

## Uso de guías para reducir el riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular: una revisión desde una perspectiva latinoamericana

Carlos Cantú-Brito, MD, PhD,<sup>1</sup> Gisele Sampaio Silva , MD, MPH, PhD,<sup>2</sup> y Sebastián F. Ameriso , MD<sup>3</sup>

*Clin Appl Thromb Hemost* . 2018 Jan; 24 (1): 22–32.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5726608/>

### Resumen

#### Introducción

El accidente cerebrovascular es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en América Latina, aunque la información sobre su epidemiología, subtipos y factores de riesgo en la región es limitada.<sup>1-4</sup> El estatus económico, los recursos de salud y los hábitos difieren entre los países de América Latina y dentro de ellos, por lo que las comparaciones directas pueden ser engañosas. La prevalencia de accidentes cerebrovasculares por cada 1000 personas, según encuestas de puerta a puerta, varía de 1,7 entre los bolivianos rurales a 7,7 entre una población mexicana predominantemente urbana.<sup>5</sup> En una serie de pacientes mayores ( $\geq 60$  o  $\geq 65$  años), la prevalencia bruta de ictus osciló entre 18,2 por 1000 en México y 46,7 por 1000 en Colombia,<sup>5</sup> y en una encuesta argentina, la prevalencia puntual de ictus fue de 8,7 casos por 1000 habitantes (4,7 por 1000 ajustados por edad a la población mundial).<sup>6</sup>

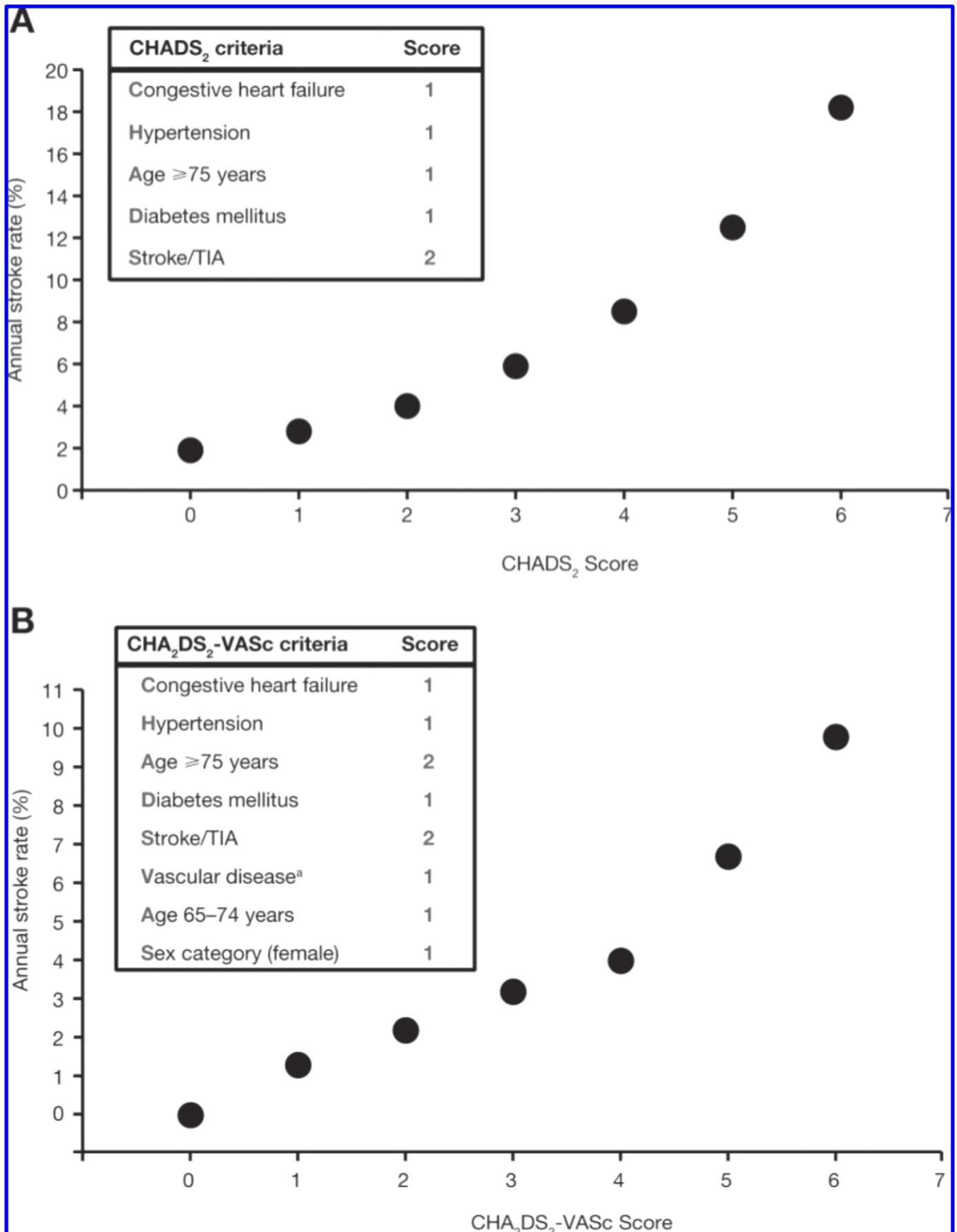
Las tasas de incidencia de accidente cerebrovascular reportados en estudios latinoamericanos (todos ajustados por la población mundial de Segi) han incluido 76,5 primer trazos anuales por cada 100 000 en un estudio argentino 2013-2015,<sup>7</sup> 94 por 100 000 entre una población predominantemente hispano-mestizo en Chile,<sup>8</sup> 105 por 100 000 en Joinville, Brasil,<sup>9</sup> y una tasa de hospitalización de 110 por 100 000 por el primer accidente cerebrovascular en México.<sup>10</sup> Estas tasas de incidencia se encuentran en el rango de tasas bajas a promedio de las tasas observadas a nivel mundial,<sup>11</sup> mientras que se han observado tasas notablemente más bajas en los datos de registro de ubicaciones como Dijon, Francia (57,9 por 100 000)<sup>12</sup> y Kurashiki, Japón (60,7 por ciento).<sup>13</sup>

Se han observado tendencias positivas en algunas áreas de América Latina; la tasa de mortalidad asociada con la enfermedad cerebrovascular en Brasil ha disminuido en las últimas décadas, aunque el accidente cerebrovascular sigue siendo una de las principales causas de muerte.<sup>9,14,15</sup> Se ha demostrado una clara asociación entre la muerte por accidente cerebrovascular y el nivel socioeconómico, con tasas de mortalidad casi 3 veces más altas en el estrato de índice de desarrollo humano más bajo que en el más alto. [diecisésis](#)

La fibrilación auricular (FA) es un factor de riesgo significativo de accidente cerebrovascular, que aumenta el riesgo aproximadamente 5 veces; sin embargo, dado que la FA suele ser asintomática, esta cifra puede subestimarse considerablemente. [17](#) Los datos de los sistemas nacionales de salud de 7 países de América Latina mostraron un rango de prevalencia del 1,44% al 1,95% para FA en la población general mayor de 40 años, y la FA no valvular (FANV) representa más del 85% de los casos. [18](#) La prevalencia aumenta con la edad, oscilando entre el 2,22% y el 2,34% en personas de 60 a 69 años y entre el 8,17% y el 8,48% en las personas  $\geq 80$  años. [18](#) Solo en Brasil, se estima que 1,5 millones de personas tienen FA, con riesgos elevados asociados de accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca y un aumento de la mortalidad total. [19](#) En una serie de pacientes con accidente cerebrovascular en Brasil, la frecuencia de FA osciló entre el 9,5% y el 17,5%.<sup>1,20,21</sup>

Los accidentes cerebrovasculares asociados con la FA son generalmente más graves y tienen peores resultados que otros accidentes cerebrovasculares.<sup>22</sup> El registro mexicano PREMIER reportó una mortalidad a los 30 días después del ictus de 22.0% en pacientes con FA versus 13.7% en aquellos sin FA; la discapacidad grave siguió al accidente cerebrovascular en el 69% de los pacientes con FA frente al 52% sin ella.<sup>23-25</sup> En una serie de pacientes con ictus ingresados en la atención terciaria en São Paulo, la tasa de independencia funcional al alta fue del 60,8% en pacientes con FA y del 81% en pacientes sin FA ( $p <0,01$ ).<sup>21</sup>

El riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con FA aumenta con la edad y otros factores de riesgo, como hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular previo. Puede estimarse utilizando las puntuaciones de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus y accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo (CHADS<sub>2</sub>) o insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular., Edad 65-74, y sexo femenino (CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> -VASc) ([Figura 1](#)).<sup>26-28</sup> El esquema CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> -VASc permite una evaluación más completa del riesgo de accidente cerebrovascular y una mayor capacidad para identificar a los pacientes de muy bajo riesgo que pueden no requerir anticoagulación.



**Figura 1.** Riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con FANV mediante 2 métodos de puntuación comunes. A, Riesgo de accidente cerebrovascular según la puntuación CHADS<sub>2</sub> en pacientes con FANV. Basado en datos de Gage et al.<sup>26</sup> B, Riesgo de accidente cerebrovascular según la puntuación CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc en pacientes con FANV. Basado en datos de Lip et al.<sup>28</sup> NVAF indica fibrilación auricular no valvular; AIT, ataque isquémico transitorio. <sup>a</sup> Infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica o placa aórtica.

La anticoagulación reduce el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con FA. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) reducen el riesgo de accidente cerebrovascular en aproximadamente un 66% y el riesgo de muerte en aproximadamente un 28% en comparación con ninguna terapia; se prescriben ampliamente en América Latina, aunque tal vez todavía estén infrautilizados.<sup>29, 30</sup> Los estudios han concluido sistemáticamente que el beneficio de la anticoagulación supera significativamente los riesgos para casi todos los pacientes con FA con una puntuación CHADS<sub>2</sub> o CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc ≥2.<sup>31, 32</sup>

A pesar de la evidencia que demuestra su eficacia, la anticoagulación está ampliamente infrautilizada. Un estudio mexicano informó que solo el 35,9% de los pacientes con antecedentes de FA y accidente isquémico transitorio recurrente (AIT) / accidente cerebrovascular isquémico y el 24% de los pacientes con antecedentes de FA y el primer AIT / accidente cerebrovascular isquémico estaban recibiendo anticoagulación oral con un VKA; de estos, sólo el 13,1% y el 4,0%, respectivamente, se mantuvieron dentro de un rango terapéutico óptimo (cociente internacional normalizado [INR]: 2,0-3,0).<sup>24, 25</sup> En un estudio brasileño, solo el 46,5% de los pacientes elegibles con FA recibían warfarina, y solo el 15,6% se mantenía dentro del rango óptimo de INR.<sup>33</sup> En una encuesta de 7 países (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Perú y Venezuela), más de la mitad de los pacientes con FA recibían tratamiento médico, pero una proporción significativa de pacientes no recibían la anticoagulación adecuada a pesar del alto riesgo de accidente cerebrovascular. Además, la proporción de pacientes con FA que reciben tratamiento dentro del sistema nacional de atención de la salud disminuyó con la edad en todos los países.<sup>18</sup> El costo y la falta de infraestructura de salud son los principales obstáculos para la atención.<sup>34</sup> Además, incluso el tratamiento adecuado tiene límites; un estudio argentino encontró que solo el 35% de los pacientes con FA que sufrieron un ictus isquémico habían recibido niveles adecuados de anticoagulación (otras etiologías de ictus podrían explicar parcialmente este fracaso).<sup>35</sup>

### Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se buscó en la base de datos PubMed las guías de práctica sobre la prevención del accidente cerebrovascular en la FA publicadas en los últimos 5 años. En América Latina, los médicos a menudo siguen las pautas europeas y / o estadounidenses, así como las pautas locales, si están disponibles. Los autores seleccionaron los resultados basándose en su aplicabilidad a América Latina y al neurólogo en ejercicio. Se recuperó la evidencia de apoyo basada en listas de referencias para cada guía. Se realizaron búsquedas adicionales para obtener datos epidemiológicos y de calidad de la atención médica de América Latina, así como datos de ensayos clínicos sobre terapias de interés de investigación en curso que se publicaron después de las actualizaciones más recientes de las guías. Como no todas las publicaciones de las sociedades locales están indexadas en PubMed, se utilizó Google para identificar pautas adicionales de América Latina.

Un avance clave que se ha reflejado en las pautas durante los últimos 5 años es que se encuentran disponibles agentes adicionales, anticoagulantes orales directos “novedosos” (ACOD). Anteriormente, las opciones de anticoagulación oral se limitaban a los AVK, que requieren un control frecuente del efecto anticoagulante, ajustes de dosis y mucha atención a la dieta.<sup>36, 37</sup> Las barreras de acceso a la monitorización, incluida la distancia y el costo, pueden ayudar a explicar por qué los médicos dudan en recetar warfarina a pacientes con recursos limitados.<sup>36, 37</sup> La aspirina es una alternativa ampliamente disponible, pero se ha encontrado consistente y sustancialmente menos eficaz para reducir el riesgo tromboembólico que la warfarina en pacientes con FA con una puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥1.<sup>38-40</sup> Los antagonistas de la vitamina K se asocian con un mayor riesgo de hemorragia mayor, incluida la hemorragia intracranal (HIC); de hecho, las preocupaciones de los médicos acerca de las hemorragias graves representan una barrera clave para el uso óptimo de anticoagulantes en la FA. Por lo tanto, la evaluación del riesgo de hemorragia debe formar parte de la evaluación del paciente antes de iniciar la anticoagulación. Las puntuaciones disponibles para evaluar el riesgo de hemorragia incluyen hipertensión, función renal / hepática anormal, accidente cerebrovascular, antecedentes o predisposición hemorrágica, INR lábil, edad avanzada, puntuación de drogas / alcohol concomitantemente (HAS-BLED) ([Figura 2A](#)).<sup>41</sup> La (mayor edad [75+ años], reducción de hemoglobina / hematocrito / antecedentes de anemia, antecedentes de hemorragia, insuficiencia renal y tratamiento con antiagregantes plaquetarios (ORBIT) puntuación de hemorragia (mayor edad [75+ años], reducción de hemoglobina / hematocrito / antecedentes de anemia, antecedentes de hemorragias, función renal insuficiente y tratamiento con antiagregantes plaquetarios) es una puntuación nueva y fácil de usar que puede ser de aplicación más amplia que los esquemas existentes ([Figura 2B](#)).<sup>42</sup>

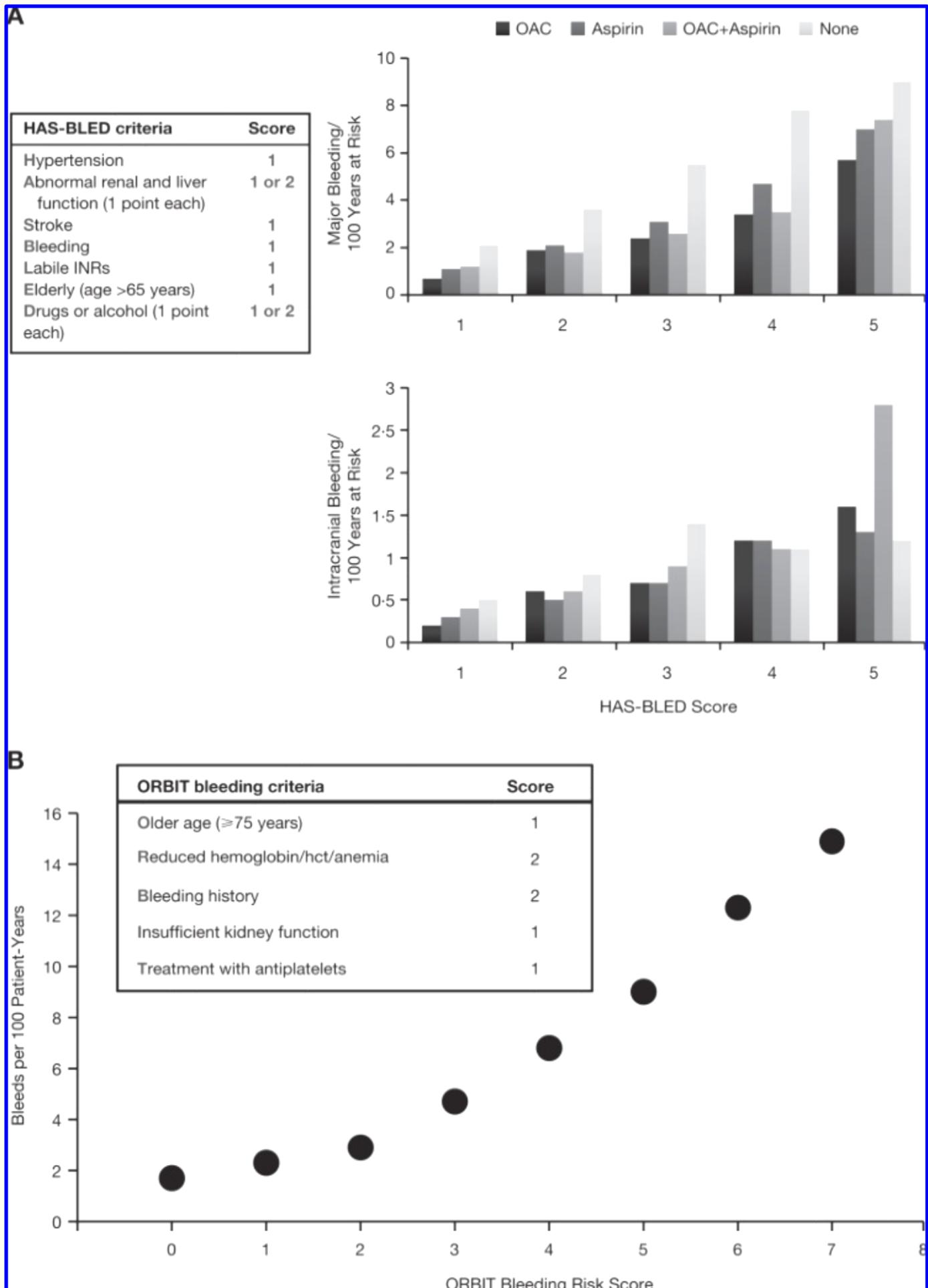


Figura 2.. Riesgo de hemorragia en pacientes con FANV estimado mediante 2 métodos de puntuación. A, Riesgo de hemorragia según la puntuación HAS-BLED. Basado en datos de Friberg et al.<sup>41</sup> B, Riesgo de hemorragia según puntuación ORBIT. Basado en

datos de O'Brien et al.<sup>42</sup> Hct indica hematocrito; INR, razón internacional normalizada; FANV, fibrilación auricular no valvular; OAC, anticoagulante oral.

Los ACOD dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán (aprobados en Estados Unidos, Japón y Europa) tienen perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos predecibles, tienen menos interacciones fármaco-fármaco que la warfarina y no requieren vigilancia regular. (Sin embargo, cabe mencionar que los ACOD no están exentos de riesgo potencial de interacciones, incluidos los inductores o inhibidores de la glucoproteína P con dabigatrán, los inductores de la glucoproteína P con edoxabán o la glucoproteína P dual y los inductores o inhibidores potentes del CYP3A4 con rivaroxaban o apixaban.)<sup>43-45</sup> La terapia DOAC se ha comparado con el tratamiento con AVK para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con FANV en 4 ensayos de fase III<sup>46-50</sup> (y en comparación con la aspirina en 1 ensayo de fase III<sup>51</sup>); los resultados se resumen en [tabla 1](#). Todos los ensayos incluyeron pacientes de América Latina y de otras regiones; Resultados de los subgrupos latinoamericanos de evaluación aleatoria de la terapia de anticoagulación a largo plazo (RE-LY), inhibición del factor Xa directo oral una vez al día con rivaroxabán en comparación con el ensayo de antagonismo de vitamina K para la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolia en fibrilación auricular (ROCKET-AF), anticoagulación eficaz con factor Xa de nueva generación en fibrilación auricular-trombólisis en infarto de miocardio 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) y apixabán para la reducción de accidentes cerebrovasculares y otros eventos tromboembólicos en fibrilación auricular (ARISTOTLE) se muestran en [Tabla 2](#). El metanálisis determinó que los ACOD redujeron los accidentes cerebrovasculares o los eventos embólicos sistémicos en comparación con la warfarina (riesgo relativo [RR] = 0,81;  $p < 0,0001$ ) al mismo tiempo que redujeron la HIC (RR = 0,48;  $p < 0,0001$ ).<sup>52</sup> Aunque no todas las guías incluyen cada uno de los ACOD debido al momento de actualización y al estado de evidencia de cada ACOD en ese momento, los agentes están incluidos en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), la rama de la ESC European Heart Rhythm (EHRA), la American Heart Association / American Stroke Association (AHA / ASA), la AHA / American College of Cardiology / Heart Rhythm Society (AHA / ACC / HRS), la American Academy of Neurology (AAN), la Sociedad Brasileña de Cardiología (BSC), el Instituto Mexicano del Seguro Social (MSSI) y la Sociedad Argentina de Cardiología (ASC).<sup>43,44,53-59</sup>

**Tabla 1. Resultados de ensayos de DOAC para la prevención de accidentes cerebrovasculares en FANV.**<sup>un</sup>

	RE-LY Dabigatrán 110 mg BID <sup>46,49,50</sup>	RE-LY Dabigatrán 150 mg BID <sup>46,49,50</sup>	COHETE DE Rivaroxabán 20 mg QD <sup>48</sup>	ENGAGE AF - TIMI 48 Edoxabán 30 mg QD <sup>45</sup>	ENGAGE AF - TIMI 48 Edoxabán 60 mg QD <sup>45</sup>	ARISTÓTELES Apixaban 5 mg BID <sup>47</sup>	AVERROES Apixaban 5 mg BID <sup>51</sup>
Comparador	INR objetivo de warfarina, 2.0-3.0	INR objetivo de warfarina, 2.0-3.0	INR objetivo de warfarina, 2.0-3.0	INR objetivo de warfarina, 2.0-3.0	INR objetivo de warfarina, 2.0-3.0	INR objetivo de warfarina, 2.0-3.0	Aspirina 80-324 mg
N total	18 113		14 264	21 105		18 201	5599
Pacientes latinoamericanos (n)	1134 (América del Sur; ITT, tanto eficacia como seguridad)		1878 (ITT); 1877 (SOT)	2661 (ITT); 2651 (SOT)		3468 (ITT); 3460 (SOT)	1185 (ITT, eficacia y seguridad)
Eficacia							
Accidente cerebrovascular o embolia sistémica (no inferioridad)	1,54 frente a 1,71, RRR = 10%, $p < 0,001$	1,11 frente a 1,71, RRR = 35%, $p < 0,001$	PP: 1,7 frente a 2,2, RRR = 21%, $p < 0,001$	mITT: 1,61 vs 1,50, RRI = 7%, $P = 0,005$	mITT: 1,18 vs 1,50, RRI = 21%, $p < 0,001$	1,27 frente a 1,60, RRR = 21%, $p < 0,001$	
Accidente cerebrovascular o embolia sistémica (superioridad)	1,54 frente a 1,72, RRR = 11%, $p = 0,27$	1,12 frente a 1,72, RRR = 35%, $p < 0,001$	2,1 frente a 2,4, RRR = 12%, $p = 0,12$ , TO: 1,7 frente a 2,2, RRR = 21%, $p = 0,02$	2,04 frente a 1,80, RRI = 13%, $p = 0,10$	1,57 frente a 1,80, RRI = 13%, $p = 0,08$	1,27 frente a 1,60, RRR = 21%, $p = 0,01$	1,6 frente a 3,7, RRR = 55%, $p < 0,001$
Accidente cerebrovascular isquémico	<i>Isquémico o no especificado</i> 1,34 vs 1,22, RRI = 10%, $p = 0,42$	<i>Isquémico o no especificado</i> 0,93 vs 1,22, RRR = 24%, $p = 0,03$	SOT: 1,34 vs 1,42, RRR = 6%, $p = 0,581$	1,77 frente a 1,25, RRI = 41%, $p < 0,001$	1,25 frente a 1,25, RRI = 0%, $P = 0,97$	<i>Isquémico o no especificado</i> , 0,97 frente a 1,05, RRR = 8%, $p = 0,42$	1,1 frente a 3,0, RRR = 63%, $p < 0,001$
Ataque hemorragico	0,12 frente a 0,38, RRR = 69%, $p < 0,001$	0,10 vs 0,38, RRR = 74%, $P < .001$	SOT: 0,26 vs 0,44, RRR: 41%, $P = .024$	0,16 vs 0,47, RRR = 67%, $P < .001$	0,26 vs 0,47, RRR = 46%, $P < .001$	0,24 vs 0,47, RRR = 49%, $P < .001$	0,2 vs 0,3, RRR = 33%, $P = .45$
All-cause mortality	3.75 vs 4.13, RRR = 9%, $P = .13$	3.64 vs 4.13, RRR = 12%, $P = .051$	SOT: 1.87 vs 2.21, RRR = 15%, $P = .073$	3.80 vs 4.35, RRR = 13%, $P = .006$	3.99 vs 4.35, RRR = 8%, $P = .08$	3.52 vs 3.94, RRR = 11%, $P = .047$	3.5 vs 4.4, RRR = 21%, $P = .07$
Safety							
Major bleeding	2.92 vs 3.61, RRR = 20%, $P = .003$	3.40 vs 3.61, RRR = 6%, $P = .41$	SOT: 3.6 vs 3.4, RRI = 4%, $P = .58$	SOT: 1.61 vs 3.43, RRR = 53%, $P < .001$	SOT: 2.75 vs 3.43, RRR = 20%, $P < .001$	SOT: 2.13 vs 3.09, RRR = 31%, $P < .001$	1.4 vs 1.2, RRI = 13%, $P = .57$ , SOT: 1.4 vs 0.9, RRI = 54%, $P = .07$
Intracranial hemorrhage	0.23 vs 0.76, RRR = 70%, $P < .001$	0.32 vs 0.76, RRR = 59%, $P < .001$	SOT: 0.5 vs 0.7, RRR = 33%, $P = .02$	SOT: 0.26 vs 0.85, RRR = 70%, $p < 0,001$	SOT: 0.39 vs 0.85, RRR = 53%, $p < 0,001$	SOT: 0.33 vs 0.80, RRR = 58%, $p < 0,001$	0,4 frente a 0,4, RRR = 15%, $p = 0,69$

Abreviaturas: BID, dos veces al día; DOAC, anticoagulante oral directo; INR, razón internacional normalizada; ITT, intención de tratar; mITT, intención de tratar modificada; FANV, fibrilación auricular no valvular; OT, en tratamiento; PP, por protocolo; QD, una vez al día; RRI, aumento del riesgo relativo; RRR, reducción del riesgo relativo; SOT, seguridad durante el tratamiento.

<sup>a</sup> Tanto las RRR como las RRI se calculan a partir de los cocientes de riesgo publicados para ROCKET AF, ENGAGE AF – TIMI 48, ARISTOTLE y AVERROES y de los riesgos relativos publicados de RE-LY. Todas las columnas muestran DOAC versus warfarina, excepto AVERROES, que comparó apixaban con aspirina. Todos los datos se presentan como tasas anuales por 100 pacientes, excepto cuando se indica. Todos los análisis se realizaron en poblaciones ITT a menos que se especifique lo contrario. Adaptado con permiso de Dove Medical Press Ltd, de Foody JM. *Clin Int Aging*. 2017; 12: 175-187; permiso transmitido a través de Copyright Clearance Center, Inc.

**Tabla 2. Resultados de ensayos de DOAC para la prevención de accidentes cerebrovasculares en FANV (subgrupos latinoamericanos).<sup>un</sup>**

	RE-LY Dabigatráñ 110 mg BID <sup>46</sup>	RE-LY Dabigatráñ 150 mg BID <sup>46</sup>	COHETE DE Rivaroxabán 20 mg QD <sup>48</sup>	ENGAGE AF - TIMI 48 Edoxabán 30 mg QD <sup>45</sup>	ENGAGE AF - TIMI 48 Edoxabán 60 mg QD <sup>45</sup>	ARISTÓTELES Apixaban 5 mg BID <sup>47</sup>
Comparador	INR objetivo de warfarina, 2.0-3.0	INR objetivo de warfarina, 2.0-3.0	INR objetivo de warfarina, 2.0-3.0	INR objetivo de warfarina, 2.0-3.0	INR objetivo de warfarina, 2.0-3.0	INR objetivo de warfarina, 2.0-3.0
N total	18 113		14 264	21 105		18 201
Pacientes latinoamericanos (n)	1134 (América del Sur; ITT, tanto eficacia como seguridad)		1878 (ITT); 1877 (SOT)	2661 (ITT); 2651 (SOT)		3468 (ITT); 3460 (SOT)
Eficacia						
Accidente cerebrovascular o embolia sistémica	1.82 vs 1.68	0.91 vs 1.68	3.9 vs 4.8	2.15 vs 2.50	1.61 vs 2.50	1.4 vs 1.8
La seguridad						
Sangrado mayor				1.66 vs 3.74	2.65 vs 3.74	2.1 vs 3.5
Hemorragia mayor y CRNM			17.78 vs 19.72			

Abreviaturas: BID, dos veces al día; CRNM, no mayor clínicamente relevante; DOAC, anticoagulante oral directo; INR, razón internacional normalizada; ITT, intención de tratar; FANV, fibrilación auricular no valvular; QD, una vez al día; SOT, seguridad durante el tratamiento.

<sup>a</sup> Todas las columnas muestran ACOD versus warfarina. Todos los datos se presentan como tasas anuales por 100 pacientes.

### Directrices actuales disponibles para el tratamiento del ictus en pacientes con FA

#### Selección de terapia médica para prevención primaria y secundaria

Existe una amplia aceptación en las guías de la función de la terapia anticoagulante oral para pacientes con FA y una puntuación CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> -VASc ≥2. La ESC recomienda considerar la anticoagulación oral para mujeres con una puntuación CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> -VASc de 2 y hombres con una CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc puntuación de 1, al tiempo que se destaca la importancia de equilibrar la reducción esperada de accidentes cerebrovasculares con características individuales como el riesgo de hemorragia y la preferencia del paciente; Se hace una fuerte recomendación de clase I (que indica evidencia y / o acuerdo general de que el tratamiento es beneficioso, útil y efectivo) para la anticoagulación oral en pacientes con niveles de riesgo más altos. Los ACOD y los AVK son opciones de tratamiento efectivas, y los ACOD se recomiendan sobre los AVK o la terapia con aspirina en pacientes elegibles para recibirlas (recomendación de clase I). <sup>58</sup>

Si bien las guías de la ESC reconocen la utilidad de las puntuaciones de riesgo de hemorragia como HAS-BLED, ORBIT y ABC (edad, biomarcadores, historia clínica), no describen una puntuación de hemorragia alta como una contraindicación para la anticoagulación, sino más bien como una indicación para tratar aquellos factores de riesgo que pueden corregirse. <sup>41, 42, 58, 60</sup>

La ESC señala que la evidencia para la prevención del ictus con aspirina es muy limitada y que no se puede recomendar la terapia antiplaquetaria para la prevención del ictus en pacientes con FA. <sup>61</sup> La AHA / ASA recomienda la anticoagulación oral para la prevención primaria del accidente cerebrovascular en pacientes con FANV, una puntuación de CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> -VASc ≥2 y un “riesgo

aceptablemente bajo” de complicaciones hemorrágicas (recomendación de clase I, que indica que el beneficio claramente supera al riesgo) .<sup>55</sup> Los médicos deben seleccionar entre opciones que incluyen warfarina (INR: 2.0-3.0), dabigatrán, rivaroxabán y apixabán en función de los factores de riesgo del paciente (en particular, el riesgo de HIC), el costo, la tolerabilidad, la preferencia del paciente, la posibilidad de interacciones farmacológicas y otros características clínicas, incluido (para pacientes que toman warfarina) si se mantiene de manera constante un INR terapéutico. Estos factores también deben tenerse en cuenta al determinar la anticoagulación en pacientes con FANV, una puntuación CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc de 1 y un riesgo aceptablemente bajo de complicaciones hemorrágicas (aunque la anticoagulación es una recomendación de clase IIb más débil en tales pacientes).

Las guías de la AHA / ACC / HRS recomiendan igualmente warfarina, dabigatrán, rivaroxabán o apixaban en pacientes con FANV y accidente cerebrovascular o AIT previo, o una puntuación CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc ≥2, pero no hacen recomendaciones para el uso de la HAS-BLED u otras puntuaciones de sangrado.<sup>44</sup> En las directrices de la AHA / ASA para la prevención secundaria del ictus, el tratamiento con AVK (clase I; nivel de evidencia A), apixaban (clase I; nivel de evidencia A) y dabigatrán (clase I; nivel de evidencia B) están indicados para prevención del accidente cerebrovascular recurrente en pacientes con FANV paroxística o permanente. El rivaroxabán es una opción razonable para estos pacientes (clase IIa; nivel de evidencia B).<sup>54</sup>

La AAN recomienda warfarina, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con FANV que se considera que requieren anticoagulación oral; Las recomendaciones específicas incluyen warfarina en pacientes que ya están bien controlados con warfarina y dabigatrán, rivaroxabán y apixaban en aquellos con alto riesgo de HIC o que no quieren o no pueden someterse a la prueba de INR.<sup>53</sup> Cuando no se dispone de anticoagulación oral, la AAN sugiere una combinación de aspirina y clopidogrel.

Como solo dabigatrán y rivaroxabán fueron aprobados en Brasil en el momento de las guías del BSC de 2013 sobre agentes antiplaquetarios y anticoagulantes en cardiología, las recomendaciones para el uso de ACOD en pacientes con FANV se limitan a estos agentes. Se recomienda anticoagulación en pacientes con una puntuación CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc ≥2, y se recomienda anticoagulación o aspirina en pacientes con una puntuación CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc de 1; El dabigatrán y el rivaroxabán se describen como alternativas a la warfarina en pacientes que necesitan anticoagulación.<sup>56</sup> Asimismo, las guías de la ASC ofrecen recomendaciones sobre el uso de dabigatrán y rivaroxabán, con la opción adicional de apixabán.<sup>59</sup> Las directrices brasileñas señalan que la selección de la terapia antitrombótica debe basarse en el riesgo de eventos embólicos según la puntuación CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-VASc y el riesgo de hemorragia según HAS-BLED y en función del beneficio RR para cada paciente individual, particularmente entre individuos. Las pautas de MSSI, publicadas en 2012, solo mencionan dabigatrán y lo identifican como una alternativa a los AVK.<sup>57</sup>

### Sangrado de emergencia

Aunque la vida media corta de los ACOD puede disminuir la necesidad de reversión inmediata, en casos de hemorragia urgente o sobredosis, la warfarina puede tener una ventaja percibida, ya que su actividad puede revertirse con vitamina K. Estados Unidos, se han publicado<sup>62</sup> y ensayos de fase III de andexanet alfa para la reversión de apixaban y rivaroxabán<sup>63</sup>; La aripazina, un agente para la reversión de todos los ACOD, también está en desarrollo.<sup>64</sup> Cabe señalar que el inicio de la reversión de la vitamina K de los efectos anticoagulantes de la warfarina puede tardar horas después de la infusión; a veces se necesita más de un día para una respuesta eficaz.<sup>43, 65</sup> En casos de hemorragia mayor relacionada con la administración de AVK, se puede requerir concentrado de complejo de protrombina (PCC) además de vitamina K (el plasma fresco congelado es otra estrategia, pero se asocia con una posible reacción alérgica o infección y con más tiempo de preparación; es necesario realizar más evaluaciones necesarios para el uso del factor VIIa recombinante).<sup>43, 66</sup> La AHA / ASA señala las limitaciones de las supuestas ventajas de la warfarina en la reversión, citando las altas tasas de mortalidad de la HIC relacionada con la warfarina a pesar de la disponibilidad de agentes de reversión.<sup>55</sup> La guía práctica<sup>43 de la</sup> EHRA de 2015 se alinea con las recomendaciones de la ESC para la anticoagulación en pacientes con FANV, con escenarios clínicos prácticos específicos como la necesidad de reversión de emergencia.<sup>43</sup> La guía práctica de la EHRA aconseja considerar el PCC o el PCC activado (aPCC) para la reversión de emergencia de la hemorragia en un paciente que ha tomado un ACOD (o idarucizumab, si está disponible, para un paciente que ha tomado dabigatrán).<sup>43</sup>

Las pautas del BSC indican que el PCC se puede utilizar para revertir la actividad de los inhibidores del factor Xa.<sup>56</sup> El concentrado de complejo de protrombina y el aPCC están disponibles en países latinoamericanos para la reversión de la anticoagulación; sin embargo, debido a su mayor costo en comparación con el plasma fresco congelado, no se utilizan de forma rutinaria, especialmente en hospitales públicos.<sup>67</sup> Las directrices de la ASC señalan que se ha encontrado que el complejo del factor de protrombina restaura la coagulación en pacientes tratados con rivaroxabán, pero no en los tratados con dabigatrán (aunque no se hace una recomendación formal para revertir la anticoagulación inducida por ACOD).<sup>59</sup>

En comparación con los AVK, el riesgo de HIC con los ACOD se reduce, pero no se elimina, y la HIC todavía se asocia con altas tasas de muerte y discapacidad.<sup>52, 68, 69</sup> Debido a que los pacientes con FA que sobreviven a la HIC continúan teniendo un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico,<sup>41</sup> médicos tienen la tarea de sopesar el riesgo-beneficio de reanudar o suspender la terapia de anticoagulación oral para los pacientes anticoagulados que presentan HIC.

Nielsen et al identificaron pacientes con FA que recibieron warfarina o un ACOD con incidencia de HIC.<sup>70</sup> En 1752 pacientes, después de 1 año desde la HIC, la tasa de accidente cerebrovascular isquémico / embolia sistémica (EE) y mortalidad por todas las causas (por 100 personas-año) fue de 13,6 para los pacientes tratados con anticoagulación oral en comparación con 27,3 para los pacientes no tratados y 25,7 para pacientes que reciben antiagregantes plaquetarios; el cociente de riesgo (HR)

ajustado para el criterio de valoración combinado de accidente cerebrovascular isquémico / EE y mortalidad por todas las causas fue de 0,55 (intervalo de confianza del 95%: 0,39-0,78) para la anticoagulación oral versus ningún tratamiento. La EHRA considera que los ACOD pueden reiniciarse de 4 a 8 semanas después de una HIC, si el riesgo de otra HIC se considera bajo y el riesgo cardioembólico es alto. <sup>43</sup>Las pautas del BSC recomiendan reiniciar la anticoagulación de 10 a 30 semanas después de un evento de hemorragia cerebral aguda. <sup>56</sup>

Los análisis de RE-LY mostraron distribuciones similares de HIC en los sitios anatómicos entre dabigatrán y warfarina, mientras que las tasas absolutas en todos los sitios y las tasas de HIC fatal y traumática fueron más bajas para dabigatrán. <sup>71</sup> Sin embargo, faltan comparaciones directas de ACOD versus warfarina después de la HIC. Está en curso un ensayo que evalúa el apixabán frente a la ausencia de anticoagulación en pacientes con FA e HIC reciente durante el tratamiento con anticoagulación. <sup>72</sup>

### Interrupción del tratamiento

Aunque la necesidad de un cese temporal de la anticoagulación es bastante común (en grandes ensayos clínicos de ACOD versus warfarina, aproximadamente una cuarta parte a un tercio de los pacientes requirieron tal cese), las guías ofrecen recomendaciones inconsistentes para su manejo. <sup>73,74</sup>La guía práctica de la EHRA recomienda interrumpir apixabán, edoxabán y rivaroxabán ≥48 horas antes de la cirugía electiva en aquellos sometidos a procedimientos con alto riesgo de hemorragia y ≥24 horas antes en aquellos sometidos a procedimientos con bajo riesgo de hemorragia (≥36 horas antes en caso de creatinina aclaramiento [CrCl] 15-30 ml / min). En aquellos sometidos a procedimientos con bajo riesgo de hemorragia, el dabigatrán debe interrumpirse ≥24, ≥36 y ≥48 horas antes en aquellos con CrCl ≥80 ml / min, 50 a 80 ml / min y 30 a 50 ml / min, respectivamente. (dabigatrán no está indicado en pacientes con CrCl 15-30 ml / min); estos tiempos se duplican para procedimientos con alto riesgo de hemorragia. La EHRA no recomienda la terapia puente con otro anticoagulante. <sup>43</sup>Esto contrasta con la AHA / ASA, quienes señalan la posibilidad de un mayor riesgo de accidente cerebrovascular después de la interrupción abrupta de los ACOD y, por lo tanto, recomiendan considerar la terapia puente para aquellos que toman un ACOD, así como recomendar un tratamiento puente para aquellos que toman AVK con alto riesgo de tromboembolismo. y considerar la posibilidad de establecer un puente para aquellos con riesgo moderado. <sup>54</sup> Las pautas de la AHA / ACC / HRS reconocen la falta de datos, pero consideran que la terapia puente con heparina en personas con alto riesgo tromboembólico que están tomando un AVK es una práctica común, mientras que los ACOD pueden simplemente retenerse 1 día antes del procedimiento. <sup>44</sup>Las directrices brasileñas recomiendan la terapia puente con heparina en pacientes que toman AVK para los que se planea una cirugía cardíaca (con suspensión de heparina no fraccionada 4 horas antes o heparina de bajo peso molecular 24 horas antes en aquellos con alto riesgo de tromboembolismo). En aquellos con función renal normal sometidos a cirugía cardíaca, se debe suspender el dabigatrán 48 horas antes de la cirugía (24 horas antes de un procedimiento con bajo riesgo de hemorragia) y rivaroxabán 24 horas antes de la cirugía, sin que se recomiende una terapia puente en ninguno de los casos. <sup>56</sup> La ESC sostiene que la mayoría de las intervenciones cardiovasculares se pueden realizar de forma segura sin interrumpir la anticoagulación y que cuando es necesaria la interrupción, la terapia puente no es beneficiosa en pacientes sin válvulas cardíacas mecánicas. <sup>58</sup>Las pautas de la ASC identifican la terapia puente con heparina como una estrategia razonable para quienes reciben tratamiento con un AVK; La administración de dabigatrán debe suspenderse 24 horas antes de la cirugía en aquellos con CrCl > 50 ml / min y de 2 a 5 días antes en aquellos con CrCl <50 ml / min, mientras que rivaroxabán y apixaban deben suspenderse 24 horas antes de la cirugía. <sup>59</sup>

### Manejo del accidente cerebrovascular isquémico agudo en pacientes anticoagulados

A pesar de los beneficios de los AVK y los ACOD para reducir el accidente cerebrovascular en pacientes con FA, aproximadamente del 1,0% al 2,0% de los pacientes tratados todavía tienen probabilidades de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico agudo cada año. <sup>45-48,50,51</sup>

La terapia trombolítica con activador de plasminógeno de tipo tisular recombinante es apropiada cuando se administra poco después del inicio del accidente cerebrovascular isquémico (≤4,5 horas). <sup>43</sup> Sin embargo, la anticoagulación actual es una contraindicación para la trombólisis. Los médicos deben determinar el estado actual de anticoagulación del paciente y estimar cualquier aumento correspondiente en el riesgo de hemorragia con reperfusión. Se puede descartar un efecto anticoagulante clínicamente importante detectando valores normales en el tiempo de trombina o el tiempo de coagulación de ecarina, el ensayo del inhibidor de trombina hemoclot, ≥4 horas después de la última dosis de dabigatrán, o un ensayo del antifactor Xa normal ≥5 horas después de la última dosis de rivaroxaban o apixaban. <sup>75</sup>En ausencia de pruebas confiables en el lugar de atención, la EHRA recomienda evitar la trombólisis en pacientes que han recibido tratamiento con DOAC en un plazo de 24 a 48 horas o en los que existe incertidumbre con respecto al estado de anticoagulación; sin embargo, esta recomendación es arbitraria y no ha sido probada. <sup>43</sup>

La evidencia de ensayos clínicos recientes ha demostrado que la trombectomía arterial puede ser un tratamiento eficaz para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo con oclusiones de arterias grandes. <sup>76-80</sup> Estos ensayos, a diferencia de las evaluaciones previas de la terapia endovascular, probaron la adición del enfoque endovascular a la trombólisis intravenosa estándar, requirieron documentación de la oclusión, tuvieron una mediana de tiempo de inicio a la ingle baja y, en general, emplearon recuperadores de stent que pudieron lograr resultados más rápidos y recanalización más completa. Investigaciones recientes no han encontrado un mayor riesgo de HIC sintomática asociado con el uso de

anticoagulantes orales entre pacientes sometidos a trombectomía arterial.<sup>81</sup> Por lo tanto, este enfoque puede ser una opción en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo que están recibiendo anticoagulantes orales.

Sin datos prospectivos que indiquen el momento ideal para reanudar la anticoagulación después de un accidente cerebrovascular isquémico, la decisión se basa en gran medida en el juicio clínico. La guía práctica de la EHRA advierte que la continuación de DOAC después de un accidente cerebrovascular isquémico está relacionada con el volumen del infarto.<sup>43</sup> Si es poco probable que el tamaño del infarto aumente el riesgo de hemorragia intracerebral secundaria temprana, el uso de ACOD es similar a la práctica habitual con AVK. Si bien reconocen la falta de datos, las guías mencionan el principio de 1-3-6-12 días, que aconseja la reanudación de la anticoagulación después de 1 día después de un AIT; 3 días después de un infarto pequeño no incapacitante; 5 a 7 días después de un accidente cerebrovascular moderado; y de 12 a 14 días después de un gran infarto.<sup>43</sup> Las guías de la AHA / ASA recomiendan iniciar la anticoagulación dentro de los 14 días posteriores al inicio de los síntomas neurológicos (clase IIa; nivel de evidencia B).<sup>54</sup> Las guías del BSC recomiendan el tratamiento antiplaquetario para la prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico.<sup>56</sup>

### Cierre de la orejuela auricular izquierda

La ESC recomienda el cierre de la orejuela auricular izquierda solo para aquellos pacientes en los que la anticoagulación está contraindicada, citando evidencia limitada que compara este enfoque con la anticoagulación.<sup>58</sup> Un metaanálisis citado en las guías que incluyó a 2406 pacientes con FANV encontró tasas reducidas de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos ( $HR = 0,22; P = 0,004$ ), muerte cardiovascular / inexplicable ( $HR = 0,48; P = 0,006$ ) y hemorragia no quirúrgica ( $HR = 0,51; P = 0,006$ ) con el dispositivo WATCHMAN frente a warfarina, aunque el aumento de la tasa de accidente cerebrovascular isquémico con el dispositivo significó una tasa de eventos similar para el accidente cerebrovascular por cualquier causa o EE ( $HR = 1,02; P = 0,94$ ).<sup>82</sup> Las guías de la AHA / ASA recomiendan el cierre de la orejuela auricular izquierda para su consideración en pacientes de alto riesgo con FA considerados no aptos para anticoagulación que pueden tolerar el riesgo de anticoagulación periprocedimiento  $\geq 45$  días, si se realiza en un centro con bajas tasas de complicaciones. El apoyo a esta posición proviene de los resultados del ensayo WATCHMAN, que encontró la no inferioridad del dispositivo WATCHMAN frente a la warfarina en el criterio de valoración principal de eficacia del accidente cerebrovascular / EE / muerte cardiovascular, así como la falta de comparación con los ACOD.<sup>55</sup> Las directrices de la AHA / ACC / HRS no hacen ninguna recomendación con respecto a este enfoque.<sup>44</sup> Las guías de la ASC describen el cierre de la orejuela arterial izquierda como razonable en pacientes con una puntuación CHADS<sub>2</sub> de 2 y contraindicaciones para la anticoagulación oral.<sup>59</sup>

### Cumplimiento de directrices en América Latina

El incumplimiento de las pautas se asocia con malos resultados en la terapia anticoagulante.<sup>83</sup> En el análisis de ROCKET AF, el tiempo a nivel individual en el rango terapéutico para los pacientes en el grupo de warfarina fue significativamente menor en América Latina que en los Estados Unidos / Canadá.<sup>84</sup> Las preocupaciones sobre la seguridad de la anticoagulación estándar pueden ser un factor; 1 Un estudio brasileño de pacientes en la consulta externa de anticoagulación oral de un hospital de cardiología encontró que el 68,6% estaba preocupado por el riesgo de hemorragia asociado con los AVK orales.<sup>85</sup> La aspirina, mientras tanto, puede usarse en exceso en la región; una búsqueda en la literatura encontró que se prescribió terapia antiplaquetaria al 63% de los pacientes con FA en Argentina y México.<sup>86</sup> Se pueden observar signos alentadores de progreso con mayor atención a la adherencia. Un examen de los indicadores de calidad en un centro primario de accidentes cerebrovasculares de Brasil encontró un mayor uso de algunas intervenciones agudas apropiadas en comparación con las observadas en el programa Get with the Guidelines (GWTG) con sede en EE. UU., Como la trombólisis intravenosa administrada a pacientes elegibles (69,5% vs 42,1% en la cohorte GWTG en 2003 y 72,8% en el conjunto de datos GWTG 2007).<sup>87</sup> En particular, los pacientes del centro brasileño tenían más probabilidades de recibir anticoagulación para la FA si eran seguidos por un neurólogo durante el ingreso. En un estudio mexicano se encontró que la creación de un registro prospectivo de accidentes cerebrovasculares utilizando un formulario estandarizado llenado por el residente de neurología a cargo durante la hospitalización mejora la adherencia a las medidas de calidad de la atención de accidentes cerebrovasculares agudos.<sup>88</sup> Los médicos más jóvenes pueden estar más en sintonía con las recomendaciones de las guías; una encuesta de cardiólogos en Rio Grande do Sul, Brasil, encontró que el 87,7% de los que se habían graduado hace menos de 25 años usaban una puntuación de riesgo para determinar la necesidad de anticoagulación frente al 73,2% de los que se habían graduado hace más de 25 años ( $P = 0,02$ ).<sup>89</sup>

El cumplimiento de las pautas puede verse limitado por problemas de costo / acceso, que varían en la región.<sup>90</sup> En Brasil, los pacientes tratados en el sector público generalmente continúan recibiendo warfarina u otro AVK porque estos costos son soportados por el sistema público. Solo el 30% de los pacientes tiene seguro médico privado y acceso a terapias más nuevas (p. Ej., ACOD) para la prevención del accidente cerebrovascular. En Brasil y México, las autoridades locales pueden subsidiar medicamentos más costosos, pero lleva tiempo incluir nuevas terapias en los formularios y existen diferencias en el acceso entre las áreas locales.<sup>91</sup>

### Conclusiones

Tanto la FA como el accidente cerebrovascular son problemas de salud sustanciales e impactantes en América Latina. Aunque las variaciones en el acceso a la atención médica pueden influir, existe un amplio margen de mejora mediante una mayor adherencia a las recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia. El CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub>-Las puntuaciones VASc y HAS-BLED (y probablemente ORBIT) ofrecen valor predictivo y relativa simplicidad y se pueden utilizar juntas para garantizar una terapia anticoagulante adecuada para los pacientes que pueden beneficiarse de ella. Aunque se necesitan más datos con respecto a los mejores enfoques para situaciones clínicas específicas, como hemorragia de emergencia y accidente cerebrovascular en pacientes que están siendo anticoagulados con ACOD, estos agentes ofrecen la promesa de un tratamiento sin monitoreo de rutina que puede ayudar a lograr el objetivo de todos los pacientes apropiados. recibir anticoagulación.

## Notas al pie

**Nota de los autores:** Rob Coover y Rosemary Perkins en Caudex proporcionaron asistencia editorial y de redacción médica profesional, financiada por Bristol-Myers Squibb Company y Pfizer Inc. Todos los autores contribuyeron por igual a la concepción de este artículo, que se determinó mediante teleconferencia. Todos los autores estuvieron de acuerdo con las directrices pertinentes discutidas. Cada autor tuvo la misma oportunidad de identificar áreas de enfoque particular e identificó investigaciones adicionales que ilustran los desafíos de la epidemiología y / o la práctica en América Latina. Todos los autores aprobaron el borrador final para su presentación.

**Declaración de conflicto de intereses:** El autor (es) declararon los siguientes posibles conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría y / o publicación de este artículo: CC-B. informa sobre honorarios de consultoría, consejos asesores, apoyo en viajes y participación en ensayos clínicos de Sanofi, Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, AstraZeneca y Servier. GSS informa los honorarios de consultoría, los consejos asesores, el apoyo en viajes y la participación en ensayos clínicos de Bristol-Myers Squibb, Bayer, Pfizer y AstraZeneca. La SFA informa los honorarios de consultoría, los consejos asesores, el apoyo en viajes y la participación en ensayos clínicos de Sanofi, Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Merck y Servier.

**Financiamiento:** Los autores revelaron haber recibido el siguiente apoyo financiero para la investigación, autoría y / o publicación de este artículo: Rob Coover y Rosemary Perkins en Caudex proporcionaron apoyo para la redacción médica, y fueron financiados por Bristol-Myers Squibb y Pfizer.

## Referencias

1. de Carvalho JJ, Alves MB, Viana GA, et al. Epidemiología, patrones de tratamiento y resultados del accidente cerebrovascular en Fortaleza, Brasil: un estudio prospectivo multicéntrico hospitalario . Accidente cerebrovascular . 2011; 42 ( 12 ): 3341–3346. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
2. Porcello Marrone LC, Diogo LP, de Oliveira FM, et al. Factores de riesgo entre subtipos de ictus en Brasil . J Stroke Cerebrovasc Dis . 2013; 22 ( 1 ): 32–35. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
3. Saposnik G, Del Brutto OH. Accidente cerebrovascular en América del Sur: una revisión sistemática de la incidencia, la prevalencia y los subtipos de accidente cerebrovascular . Accidente cerebrovascular . 2003; 34 ( 9 ): 2103–2107. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
4. Márquez-Romero JM, Arauz A, Gongora-Rivera F, Barinagarrementeria F, Cantú C. La carga del ictus en México . Int J Stroke . 2015; 10 ( 2 ): 251–252. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
5. Cantu-Brito C, Majersik JJ, Sánchez BN, et al. Captura puerta a puerta de casos de accidentes cerebrovasculares incidentes y prevalentes en Durango, México: estudio de vigilancia de ataques cerebrales en Durango . Accidente cerebrovascular . 2011; 42 ( 3 ): 601–606. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
6. Melcon CM, Melcon MO. Prevalencia de ictus en una comunidad argentina . Neuroepidemiología . 2006; 27 ( 2 ): 81–88. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
7. Bahit MC, Coppola ML, Riccio PM, et al. Primera incidencia de accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio y tasas de letalidad a 30 días en un estudio poblacional en Argentina . Accidente cerebrovascular . 2016; 47 ( 6 ): 1640–1642. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
8. Lavados PM, Sacks C, Prina L, et al. Incidencia, tasa de letalidad a 30 días y pronóstico de accidente cerebrovascular en Iquique, Chile: un estudio prospectivo comunitario de 2 años (proyecto PISCIS) . Lancet . 2005; 365 ( 9478 ): 2206–2215. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
9. Cabral NL, Goncalves AR, Longo AL, et al. Tendencias en la incidencia, mortalidad y letalidad de accidentes cerebrovasculares en Joinville, Brasil: 1995-2006 . Psiquiatría J Neurol Neurosurg . 2009; 80 ( 7 ): 749–754. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

10. Cantu-Brito C, Majersik JJ, Sánchez BN, et al. Vigilancia de accidentes cerebrovasculares hospitalizados en la comunidad de Durango, México: estudio de vigilancia de ataques cerebrales en Durango . Accidente cerebrovascular . 2010; 41 ( 5 ): 878–884. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
11. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, et al. Estadísticas globales de accidentes cerebrovasculares . Int J Stroke . 2014; 9 ( 1 ): 6–18. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
12. Bejot Y, Osseby GV, Aboa-Eboule C, et al. La ventaja de Dijon se desvanece con respecto a la baja incidencia de accidente cerebrovascular . Eur J Neurol . 2009; 16 ( 3 ): 324–329. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
13. Iguchi Y, Kimura K, Sone K, et al. Incidencia de accidente cerebrovascular y tasa de uso de trombólisis en una ciudad urbana japonesa: registro de accidentes cerebrovasculares de Kurashiki . J Stroke Cerebrovasc Dis . 2013; 22 ( 4 ): 349–357. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
14. Garritano CR, Luz PM, Pires ML, Barbosa MT, Batista KM. Análisis de la tendencia de la mortalidad por accidente cerebrovascular en Brasil en el siglo XXI . Arq Bras Cardiol . 2012; 98 ( 6 ): 519–527. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
15. Mansur Ade P, Favarato D, Avakian SD, Ramires JA. Tendencias en las tasas de muerte por enfermedad cardíaca isquémica y accidente cerebrovascular en mujeres y hombres brasileños . Clínicas (Sao Paulo) . 2010; 65 ( 11 ): 1143-1147. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
16. Kaup AO, dos Santos BF, Victor ES, et al. Georreferenciación de muertes por ictus en Sao Paulo: ¿un cinturón de ictus dentro de la ciudad? Int J Stroke . 2015; 10 ( supl. A100 ): 69–74. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
17. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Estadísticas de enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares: actualización de 2016: un informe de la Asociación Estadounidense del Corazón . Circulación . 2016; 133 ( 4 ): 447–454. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
18. Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mold-Quevedo J. Carga de enfermedad por fibrilación auricular en adultos de siete países de América Latina . Int J Gen Med . 2014; 7 : 441–448. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
19. Zimerman LI, Fenelon G, Martelli Filho M, et al. Sociedad Brasileña de Cardiología. Guías brasileñas de fibrilación auricular . Arq Bras Cardiol . 2009; 92 ( 6 ): 1–39. [ [Google Académico](#) ]
20. Cabral NL, Goncalves AR, Longo AL, et al. Incidencia de subtipos de accidente cerebrovascular, pronóstico y prevalencia de factores de riesgo en Joinville, Brasil: un estudio comunitario de 2 años . Psiquiatría J Neurol Neurosurg . 2009; 80 ( 7 ): 755–761. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
21. Figueiredo MM, Rodrigues AC, Alves MB, Neto MC, Silva GS. Puntuación para la detección de fibrilación auricular en pacientes con ictus agudo y accidente isquémico transitorio en una población brasileña: el sistema de puntuación de fibrilación auricular con ictus agudo . Clínicas (Sao Paulo) . 2014; 69 ( 4 ): 241–246. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
22. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Gravedad del ictus en la fibrilación auricular. El estudio de Framingham . Accidente cerebrovascular . 1996; 27 ( 10 ): 1760-1764. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
23. Cantu-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, et al. Primer registro multicéntrico mexicano de ictus isquémico (estudio PREMIER): demografía, factores de riesgo y evolución . Int J Stroke . 2011; 6 ( 1 ): 93–94. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
24. Cantu C, Arauz A, Ruiz-Sandoval JL, et al. Infrautilización de la terapia antitrombótica y resultado clínico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo y fibrilación auricular en una población hispana . Accidente cerebrovascular . 2011; 42 ( 3 ): e346. [ [Google Académico](#) ]
25. Avezum A, Cantu-Brito C, Gonzalez-Zuelgaray J, et al. ¿Cómo podemos evitar una crisis de ictus en América Latina? Informe del grupo de trabajo: prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular . [ ¿Cómo reducir los accidentes cerebrovasculares en Latinoamérica? Parte 2. ] Insuf Card 2012; 7 ( 3 ): 123–127. [ [Google Académico](#) ]
26. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validación de esquemas de clasificación clínica para la predicción de accidente cerebrovascular: resultados del Registro Nacional de Fibrilación Auricular . JAMA . 2001; 285 ( 22 ): 2864–2870. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
27. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refinar la estratificación del riesgo clínico para predecir el ictus y la tromboembolia en la fibrilación auricular mediante un enfoque novedoso basado en factores de riesgo: la encuesta eurocardíaca sobre fibrilación auricular . Pecho . 2010; 137 ( 2 ): 263–272. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
28. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identificación de pacientes con alto riesgo de accidente cerebrovascular a pesar de la anticoagulación: una comparación de los esquemas contemporáneos de estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular en una cohorte de fibrilación auricular anticoagulada . Accidente cerebrovascular . 2010; 41 ( 12 ): 2731–2738. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]

29. Usted JJ, cantante DE, Howard PA, et al. Terapia antitrombótica para la fibrilación auricular: terapia antitrombótica y prevención de la trombosis, 9<sup>a</sup> ed: Pautas de práctica clínica basadas en la evidencia del American College of Chest Physicians . Pecho . 2012; 141 ( 2 supl. ): E531S – e575S. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
30. Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, et al. Epidemiología, prevención y estrategias de manejo del ictus a nivel regional: América Latina y el Caribe . