mayores (25). Por otro lado, Alexander et al. (2014) analizaron datos del ensayo ARISTOTLE y encontraron que el uso concomitante de aspirina no modificaba el beneficio de apixabán sobre warfarina en términos de prevención de EVC y reducción de hemorragias mayores (18).

En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, Giugliano et al. (2016) demostraron que edoxabán, tanto en dosis alta como baja, redujo la mortalidad cardiovascular en comparación con warfarina, principalmente debido a una menor incidencia de hemorragias fatales, con la dosis baja mostrando la mayor reducción en mortalidad por sangrado (36).

Desde otro enfoque orientado al control por INR; el estudio realizado por Hannon et al. (2011) evidenció que los pacientes con FA y accidente cerebrovascular que mantenían un INR terapéutico tenían mayor supervivencia y menor discapacidad a largo plazo (39). Por su parte, Held et al. (2015) analizaron datos del ensayo ARISTOTLE y concluyeron que apixabán redujo el riesgo de hemorragias mayores en comparación con warfarina, lo que en parte explicaría la menor mortalidad observada en dicho ensayo. Sin embargo, tras una hemorragia mayor, no se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto a desenlaces adversos (42).

Respecto al riesgo de hemorragias y complicaciones en pacientes con fibrilación auricular, Abdelhafiz y Wheeldon (2004) realizaron un seguimiento prospectivo en pacientes tratados con warfarina, observando una tasa anual de sangrado mayor del

1.7% y un 16.6% de sangrado menor. Se encontró que la variabilidad en el INR y el uso concomitante de múltiples fármacos fueron factores asociados de forma positiva con la aparición de hemorragias, mientras que la edad avanzada no se asoció con mayor riesgo (16). Connolly et al. (2013) evaluaron betrixabán en comparación con warfarina, encontrando que la dosis de 40 mg tuvo menos eventos hemorrágicos sin comprometer la eficacia anticoagulante, sugiriendo una alternativa potencialmente más segura (29).

Fukamachi et al. (2022) compararon la monoterapia con edoxabán frente a su combinación con clopidogrel en pacientes con FA y enfermedad arterial coronaria estable, demostrando que la monoterapia redujo el riesgo de sangrado clínicamente significativo sin aumentar eventos trombóticos (35). Giugliano et al. (2014), en un análisis post hoc del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, mostraron que edoxabán 60 mg redujo el riesgo de EVC hemorrágico en comparación con warfarina, mientras que la dosis de 30 mg, tuvo menor eficacia en la prevención de EVC isquémico, sin embargo, presentó menor incidencia de hemorragias, sugiriendo utilidad en pacientes con alto riesgo hemorrágico (36).

Eisen et al. (2016) realizaron otro análisis post-hoc del ENGAGE AF-TIMI 48 en pacientes con función renal ≤ 95 mL/min, mostrando que edoxabán redujo significativamente los eventos tromboembólicos y hemorragias mayores en comparación con warfarina, aunque con un ligero aumento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal (31).

Así mismo, también se identificaron estudios que reportaron el impacto de la anticoagulación en las tasas de hospitalización y eventos cardiovasculares en pacientes con fibrilación auricular. Dentro de estos se encuentra el estudio realizado por Vilain et

al. (2020), el cual mediante un análisis post hoc del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, encontraron que edoxabán redujo significativamente las hospitalizaciones totales en comparación con warfarina, con una reducción particularmente notable en hospitalizaciones por EVC hemorrágico y una menor pero significativa reducción en hospitalizaciones por EVC isquémico. Sin embargo, edoxabán se asoció con un mayor riesgo de hospitalización por hemorragia gastrointestinal (59).

Por su parte, Rekk et al. (2024) evaluaron la relación entre adherencia a los ACOD y la recurrencia de eventos isquémicos o hemorrágicos en pacientes con FA post-EVC isquémico. Se observó que los pacientes con recurrencias isquémicas tenían una menor adherencia al tratamiento, mientras que aquellos con eventos hemorrágicos mostraban una adherencia más alta, lo que sugiere una posible relación entre la adherencia y el tipo de desenlace clínico (52).

Por otro lado, Hilkens et al. (2017) realizaron una validación externa de modelos predictivos para estimar el riesgo de hemorragias mayores en pacientes con FA e historia de EVC o AIT tratados con warfarina o dabigatrán. Se encontró que el modelo ORBIT tuvo la mejor calibración y desempeño predictivo moderado, mientras que ATRIA subestimó el riesgo de hemorragias. A pesar del riesgo hemorrágico identificado, la reducción de EVC isquémico con warfarina fue clínicamente significativa en todos los grupos de riesgo (43).

Además, se identificaron diferentes estudios que evaluaron estrategias de prevención en subtipos específicos de EVC isquémico. Perera et al. (2020), en un análisis secundario del ensayo COMPASS, encontraron que la combinación de rivaroxabán 2.5 mg más

aspirina redujo significativamente el riesgo de EVC cardioembólicos y de EVC embólicos de fuente indeterminada en comparación con la aspirina sola. No obstante, no se observaron diferencias significativas en EVC asociados a estenosis carotídea ni en EVC lacunares, aunque en estos últimos hubo una tendencia hacia la reducción. La monoterapia con rivaroxabán 5 mg también mostró una posible reducción en EVC cardioembólicos, aunque sin alcanzar significación estadística (51).

Por su parte, Veltkamp et al. (2020), en un análisis del ensayo NAVIGATE-ESUS, caracterizaron los subtipos de EVC recurrente en pacientes con ESUS y evaluaron la interacción con el tratamiento asignado. Encontraron que el 58% de los EVC recurrentes fueron ESUS, mientras que el 42% fueron no-ESUS, con una distribución predominante de eventos cardioembólicos, ateroscleróticos y lacunares. La prevención secundaria con rivaroxabán no mostró diferencias significativas frente a la aspirina en la reducción del EVC recurrente, aunque hubo una tendencia hacia menor incidencia de eventos cardioembólicos (24).

Finalmente, la búsqueda sistemática también identificó estudios en curso relacionados con el objetivo de la revisión. El registro publicado por Kar y colaboradores iniciado en 2023 planeó evaluar el Watchman FLX frente a ACOD en 3,000 pacientes con seguimiento de hasta 5 años. Se analizará la incidencia acumulada de EVC y embolismo sistémico, buscando determinar si el dispositivo es una alternativa viable en pacientes con alto riesgo de hemorragia (45). Además, el ensayo clínico de Jain et al. (2024) se encuentra en curso y evalúa la eficacia y seguridad de milvexian frente a apixaban en más de 15,500 pacientes con FA. La hipótesis plantea que milvexian podría ser no inferior

a apixaban en la prevención de eventos tromboembólicos y, potencialmente, superior en la reducción del riesgo hemorrágico (14).

Síntesis cuantitativa

El análisis cuantitativo incluyó 36 estudios, con 16 grupos de tratamiento, 261,383 participantes y 46 comparaciones pareadas.

Se realizó un análisis de red de efectos aleatorios para evaluar el efecto de la terapia anticoagulante sobre la incidencia de eventos vasculares cerebrales isquémicos en pacientes con fibrilación atrial no valvular, comparando múltiples intervenciones frente a Placebo.

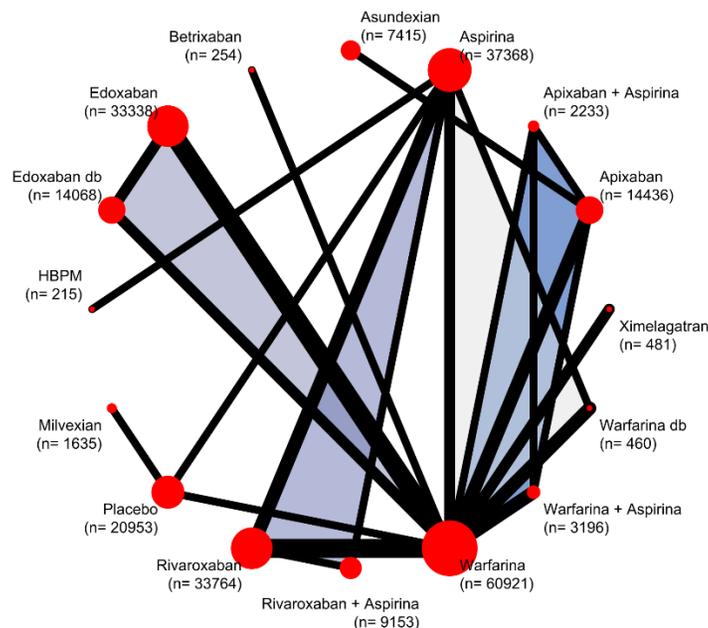


Figura 4 Red de las comparaciones de acuerdo con los brazos de tratamiento incluidos.

El grosor de las líneas indica el número de estudios que comparan los tratamientos. El tamaño del círculo representa el tamaño de la población. db: dosis baja respecto a parámetros de control de INR.

En la comparación de cada tratamiento con placebo, se observaron diferencias significativas en el riesgo de evento vascular cerebral isquémico (EVC) para algunos anticoagulantes. Edoxaban mostró una reducción del riesgo con un Odds Ratio (OR) de 0.4029 (IC 95%: 0.1803–0.9001, $p=0.0267$), al igual que Warfarina (OR 0.4610, IC 95%: 0.2245–0.9466, $p=0.0349$), lo que sugiere su efectividad en la prevención de estos eventos. En cambio, otras intervenciones como Apixaban (OR 0.4809, IC 95%: 0.1794–1.2888, $p=0.1455$), Rivaroxaban (OR 0.5514, IC 95%: 0.2647–1.1487, $p=0.1119$) y Rivaroxaban + Aspirina (OR 0.4095, IC 95%: 0.1485–1.1290, $p=0.0844$) no alcanzaron significación estadística, a pesar de mostrar una tendencia hacia la reducción del riesgo.

Por otro lado, Asundexian presentó un OR de 2.1138 (IC 95%: 0.5450–8.1984, $p=0.2791$), lo que sugiere un posible aumento en el riesgo de EVC en comparación con placebo, aunque sin alcanzar significación estadística. De manera similar, Warfarina + Aspirina (OR 1.1027, IC 95%: 0.4427–2.7466, $p=0.8337$) y Betrixaban (OR 1.1639, IC 95%: 0.0460–29.4198, $p=0.9266$) no mostraron diferencias significativas en comparación con placebo. La heterogeneidad general fue alta ($I^2 = 84.7\%$, IC 95%: 78.4%–89.2%), lo que indica una variabilidad considerable entre los estudios incluidos.

De igual manera, se realizó un análisis de comparaciones individuales, los cuales se presentan en la sección de anexos.

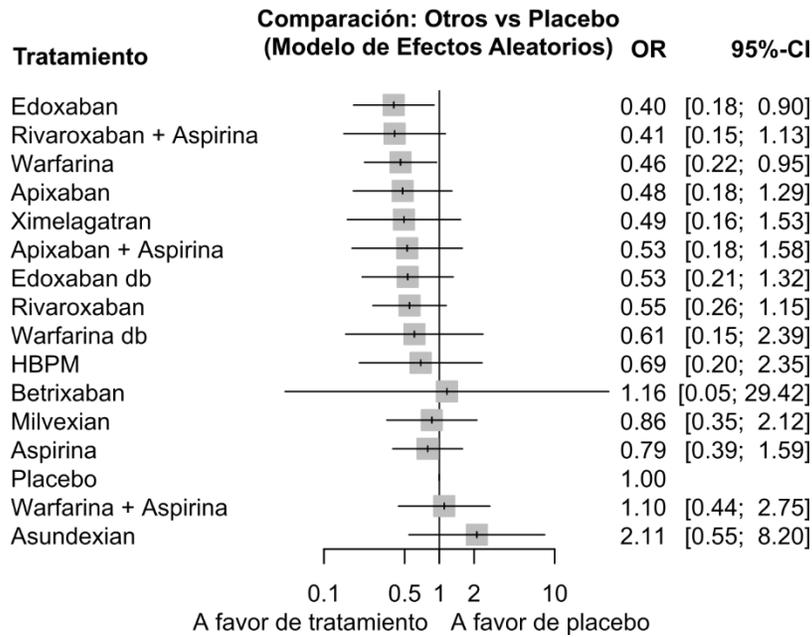


Figura 5 Forest plot de comparación de tratamientos vs placebo

Se evaluó la homogeneidad interna y externa dentro de la red para identificar la presencia de heterogeneidad e inconsistencia en las comparaciones analizadas. La comparación entre Rivaroxaban y Warfarina presentó una heterogeneidad significativa ($Q = 110.82$, $df = 5$, $p < 0.0001$), lo que indica una alta variabilidad en las estimaciones de efecto dentro de esta comparación. Por otro lado, el resto de las comparaciones dentro de cada diseño, incluyendo Warfarina vs Ximelagatran ($Q = 2.67$, $df = 1$, $p = 0.1019$), Apixaban vs Warfarina ($Q = 1.46$, $df = 1$, $p = 0.2273$) y Edoxaban vs Warfarina ($Q = 0.49$, $df = 3$, $p = 0.9220$), no mostraron heterogeneidad estadísticamente significativa, lo que sugiere una mayor estabilidad en los resultados de estos estudios.

El análisis de ranking, basado en los p-scores obtenidos mediante la función netrank, permitió jerarquizar las intervenciones en términos de efectividad para la prevención de eventos vasculares cerebrales isquémicos en pacientes con fibrilación auricular. Edoxaban se posicionó como la opción con mayor probabilidad de ser el tratamiento más

efectivo (P-score = 0.8150), seguido de Rivaroxaban + Aspirina (P-score = 0.7615) y Warfarina (P-score = 0.7242).

En el grupo de tratamientos con efectividad intermedia se encontraron Apixaban (P-score = 0.6749), Ximelagatran (P-score = 0.6473) y Edoxaban db (P-score = 0.6049), mientras que Rivaroxaban, Warfarina dosis baja y HBPM presentaron valores de p-score entre 0.5802 y 0.4650, indicando una efectividad moderada.

Por otro lado, los tratamientos con los valores más bajos en la jerarquía fueron Betrixaban (P-score = 0.3674), Milvexian (P-score = 0.3596) y Aspirina (P-score = 0.3424). Placebo (P-score = 0.2431), Warfarina + Aspirina (P-score = 0.1974) y Asundexian (P-score = 0.0730) ocuparon las posiciones más bajas, sugiriendo una menor efectividad comparativa en la reducción del riesgo de EVC isquémico.

Estos resultados refuerzan la evidencia de que Edoxaban y Rivaroxaban + Aspirina podrían ser las opciones más favorables, mientras que Asundexian y Warfarina + Aspirina se asociaron con los peores desempeños en la prevención de eventos isquémicos. Sin embargo, dado que el ranking no refleja la magnitud del efecto absoluto ni el perfil de seguridad, estos hallazgos deben interpretarse en conjunto con las estimaciones de efecto y la heterogeneidad observada en la red.

Se evaluó la presencia de sesgo de publicación mediante los métodos de Begg y Egger, para detectar asimetría en el diagrama de embudo. El test de correlación de rangos de Begg mostró un valor z de -1.06 con un valor de p de 0.2907, lo que indica que no se identificó evidencia de sesgo de publicación significativo. La estimación del sesgo fue de -108.0000 (SE = 102.2252), lo que sugiere que, aunque hubo cierta variabilidad en los

efectos observados, esta no fue lo suficientemente marcada como para indicar una omisión sistemática de estudios negativos o con tamaños muestrales pequeños.

