

■ ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínicas de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y fibrilación auricular internados en hospital de referencia durante el periodo 2021 a 2022

Clinical characteristics of patients with ischemic stroke and atrial fibrillation admitted to a reference hospital during the period 2021 to 2022

María Eduarda Frutos Zenteno¹ , Amy Fabiola Alvarenga Tanii¹ ,
Sandra Manuela Cáceres Santacruz¹ , Marlene Elizabeth Caballero Torres¹ ,
Cinthia Carolina Ocampos Mamani¹ , Luz María Solís Cantero¹ ,
Juan José Zaputovich Filippi¹ 

¹Universidad Nacional de Itapúa, Facultad de Medicina, Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay.

Editor responsable: Raúl Real Delor. Sociedad Paraguaya de Medicina Interna. 

Revisores:

Johao Emanuel Escobar Hernández. Mobile Infirmery Medical Center. Alabama, Estados Unidos. 

Gabriel Nicolás Paredes. Instituto Nacional de Cardiología, Paraguay. 

RESUMEN

Introducción: se ha demostrado que uno de cada tres accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos es consecuencia de una fibrilación auricular (FA) no conocida y, por ende, no tratada. Por eso es de vital importancia el diagnóstico y tratamiento oportuno de la FA, ya que el ACV isquémico es un motivo frecuente de ingreso hospitalario.

Objetivos: determinar las características clínicas de pacientes con ACV isquémico y FA internados en el Hospital XX, durante los años 2021 y 2022.

Metodología: se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal,

Artículo recibido: 1 febrero 2024 **Artículo aceptado:** 18 mayo 2024

Autor correspondiente:

Dra. Amy Fabiola Alvarenga Tanii

Correo electrónico: amyalvartanii@gmail.com

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

retrospectivo. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de edad, con FA y ACV isquémico confirmados por electrocardiograma y tomografía. Las variables se obtuvieron de los expedientes clínicos. La investigación fue aprobada por el comité de ética de la Universidad Nacional de Itapúa.

Resultados: se estudiaron 113 pacientes. La edad media fue 69 ± 10 años, el 54,87% (62) fueron varones. Entre los factores de riesgo, 96,46% eran conocidos con hipertensión arterial y 61,06% con diabetes mellitus. En 24 (21%) pacientes se realizó ecocardiograma y 14 tenían dilatación auricular, con una media de 44 ± 8 mm, y 11 de éstos tenían estenosis mitral. La media de frecuencia cardiaca era 92 ± 18 latidos/min. El ictus isquémico se presentó como debut en 52,21% y de éstos solo 7,08% se conocían portadores de FA. Entre los portadores conocidos de FA 7,08% recibían anticoagulación con acenocumarol. No se encontraron pacientes en tratamiento con otros anticoagulantes.

Conclusión: el 22,12% de los pacientes con ACV isquémico estaban diagnosticados con FA. Aproximadamente, un tercio de los pacientes con FA bajo el régimen de anticoagulación no alcanzaron rangos terapéuticos ni una frecuencia cardiaca controlada.

Palabras claves: accidente cerebrovascular isquémico, fibrilación atrial, anticoagulantes, estenosis de la válvula mitral

ABSTRACT

Introduction: It has been shown that one in three ischemic cerebrovascular accidents (CVA) is a consequence of unknown and, therefore, untreated atrial fibrillation (AF). That is why timely diagnosis and treatment of AF is of vital importance since ischemic stroke is a frequent reason for hospital admission.

Objectives: To determine the clinical characteristics of patients with ischemic stroke and AF hospitalized at Hospital XX, during 2021 and 2022.

Methodology: An observational, descriptive, cross-sectional, retrospective study was carried out. Male and female adult patients, with AF and ischemic stroke confirmed by electrocardiogram and tomography were included. The variables were obtained from the clinical records. The research study was approved by the ethics committee of the National University of Itapúa.

Results: One hundred thirteen patients were studied. The mean age was 69 ± 10 years, and 54.87% (62) were men. Among the risk factors, 96.46% were known to have arterial hypertension, and 61.06% were known to have diabetes mellitus. An echocardiogram was performed in 24 (21%) patients, 14 had atrial dilation, with a mean of 44 ± 8 mm, and 11 of these had mitral stenosis. The mean heart rate was 92 ± 18 beats/min. Ischemic stroke occurred as a debut in 52.21% and of these, only 7.08% were known to have AF. Among known AF carriers, 7.08% received anticoagulation with acenocoumarol. No patients were found being treated with other anticoagulants.

Conclusion: AF was diagnosed in 22.12% of patients with ischemic stroke. Approximately one-third of AF patients on anticoagulation regimens did not achieve therapeutic ranges or a controlled heart rate.

Keywords: ischemic stroke, atrial fibrillation, anticoagulants, mitral valve stenosis

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) consiste en una taquiarritmia por disparo rápido e irregular de ondas fibrilatorias que varían en tamaño y amplitud desde focos atriales simultáneos, o por reentrada mediante vías internodales a una frecuencia de 350 a 600 por minuto, asociado a una respuesta ventricular irregular ⁽¹⁾. La FA se asocia con múltiples factores de riesgo: edad avanzada, sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo, factores sociales como bajos ingresos y educación; cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad), afecciones no cardíacas (enfermedades tiroideas, apnea obstructiva del sueño, sepsis), biomarcadores (p. ej., electrocardiográficos, de imagen, circulantes como el péptido natriurético) y marcadores genéticos (historia familiar) ^(2,3).

La incidencia de la FA en la población aumenta de forma indiscutible al aumentar la edad. Además de ser la arritmia más común en la práctica clínica es un importante factor de riesgo para accidente cerebrovascular (ACV) isquémico ⁽²⁾. Incluso existe evidencia sólida de que los pacientes con ACV embólico de origen indeterminado pueden requerir monitorización a largo plazo para detectar FA silenciosa o paroxística ⁽⁴⁾.

Entre las causas estructurales de la FA se encuentra como principal motivo la dilatación auricular, que es una de las fuentes potenciales más comunes de tromboembolismo por ACV embólico de fuente indeterminada. La misma puede ser evaluada mediante un estudio ecocardiográfico ^(5,6). La estenosis mitral es una enfermedad adquirida que conduce a una sobrecarga de presión auricular y una remodelación anatómica y eléctrica significativa posterior de la aurícula izquierda, lo que promueve la aparición de FA. Es además la afectación valvular más frecuente en ocasionar FA, que se debe principalmente a la fiebre reumática en países en vías de desarrollo ^(7,8,9,10).

Las estadísticas señalan que, por cada cien pacientes con FA, cinco desarrollarán anualmente un ACV isquémico y tendrán un nivel de incidencia entre dos a siete veces más que la población general. Se ha demostrado que los ACV isquémicos en el curso de la FA son generalmente más extensos causando mayor estadía hospitalaria, letalidad, recurrencia y secuelas ⁽¹¹⁾.

En la actualidad existen varios medicamentos utilizados para prevenir ACV isquémicos en pacientes con FA. En la prevención primaria la disminución del riesgo cardiovascular absoluto es fundamental para disminuir la incidencia de la FA. Si bien no se dispone aún de medicamentos que eviten directamente la remodelación auricular, en hipertensos con aumento de la masa ventricular izquierda se debería observar un beneficio luego de un tratamiento agresivo que incluya inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la

angiotensina 2, asociados a betabloqueantes y espironolactona. Los betabloqueantes están asociados a una disminución significativa de la incidencia de FA. El tiempo es crítico y en algunos casos un apropiado control de la presión arterial basta para disminuir los episodios de FA tanto en duración como en frecuencia. En otros casos, se deberá considerar el uso de antiarrítmicos esencialmente para reducir la frecuencia, duración y severidad de los episodios de FA, permitiendo mejorar la calidad de vida ⁽¹²⁾.

Parte del manejo de la FA incluye una estrategia antitrombótica para la prevención de ACV. A pesar de que el uso de anticoagulantes orales reduce la incidencia de ACV en 60% de los pacientes con FA, menos de la mitad de estos los reciben, por lo que la anticoagulación se considera predictor clínico dependiente de riesgo de ACV en pacientes con FA ^(13,14). Los anticoagulantes orales clásicos (warfarina, acenocumarol) tienen algunas limitaciones, se requieren controles periódicos para mantener el «international normalized ratio» (INR) dentro del rango terapéutico, algo que solo se consigue en 60-70%. La falta de adherencia al tratamiento y las interacciones con fármacos y alimentos provocan que los usuarios se encuentren con frecuencia en niveles infraterapéuticos y, por tanto, con mayor riesgo de ACV isquémico. Asimismo, no están exentos de complicaciones, principalmente en forma de hemorragias de distintas localizaciones, lo que en ocasiones cuestiona su prescripción ^(15,16). Actualmente la opción preferida por las directrices sobre FA a nivel mundial son los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K: los inhibidores directos del factor Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán) así como al inhibidor directo de la trombina (dabigatrán). Tienen una relación eficacia/seguridad mejorada y un efecto anticoagulante predecible sin necesidad de una monitorización rutinaria de la coagulación ⁽¹⁷⁾. En un metaanálisis realizado que compara la eficacia de ambos se observó que los anticoagulantes orales directos se asociaron a una menor tasa de hemorragia intracraneal, probablemente el evento adverso más temido de la anticoagulación oral crónica. La tasa de ictus o embolia sistémica reportada en este trabajo fue similar en ambos grupos. No obstante, es preciso recordar que en los ensayos clínicos fundamentales, esta tasa fue menor con dabigatrán y apixabán. Finalmente, la tasa de infarto de miocardio de los pacientes bajo tratamiento con dabigatrán y rivaroxabán fue similar a la de los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K ⁽¹⁸⁾. Los anticoagulantes orales directos están aprobados para la prevención del ACV en la FA "no valvular", es decir, FA en ausencia de una prótesis valvular cardíaca mecánica o a una estenosis mitral de moderada a grave (generalmente de origen reumático). El estudio RE-ALIGN comparo warfarina vs dabigatrán en pacientes con prótesis mecánicas, donde el uso de dabigatrán se asoció con mayores tasas de complicaciones tromboembólicas y de sangrado, en comparación con warfarina, no demostrando beneficio y sí un mayor riesgo ⁽¹⁹⁾. Además, en pacientes con FA valvular no se recomienda el uso del puntaje de CHA₂DS₂-VASc pues no aplica para este tipo de pacientes y el resultado del puntaje no modificaría la conducta. Estos pacientes simplemente se deben anticoagular, y únicamente con warfarina. Por último, se recomienda elegir el medicamento de acuerdo con la evaluación del riesgo de tromboembolismo, y no depende del patrón de FA (ya sea paroxístico, persistente o permanente): se debe individualizar el caso, escoger la terapia con mayor beneficio clínico neto y por supuesto teniendo en cuenta también las preferencias del paciente ⁽²⁰⁾.

Los objetivos fueron determinar las características clínicas de pacientes con ACV isquémico y FA internados en el Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay), durante el periodo 2021 - 2022. Además, identificar las variables demográficas (edad, sexo, procedencia) y clínicas (comorbilidades), y describir los resultados de los estudios complementarios (electrocardiograma, ecocardiograma) realizados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño metodológico y población de estudio: se utilizó un diseño observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo. La muestra se constituyó con pacientes internados con ACV isquémico y FA en el Hospital Nacional, durante el periodo de febrero 2021 a agosto 2022 que cumplieron con los siguientes criterios: ACV isquémico confirmado por tomografía simple de cráneo y FA confirmada por electrocardiograma. Fueron excluidos los pacientes con ACV hemorrágico y los portadores de patologías protrombótica. El muestreo fue no probabilístico de tipo intencional.

Instrumentos y variables: los datos se extrajeron de los expedientes médicos. Se midieron variables demográficas (edad, sexo, procedencia), clínicas (comorbilidades), los resultados de los electrocardiogramas y ecocardiografías disponibles en los expedientes clínicos.

Gestión de datos: las variables fueron sometidas a estadística descriptiva con el programa Epi Info 7™. Las variables cuantitativas se describen con las medidas de tendencia central y de dispersión, mientras que las cualitativas en frecuencias y porcentajes

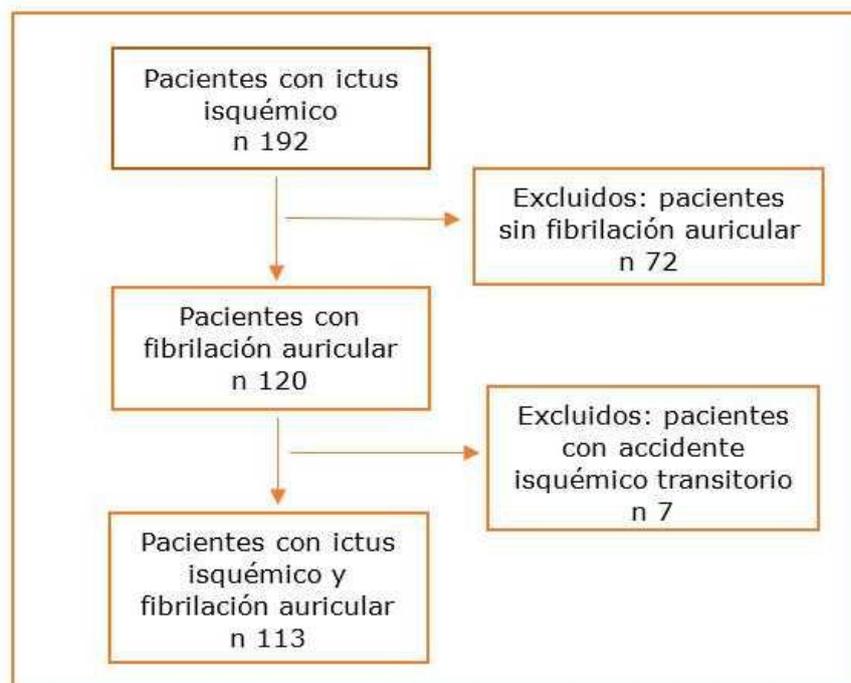
Tamaño de muestra: se utilizó el programa Epi Dat 3.1™. Se esperó que uno de cada tres ACV isquémicos se deba a FA. Para 150 casos de ACV isquémicos en el periodo de estudio, precisión 5%, IC 95%, la muestra mínima a incluir fue de 103 pacientes.

Consideraciones éticas: se respetaron los principios de la Bioética. Se respetó el anonimato de los participantes no registrando sus nombres en las fichas técnicas. No existen conflictos de interés comercial. La investigación fue aprobada por el Comité de ética de la Universidad Nacional de Itapúa, Paraguay.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se presentaron en el hospital 192 pacientes con diagnóstico de ACV isquémico. De estos, 113 cumplieron los criterios de inclusión. La media de edad fue 69 ± 10 años, el 54,87% (62) eran varones y 45,13% (51) mujeres. Se encontraron 72 pacientes sin FA que fueron excluidos del estudio y 6 pacientes con accidente isquémico transitorio que tampoco participaron (figura 1).

Figura 1. Proceso de selección de casos



La mayoría provenía del Departamento Central (76,99%). Entre los factores de riesgo se encontró que 96,46% de los pacientes eran conocidos con hipertensión arterial (tabla 1).

Tabla 1. Comorbilidades en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y fibrilación auricular (n 113)

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial	109	96,46%
Diabetes mellitus	69	61,06%
Tabaquismo	36	33,33%
Etilismo	43	39,81%

Durante la hospitalización se logró realizar ecocardiografía transtorácica a 24 pacientes y se encontró que 14 (58,3%) de ellos tenían un diámetro anteroposterior aumentado, con una media de 44 ± 8 mm. Entre éstos, 8 pacientes se conocían portadores de FA. Además, se obtuvieron datos sobre el estado de la válvula mitral de 16 pacientes y 11 de éstos tenían estenosis mitral (tabla 2).

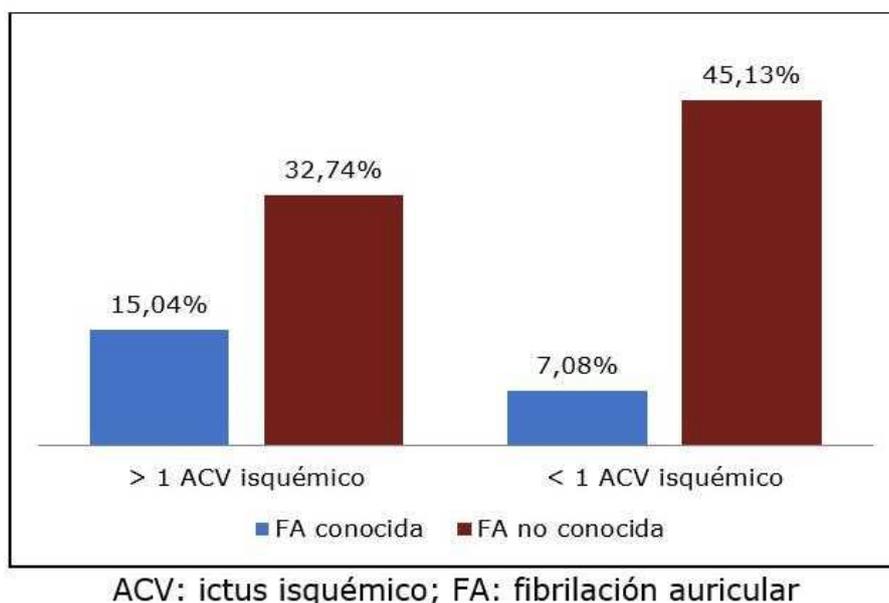
Tabla 2. Afectación mitral en pacientes con accidente cerebro vascular isquémico y fibrilación auricular (n 16)

Afectación mitral	Cantidad	Porcentaje
Sin estenosis	5	31,25%
Con estenosis leve	9	56,25%
Con estenosis moderada	1	6,25%
Con estenosis severa	1	6,25%

Al ingreso se realizó electrocardiograma a todos los pacientes para cuantificar la frecuencia cardiaca dando como resultado un valor medio de 92 ± 18 latidos/min.

Del total de la muestra, 52,21% (59) presentaban por primera vez un evento cerebrovascular isquémico. Así mismo, 25 sujetos (22,12%) se conocían portadores de FA (figura 2).

Figura 2. Distribución porcentual de pacientes con fibrilación auricular y accidente cerebro vascular isquémico (n 113)



De los 25 pacientes con FA conocida, 8 recibían anticoagulación con acenocumarol y entre éstos sólo 4 contaba con un valor de INR entre 2-3. Entre los 4 pacientes con INR entre 2-3, se observó que 3 de ellos ingresaron con frecuencia cardiaca > 120 latidos/minutos. No se encontraron pacientes en tratamiento con otros anticoagulantes.

DISCUSIÓN

En esta investigación fueron estudiados pacientes con diagnóstico clínico de ACV isquémico y FA, que consultaron y fueron hospitalizados en el Hospital XX. La media de edad detectada y el predominio del sexo masculino se asemejan con otros estudios como el que fue realizado por Ben HM *et al*⁽²⁾.

Entre los factores de riesgo se vio que 96,46% padecía de hipertensión arterial y 61,06% de diabetes mellitus. Estos resultados coinciden con lo publicado por Joglar JA *et al*⁽¹⁰⁾. En estos se evidencia que la hipertensión arterial es el factor de riesgo predominante en pacientes que realizan un evento cerebro vascular isquémico. Es sabido que existe una alta prevalencia de ambas patologías en la población paraguaya y, sobre todo, el mal control que tienen ambas a nivel de atención primaria⁽²¹⁻²³⁾.

La afectación estructural que predispone con mayor frecuencia la presencia de FA es la dilatación auricular. En este estudio se logró realizar ecocardiografía transtorácica a 24 pacientes y se encontró que 7,9% tenía el diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda aumentado, con una media de 44 ± 8 mm, de los cuales 8 se conocían portadores de FA. Sin embargo, como debilidad no se valoró el volumen auricular en este trabajo.

La estenosis mitral es una valvulopatía que causa la aparición de FA y la formación de trombos auriculares. Entre los datos ecocardiográficos de los pacientes estudiados se comprobó que 11 de éstos presentaban estenosis mitral, de los cuales 1 padecía de estenosis severa. El bajo porcentaje de pacientes que accedieron a la ecocardiografía no nos permite saber si un mayor porcentaje de nuestra muestra padece de dicha valvulopatía. La cardiopatía reumática sigue siendo una afección común en el país y sus secuelas se observan muchas veces recién en la edad adulta^(24,25).

Al ingreso se realizó electrocardiograma a todos los pacientes para cuantificar la frecuencia cardíaca ya que estudios anteriores demostraron que valores > 80 latidos/min se asociaron a mayor prevalencia de ACV isquémico. En este estudio se obtuvo un valor medio de 92 ± 18 latidos/min, similar al reporte de Hu Lihua *et al*⁽²⁶⁾, quienes investigaron estos parámetros en China. Lastimosamente no se registraron datos de los agentes antihipertensivos betabloqueantes y antiarrítmicos usados por nuestros pacientes conocidos portadores de FA, tema a investigar a futuro.

El hallazgo de que muchos de los pacientes de esta muestra debutaban con ACV isquémico y muy pocos se conocían portadores de FA coincide con el reporte de Moreno Peña LE *et al*⁽¹¹⁾. Este autor encontró que la FA es más frecuente en pacientes con ACV isquémico donde esta valvulopatía fue detectada por primera vez. De ahí surge la importancia de diagnosticar y tratar oportunamente a la faringitis estreptocócica, desafío pendiente para la salud pública del país^(27,28).

Con respecto al tratamiento a los pacientes con FA conocida, muy pocos se hallaban anticoagulados y con rango de INR entre 2-3. No se encontraron pacientes en tratamiento con otros anticoagulantes. Este hallazgo no coincide con el reporte de Ortiz Galeano I *et al* ⁽¹³⁾ quien encontró que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de FA no valvular recibían anticoagulación con acenocumarol, tenían alta adherencia al tratamiento y buen control de su INR. Por otro lado, llamó la atención que entre nuestros 4 pacientes con INR entre 2-3, se observó que 3 de ellos ingresaron con frecuencia cardíaca > 120 latidos/minutos. Esto coincide con Cano LM *et al* ⁽¹⁶⁾ que demostró que los pacientes con diagnóstico de FA en tratamiento con anticoagulantes y con un INR entre 2-3, presentaban un evento isquémico como consecuencia de otros riesgos cardiovasculares. De ello se desprende que la estrategia para evitar el ACV isquémico en nuestros pacientes consiste no sólo en el diagnóstico y tratamiento oportuno de su FA sino también en el control total de todos los factores de riesgo cardiovascular. Este desafío se debe trasladar a todos los clínicos y al sistema nacional de salud.

Entre las debilidades de esta investigación se debe reconocer el carácter monocéntrico del mismo, el muestreo no probabilístico y el diseño retrospectivo. Además, el poco porcentaje de pacientes a quienes pudo realizarse ecocardiografía, que no es representativo de la población de estudio de este trabajo. La realización de un ecocardiograma está limitado debido a la alta demanda en nuestro centro, los pocos profesionales que disponemos para realizarlo, las dificultades económicas para realizarse en forma privada, y las características demográficas como para acceder de forma ambulatoria. Aun así, esta investigación permite conocer las características clínicas de este grupo de pacientes y debería inducir a proponer soluciones efectivas dado que la fiebre reumática y la FA son enfermedades prevenibles y efectivamente tratables ^(29,30).

En conclusión, el 22,12% de los pacientes con ACV isquémico estaban diagnosticados con FA. Aproximadamente, un tercio de los pacientes con FA bajo el régimen de anticoagulación no alcanzaron rangos terapéuticos ni una frecuencia cardíaca controlada.

Conflictos de interés:

Los autores no declaran conflictos de interés comercial

Contribución de los autores:

Todos los autores han contribuido con la redacción de este reporte.

Financiación:

Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cantú-Brito C, Flores Silva F. Enfermedad vascular cerebral y fibrilación auricular no valvular. *Rev Urug Cardiol* [Internet]. 2015 [citado 10 Jul 2023]; 30(3):357-63. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202015000300013&lng=es
2. Ben Halima M, Ezzaouia K, Boudiche S, Rekik B, Mghaieth F, Ouali S, et al. Silent stroke in patients with atrial fibrillation: Prevalence and predictive factors. *Tunis Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 10]; 99(4):416-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35244926>
3. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2024 Jan 2 [cited 2023 Sept 10];149(1): e1-156. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000001193>. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>
4. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial fibrillation and ischemic stroke: A clinical review. *Semin Neurol*. 2021; 41(4):348-64. doi: 10.1055/s-0041-1726332
5. Chen J, Gao F, Liu W. Atrial cardiopathy in embolic stroke of undetermined source. *Brain Behav* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sept 10]; 11(6): e02160. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33942558>. doi: 10.1002/brb3.2160
6. Miño LM, Centurión OA, Torales JM, García LB, Cáceres C, Paniagua M, et al. Asociación de la dilatación auricular izquierda con los trastornos del sistema de conducción en pacientes con hipertensión arterial sistémica. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* [Internet]. 2019 [citado 10 Jul 2023]; 17(3):20-7. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282019000300020&lng=en. <https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2019.017.03.20-027>
7. Turek Ł, Sadowski M, Janion-Sadowska A, Kurzawski J, Andrychowski J. Giant left atrial thrombus despite anticoagulation with apixaban in a patient with mitral stenosis and atrial fibrillation. *Am J Case Rep* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sept 10]; 22: e933162. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34561412>. doi: 10.12659/AJCR.933162
8. Kim HJ, Cho GY, Kim YJ, Kim HK, Lee SP, Kim HL, et al. Development of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral valve disease in sinus rhythm. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015; 31(4):735-42. doi: 10.1007/s10554-015-0613-2
9. Iung B, Leenhardt A, Extramiana F. Management of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. *Heart*. 2018; 104(13):1062-8. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311425
10. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, Yacoub MH, Zühlke LJ. Rheumatic Heart Disease Worldwide: *JACC Scientific Expert*

- Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 18;72(12):1397-1416. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213333/> doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.063.
11. Moreno Peña LE, Hernández Hervis IT, Moreno Peña R, García Peñate G, García García D. Conducta antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular e ictus isquémico. *Hospital Faustino Pérez*. Año 2017. *Rev. Med. Electrón [Internet]*. 2018 [citado 10 Jul 2023]; 40(3):703-14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000300012&lng=es
12. Healey JS, Amit G, Field TS. Atrial fibrillation and stroke: how much atrial fibrillation is enough to cause a stroke? *Curr Opin Neurol*. 2020; 33(1):17–23. doi: 10.1097/WCO.0000000000000780
13. Ortiz-Galeano I, Fleitas-Halaburda NE, Boccia-Paz A, Arrúa-Torreani N. Anticoagulación oral y riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular no valvular del Hospital Militar Central. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Internet]*. 2020 [citado 10 Jul 2023]; 18(2):47-53. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282020000200047&lng=en
<https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2020.018.02.47>
14. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart [Internet]*. 2020 [cited 2023 Sept 10]; 106(1):10–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7881355>. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314898
15. Cano LM, Cardona P, Quesada H, Lara B, Rubio F. Ictus isquémico en pacientes en tratamiento anticoagulante por vía oral. *Neurología [Internet]*. 2016 [citado 10 Jul 2023]; 31(6):395–400. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485314002138>. doi: 10.1016/j.nrl.2014.09.010
16. Essa H, Hill AM, Lip GYH. Atrial fibrillation and stroke. *Card Electrophysiol Clin*. 2021; 13(1):243–55. doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.003
17. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace [Internet]*. 2021 [cited 2023 Sept 10]; 23(10):1612–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33895845>. doi: 10.1093/europace/euab065
18. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-world setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Stroke [Internet]*. 2017 [cited 2023 Sept 10];48(9):2494-503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716982>. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017549
19. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger ChB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl*

- J Med [Internet]. 2013 [cited 2023 Sept 10];369(13):1206-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991661>. doi: 10.1056/NEJMoa1300615
20. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society in collaboration with the society of thoracic surgeons. *Circulation* [Internet]. 2019 [cited 2023 Sept 10]; 140(2) :e125-e151. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686041>. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665
21. Recalde Mello L, Aguilera Fernández AL, Aveiro González TM, Bareiro Vera MJE, Da Rocha Seixas BMF, Fariña Silvestre DI, et al. Adherencia a las medidas higiénico dietéticas de adultos con diabetes mellitus de Asunción en 2022. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* [Internet]. 2023 [citado 27 Jul 2023]; 10(1): 20-8. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932023000100020&lng=es. <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2023.10.01.20>
22. Recalde Mello L, Argüello Batista V, Báez Morínigo PE, Benítez Florentín CD, Cubelli Alvarenga MJ, Jara Cabrera NM, et al. Adherencia al tratamiento y nivel de conocimiento en adultos con hipertensión arterial, Asunción 2022. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* [Internet]. 2023 [citado 27 Jul 2024]; 10(1): 11-9. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932023000100011&lng=es. doi: <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2023.10.01.11>
23. Real Delor R, Gamez Cassera MA, Redes Zeballos ML, Martínez Urizar M, Aguilera Iriarte GA, Oviedo Velázquez G, et al. Adherencia al tratamiento antihipertensivo en adultos de Unidades de Salud Familiar del Paraguay: estudio multicéntrico. *Rev salud publica Parag* [Internet]. 2021 [citado 27 Feb 2024];11(2):35-41. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-33492021000200035. doi: <https://doi.org/10.18004/rspp.2021.diciembre.35>
24. Simpson MT, Kachel M, Neely RC, Erwin WC, Yasin A, Patel A, Rao DP, Pandey K, George I. Rheumatic heart disease in the developing world. *Struct Heart* [Internet]. 2023 Nov [cited 2023 Sept 10];7(6):100219. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10692356>. doi: 10.1016/j.shj.2023.100219
25. Lamichhane P, Patel F, Al Mefleh R, Mohamed Gasimelseed SY, Ala A, Gawad G, Soni S. Detection and management of latent rheumatic heart disease: a narrative review. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 20]; 85(12):6048-56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38098553>. doi: 10.1097/MS9.0000000000001402
26. Hu L, Huang X, Zhou W, You Ch, Liang Q, Zhou D, et al. Associations between resting heart rate, hypertension, and stroke: A population-based cross-sectional

- study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 20]; 21(5):589–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30950555>. doi: 10.1111/jch.13529
27. Carpinelli L, Fariña N, Samudio M, Figueredo L, Laspina F, Sanabria R. Frecuencia de serogrupos de estreptococos beta-hemolíticos en hisopados faríngeos de pacientes con faringitis. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* [Internet]. 2008 [citado 29 Feb 2023] ; 6(1): 15-9. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282008000100003&lng=es.
28. Fariña N, Ocampos MT, Laspina F, Balmaceda MA, Sanabria R, Samudio M. Estreptococo beta hemolítico grupo A. Resistencia a los macrolidos. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* [Internet]. 2002 [citado 29 Feb 2023];1(1):72-5. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282002000100014&lng=es
29. Wiggins BS, Cibotti-Sun M, Moore MM. 2023 atrial fibrillation guideline-at-a-glance. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2024 Jan [cited 2023 Oct 20];83(1):280-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38043044>. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.021
30. Lip GYH. Anticoagulation in Atrial Fibrillation and Rheumatic Heart Disease. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):1036-1038. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36036520/> doi: 10.1056/NEJMe2210187