Por otro lado, el test de regresión de Egger presentó un valor de p de 0.3381, lo que confirma la ausencia de asimetría significativa en la distribución de los estudios incluidos en el metaanálisis. La estimación del sesgo fue de 0.5170 (SE = 0.5337), reforzando la idea de que la dispersión de los efectos observados no se debe a la presencia de sesgo de publicación.

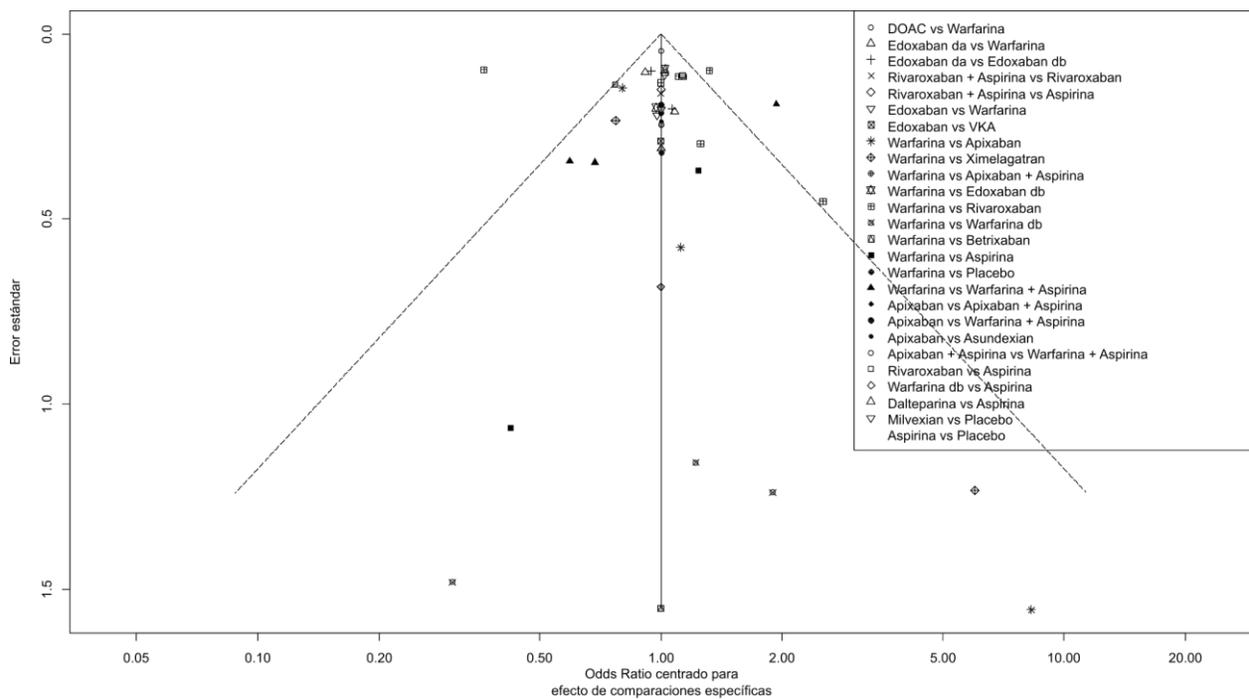


Figura 6 Diagrama de embudo del metaanálisis en red

Discusión

Los hallazgos reflejan la variabilidad en la efectividad y seguridad de los diferentes anticoagulantes en la prevención de EVC y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Mientras que estudios como los de Patel et al. (2011) y Fox et al. (2011) demostraron que rivaroxabán es una alternativa comparable a warfarina con menor riesgo de hemorragia intracraneal, otros estudios, como el de Uchiyama et al. (2014), no lograron demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del EVC. Esta disparidad en los resultados podría explicarse por diferencias en las poblaciones estudiadas, ya que la variabilidad en el metabolismo de los anticoagulantes, la adherencia al tratamiento y el ajuste del INR en los pacientes tratados con warfarina pueden influir en la efectividad observada en cada estudio.

En el caso de ximelagatran, los estudios demostraron tasas similares de eventos tromboembólicos en comparación con warfarina, pero su asociación con elevaciones de enzimas hepáticas limitó su viabilidad clínica y llevó a su retiro del mercado. Este hallazgo resalta la importancia de evaluar no solo la eficacia en la prevención de EVC, sino también el perfil de seguridad a largo plazo de los anticoagulantes. De manera similar, edoxaban mostró eficacia en la prevención de eventos isquémicos, pero su perfil de sangrado mayor, especialmente el riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal subraya la necesidad de individualizar la elección del anticoagulante en función del perfil de riesgo de cada paciente.

Por otro lado, los análisis retrospectivos y estudios observacionales han sugerido un beneficio de los anticoagulantes orales directos (ACOD) sobre la ausencia de

anticoagulación en la reducción del EVC isquémico y la mortalidad, sin un aumento significativo en hemorragias mayores. En particular, el análisis del ENGAGE AF-TIMI 48 demostró que edoxaban en dosis baja redujo la mortalidad cardiovascular principalmente debido a una menor incidencia de hemorragias fatales. Esto resalta la importancia de considerar la dosis óptima del anticoagulante según el perfil de cada paciente, ya que dosis reducidas podrían ofrecer un balance más favorable entre prevención de eventos trombóticos y reducción del riesgo hemorrágico en poblaciones de alto riesgo.

Además, varios estudios han evaluado la seguridad y eficacia de los anticoagulantes en contextos específicos, como la insuficiencia renal y la ablación de fibrilación auricular. En pacientes con enfermedad renal crónica, rivaroxabán mostró un perfil de seguridad favorable con menor riesgo de hemorragia intracraneal y reducción significativa de hemorragia fatal en comparación con warfarina. Sin embargo, otros anticoagulantes pueden requerir ajustes de dosis en este subgrupo, lo que subraya la necesidad de guías más precisas para la selección del tratamiento en estos pacientes.

De igual manera, la relación entre adherencia al tratamiento y desenlaces clínicos es un aspecto importante en la prevención del EVC en pacientes con fibrilación auricular. Los estudios han demostrado que una menor adherencia a los ACOD se asocia con una mayor recurrencia de eventos isquémicos, mientras que una mayor adherencia se ha relacionado con un mayor riesgo de eventos hemorrágicos. Estos hallazgos sugieren que la anticoagulación debe ser monitoreada cuidadosamente y que se deben desarrollar estrategias para mejorar la adherencia en aquellos pacientes con alto riesgo de tromboembolismo.

Los resultados de la síntesis narrativa destacan que no existe una estrategia anticoagulante universalmente superior, sino que la elección del tratamiento debe basarse en un balance individualizado entre eficacia y seguridad. La identificación de subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse más de un determinado anticoagulante sigue siendo un desafío clave en la optimización del tratamiento de la fibrilación auricular.

Los resultados del metaanálisis en red muestran que la efectividad de los diferentes anticoagulantes para la prevención de eventos vasculares cerebrales isquémicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular varía según la intervención evaluada. En comparación con placebo, Edoxaban y Warfarina demostraron una reducción significativa del riesgo de EVC, lo que sugiere su eficacia en la prevención de estos eventos. Otras intervenciones, como Apixaban, Rivaroxaban y Rivaroxaban + Aspirina, no alcanzaron significación estadística, aunque mostraron una tendencia a la reducción del riesgo, mientras que Asundexian y Warfarina + Aspirina presentaron OR superiores a 1, indicando una posible menor efectividad o un mayor riesgo de eventos en comparación con placebo, sin alcanzar significación estadística.

La heterogeneidad entre los estudios sigue siendo un factor clave en la interpretación de los resultados, con un I^2 del 84.7% (IC 95%: 78.4%–89.2%), lo que sugiere una alta variabilidad entre los estudios incluidos. En particular, la comparación entre Rivaroxaban y Warfarina mostró heterogeneidad significativa, lo que indica que los resultados pueden estar influenciados por diferencias en las características de los participantes, la dosificación o el manejo del tratamiento en los estudios individuales. A diferencia de reportes previos, otras comparaciones, como Edoxaban vs Warfarina y Apixaban vs

Warfarina, no mostraron heterogeneidad significativa, lo que sugiere una mayor estabilidad en los efectos estimados dentro de estos subgrupos.

El análisis de ranking posicionó a Edoxaban como la intervención con mayor probabilidad de ser la más efectiva, seguido de Rivaroxaban + Aspirina y Warfarina. En contraste, Asundexian y Warfarina + Aspirina presentaron las posiciones más bajas en la jerarquía de tratamientos, lo que sugiere que podrían ser menos eficaces en la prevención de EVC. Sin embargo, este ranking debe interpretarse con cautela, ya que únicamente muestra el orden de los estimadores sin tomar en cuenta los intervalos de confianza.

En cuanto al sesgo de publicación, los resultados de las pruebas de Begg y Egger no mostraron evidencia de asimetría significativa en el diagrama de embudo, lo que sugiere que los resultados del metaanálisis no están influenciados por la omisión sistemática de estudios con efectos negativos o tamaños muestrales pequeños. No obstante, la alta heterogeneidad observada y la inconsistencia en algunas comparaciones subrayan la necesidad de realizar análisis adicionales que permitan explorar las posibles fuentes de variabilidad en la red.

Los resultados refuerzan la importancia de una selección individualizada del tratamiento anticoagulante, considerando tanto su eficacia en la reducción del riesgo de EVC como su perfil de seguridad en poblaciones específicas.

Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación

La síntesis de la evidencia mostró varias limitaciones, ya que inicialmente se identificó un predominio de estudios realizados de manera retrospectiva o análisis secundarios a partir de grupos de estudio. Debido a esto, la calidad de los estudios fue clasificada inicialmente como moderada, ya que los resultados podrían verse sesgados por el manejo de las variables. Además, la heterogeneidad encontrada sugiere la presencia de variabilidad entre los estudios incluidos, posiblemente por la diferencia entre las poblaciones analizadas, los criterios de selección, así como los tipos de tratamiento (Dosificaciones).

Si bien, no se identificó sesgo de publicación, la posibilidad de que existan estudios con resultados negativos que no hayan sido publicados no puede descartarse por completo.

Futuras investigaciones deberían centrarse en identificar los factores que influyen en la efectividad diferencial de los anticoagulantes, particularmente en poblaciones de alto riesgo, como adultos mayores, pacientes con insuficiencia renal o aquellos con antecedentes de hemorragia. Asimismo, sería relevante realizar estudios con diseños más homogéneos en cuanto a definición de desenlaces y duración del seguimiento, para mejorar la comparabilidad de los resultados.

Conclusiones

La selección de los anticoagulantes debe ser individualizada de acuerdo con las características del paciente.

El anticoagulante Edoxaban presentó mejores resultados en cuanto a ocurrencia de eventos vasculares cerebrales en comparación con los otros anticoagulantes seguido de la Warfarina.

El uso de rivaroxabán con aspirina presentó mejores resultados en comparación con la Warfarina respecto al estimador, sin embargo, los intervalos de confianza cruzaron la línea de no efecto.

Bibliografía

1. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol*. 2021 Aug;41(4):348–64.
2. Escudero-Martínez I, Morales-Caba L, Segura T. Atrial fibrillation and stroke: A review and new insights. *Trends Cardiovasc Med*. 2023 Jan;33(1):23–9.
3. Kato Y, Tsutsui K, Nakano S, Hayashi T, Suda S. Cardioembolic Stroke: Past Advancements, Current Challenges, and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2024 May 26;25(11):5777.
4. Su Z, Zhang H, He W, Ma J, Zeng J, Jiang X. Meta-analysis of the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with warfarin in Latin American patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(18):e19542.
5. Sur NB, Wang K, Di Tullio MR, Gutierrez CM, Dong C, Koch S, et al. Disparities and Temporal Trends in the Use of Anticoagulation in Patients With Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2019 Jun;50(6):1452–9.
6. Le Goff L, Demuth S, Fickl A, Muresan L. Ischemic stroke risk factors not included in the CHADS-VASC score in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Aug;81(8):712–9.
7. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28;359:j5058.
8. Franco-Moreno A, Muñoz-Rivas N, Torres-Macho J, Bustamante-Fermosel A, Ancos-Aracil CL, Madroñal-Cerezo E. Systematic review of clinical trials on antithrombotic therapy with factor XI inhibitors. *Rev Clin Esp*. 2024 Mar;224(3):167–77.
9. Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. -The ARISTOTLE-J study-. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2011;75(8):1852–9.
10. Palomäki A, Mustonen P, Hartikainen JE, Nuotio I, Kiviniemi T, Ylitalo A, et al. Underuse of anticoagulation in stroke patients with atrial fibrillation--the FibStroke Study. *Eur J Neurol*. 2016;23(1):133–9.
11. Petersen P, Grind M, Adler J. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1445–51.
12. Roy B, Desai RV, Mujib M, Epstein AE, Zhang Y, Guichard J, et al. Effect of warfarin on outcomes in septuagenarian patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;109(3):370–7.

13. Ueno H, Naka H, Ohshita T, Kondo K, Nomura E, Ohtsuki T, et al. Association between Cerebral Microbleeds on T2*-Weighted MR Images and Recurrent Hemorrhagic Stroke in Patients Treated with Warfarin following Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol*. 2008 Sep;29(8):1483–6.
14. Jain SS, Mahaffey KW, Pieper KS, Shimizu W, Potpara T, Ruff CT, et al. Milvexian vs apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: The LIBREXIA atrial fibrillation trial rationale and design. *Am Heart J*. 2024 Nov;277:145–58.
15. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *The Lancet*. 1996 Sep;348(9028):633–8.
16. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Ther*. 2004;26(9):1470–8.
17. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(6):690–8.
18. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, Alings M, Atar D, Aylward P, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014 Jan 2;35(4):224–32.
19. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J*. 2015 Oct;170(4):675-682.e8.
20. Benz AP, Hohnloser SH, Eikelboom JW, Carnicelli AP, Giugliano RP, Granger CB, et al. Outcomes of patients with atrial fibrillation and ischemic stroke while on oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2023;44(20):1807–14.
21. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial.
22. Piccini JP, Patel MR, Steffel J, Ferdinand K, Van Gelder IC, Russo AM, et al. Asundexian versus Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2025 Jan 2;392(1):23–32.
23. Sharma M, Molina CA, Toyoda K, Bereczki D, Bangdiwala SI, Kasner SE, et al. Safety and efficacy of factor XIa inhibition with milvexian for secondary stroke prevention (AXIOMATIC-SSP): a phase 2, international, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Lancet Neurol*. 2024 Jan;23(1):46–59.

24. Veltkamp R, Pearce LA, Korompoki E, Sharma M, Kasner SE, Toni D, et al. Characteristics of Recurrent Ischemic Stroke After Embolic Stroke of Undetermined Source: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020 Oct 1;77(10):1233.
25. Barnett AS, Cyr DD, Goodman SG, Levitan BS, Yuan Z, Hankey GJ, et al. Net clinical benefit of rivaroxaban compared with warfarin in atrial fibrillation: Results from ROCKET AF. *Int J Cardiol.* 2018;257:78–83.
26. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015 Jul 21;36(28):1805–11.
27. Chao TF, Chan YH, Chiang CE, Tuan TC, Liao JN, Chen TJ, et al. Stroke prevention with direct oral anticoagulants in high-risk elderly atrial fibrillation patients at increased bleeding risk. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes.* 2022 Oct 26;8(7):730–8.
28. Chen K ping, Huang C xin, Huang D jia, Cao K jiang, Ma C sheng, Wang F zheng, et al. Anticoagulation therapy in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation: a prospective, multi-center, randomized, controlled study. *Chin Med J (Engl).* 2012 Dec;125(24):4355–60.
29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
30. Datar M, Crivera C, Rozjabek H, Abbass IM, Xu Y, Pasquale MK, et al. Comparison of real-world outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulant agents or warfarin. *Am J Health Syst Pharm.* 2019 Feb 9;76(5):275–85.
31. Eisen A, Giugliano RP, Ruff CT, Nordio F, Gogia HS, Awasty VR, et al. Edoxaban vs warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the US Food and Drug Administration approval population: An analysis from the Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) trial. *Am Heart J.* 2016;172:144–51.
32. Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, Brueckmann M, Kent AP, et al. Long-term evaluation of dabigatran 150 vs. 110 mg twice a day in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2016 Jul;18(7):973–8.
33. Fischer U, Koga M, Strbian D, Branca M, Abend S, Trelle S, et al. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2023 Jun 29;388(26):2411–21.
34. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment.

35. Fukamachi D, Okumura Y, Matsumoto N, Tachibana E, Oiwa K, Ichikawa M, et al. Edoxaban Monotherapy in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients with Coronary Artery Disease. *J Intervent Cardiol.* 2022;2022:5905022.
36. Giugliano RP, Ruff CT, Rost NS, Silverman S, Wiviott SD, Lowe C, et al. Cerebrovascular Events in 21 105 Patients With Atrial Fibrillation Randomized to Edoxaban Versus Warfarin: Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke.* 2014 Aug;45(8):2372–8.
37. Giugliano RP, Ruff CT, Wiviott SD, Nordio F, Murphy SA, Kappelhof JAN, et al. Mortality in Patients with Atrial Fibrillation Randomized to Edoxaban or Warfarin: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Am J Med.* 2016 Aug;129(8):850-857.e2.
38. Goeldlin MB, Hakim A, Branca M, Abend S, Kneihsl M, Valenzuela Pinilla W, et al. Early vs Late Anticoagulation in Minor, Moderate, and Major Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Post Hoc Analysis of the ELAN Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2024 Jul 1;81(7):693.
39. Hannon N, Callaly E, Moore A, Ní Chróinín D, Sheehan Ó, Marnane M, et al. Improved Late Survival and Disability After Stroke With Therapeutic Anticoagulation for Atrial Fibrillation: A Population Study. *Stroke.* 2011 Sep;42(9):2503–8.
40. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in Atrial Fibrillation Patients with Moderate Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Nov;6(11):2599–604.
41. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE, et al. Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019 Jul 1;76(7):764.
42. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2015;36(20):1264–72.
43. Hilkens NA, Algra A, Greving JP. Predicting Major Bleeding in Ischemic Stroke Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2017 Nov;48(11):3142–4.
44. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, et al. Rivaroxaban vs Warfarin Sodium in the Ultra-Early Period After Atrial Fibrillation–Related Mild Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017 Oct 1;74(10):1206.
45. Kar S, Doshi SK, Alkhouli M, Camm AJ, Coylewright M, Gibson MC, et al. Rationale and design of a randomized study comparing the Watchman FLX device to DOACs in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2023 Oct;264:123–32.

46. Labovitz AJ, Rose DZ, Fradley MG, Meriwether JN, Renati S, Martin R, et al. Early Apixaban Use Following Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results of the AREST Trial. *Stroke*. 2021;52(4):1164–71.
47. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1011–21.
48. O'Donnell MJ, Berge E, Sandset PM. Are There Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation That Benefit From Low Molecular Weight Heparin? *Stroke*. 2006 Feb;37(2):452–5.
49. Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, Wester P, Bertilsson M, Norrving B, et al. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14):1056–66.
50. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
51. Perera KS, Ng KKH, Nayar S, Catanese L, Dyal L, Sharma M, et al. Association Between Low-Dose Rivaroxaban With or Without Aspirin and Ischemic Stroke Subtypes: A Secondary Analysis of the COMPASS Trial. *JAMA Neurol*. 2020 Jan 1;77(1):43.
52. Rekk K, Arnet I, Dietrich F, Polymeris AA, Lyrer PA, Engelter ST, et al. Relationship between electronically monitored adherence to direct oral anticoagulants and ischemic or hemorrhagic events after an initial ischemic stroke—A case control study. Romiti GF, editor. *PLOS ONE*. 2024 Apr 25;19(4):e0301421.
53. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, et al. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke*. 2016 Aug;47(8):2075–82.
54. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Atar D, Heidbuchel H, et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2015 Sep 1;36(33):2239–45.
55. Tanahashi N, Hori M, Matsumoto M, Momomura S ichi, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation for the Secondary Prevention of Stroke: A Subgroup Analysis of J-ROCKET AF. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Nov;22(8):1317–25.

56. Teitelbaum JS, Von Kummer R, Gjesdal K, Kristinsson A, Gahn G, Albers GW. Effect of Ximelagatran and Warfarin on Stroke Subtypes in Atrial Fibrillation. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2008 May;35(2):160–5.
57. Uchiyama S, Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S ichi, Goto S, et al. Net Clinical Benefit of Rivaroxaban versus Warfarin in Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Subgroup Analysis of J-ROCKET AF. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 May;23(5):1142–7.
58. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, Möllmann H, Mehran R, López-Otero D, et al. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2150–60.
59. Vilain K, Li H, Kwong WJ, Antman EM, Ruff CT, Braunwald E, et al. Cardiovascular- and Bleeding-Related Hospitalization Rates With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation Based on Results of the ENGAGE AF–TIMI 48 Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Nov;13(11):e006511.
60. Yamaguchi T. Optimal Intensity of Warfarin Therapy for Secondary Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Multicenter, Prospective, Randomized Trial. *Stroke*. 2000 Apr;31(4):817–21.
61. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl*. 1996;348(9028):633–8.
62. Chen Z, Sandercock P, Pan H, Counsell C, Collins R, Liu L, et al. Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke: A Combined Analysis of 40 000 Randomized Patients From the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke*. 2000 Jun;31(6):1240–9.

Anexo 3. Estrategia de búsqueda

("Atrial fibrillation"[Mesh] OR "Atrial fibrillation"[tiab] OR "Atrial Fibrillations"[tiab] OR "Fibrillation, Atrial"[tiab] OR "Fibrillations, Atrial"[tiab] OR "Auricular Fibrillation"[tiab] OR "Auricular Fibrillations"[tiab] OR "Fibrillation, Auricular"[tiab] OR "Fibrillations, Auricular"[tiab] OR "Persistent Atrial Fibrillation"[tiab] OR "Atrial Fibrillation, Persistent"[tiab] OR "Atrial Fibrillations, Persistent"[tiab] OR "Fibrillation, Persistent Atrial"[tiab] OR "Fibrillations, Persistent Atrial"[tiab] OR "Persistent Atrial Fibrillations"[tiab] OR "Familial Atrial Fibrillation"[tiab] OR "Atrial Fibrillation, Familial"[tiab] OR "Atrial Fibrillations, Familial"[tiab] OR "Familial Atrial Fibrillations"[tiab] OR "Fibrillation, Familial Atrial"[tiab] OR "Fibrillation, Familial Atrial"[tiab] OR "Paroxysmal Atrial Fibrillation"[tiab] OR "Atrial Fibrillation, Paroxysmal"[tiab] OR "Atrial Fibrillation, Paroxysmal"[tiab] OR "Fibrillation, Paroxysmal Atrial"[tiab] OR "Fibrillation, Paroxysmal Atrial"[tiab] OR "Paroxysmal Atrial Fibrillations"[tiab]) AND ("Ischemic stroke"[Mesh] OR "Ischemic stroke"[tiab] OR "Ischemic Strokes"[tiab] OR "Stroke, Ischemic"[tiab] OR "Ischaemic Stroke"[tiab] OR "Ischaemic Strokes"[tiab] OR "Stroke, Ischaemic"[tiab] OR "Acute Ischemic Stroke"[tiab] OR "Acute Ischemic Strokes"[tiab] OR "Ischemic Stroke, Acute"[tiab] OR "Stroke, Acute Ischemic"[tiab] OR "Cryptogenic Ischemic Stroke"[tiab] OR "Cryptogenic Ischemic Strokes"[tiab] OR "Ischemic Stroke, Cryptogenic"[tiab] OR "Stroke, Cryptogenic Ischemic"[tiab] OR "Cryptogenic Embolism Stroke"[tiab] OR "Cryptogenic Embolism Strokes"[tiab] OR "Embolism Stroke, Cryptogenic"[tiab] OR "Stroke, Cryptogenic Embolism"[tiab] OR "Cryptogenic Stroke"[tiab] OR "Cryptogenic Strokes"[tiab] OR "Stroke, Cryptogenic"[tiab] OR "Wake-up Stroke"[tiab] OR "Stroke, Wake-up"[tiab] OR "Wake up Stroke"[tiab] OR "Wake-up Strokes"[tiab]) AND ("Anticoagulants"[Mesh] OR "Anticoagulants"[tiab] OR "Anticoagulant Drug"[tiab] OR "Drug, Anticoagulant"[tiab] OR "Anticoagulant Agent"[tiab] OR "Agent, Anticoagulant"[tiab] OR "Anticoagulation Agents"[tiab] OR "Agents, Anticoagulation"[tiab] OR "Anticoagulant Drugs"[tiab] OR "Drugs, Anticoagulant"[tiab] OR "Anticoagulant Agents"[tiab] OR "Agents, Anticoagulant"[tiab] OR "Anticoagulant"[tiab] OR "Indirect

Thrombin Inhibitors"[tiab] OR "Inhibitors, Indirect Thrombin"[tiab] OR "Thrombin Inhibitors, Indirect"[tiab])

Bvs

("Fibrilación auricular" OR "Fibrilación Auricular" OR "Fibrilación Auricular Paroxística" OR "Fibrilación Auricular Persistente") AND ("Accidente cerebrovascular isquémico" OR "Accidente Cerebrovascular Criptogénico" OR "Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo" OR "Accidente Cerebrovascular Isquémico Criptogénico" OR "Accidente Cerebrovascular al Despertar" OR "Accidente Cerebrovascular de Embolia Criptogénica") AND ("Anticoagulantes" OR "Agente Anticoagulante" OR "Agentes Anticoagulantes" OR "Agentes de Anticoagulación" OR "Anticoagulante" OR "Fármaco Anticoagulante" OR "Inhibidores Indirectos de la Trombina")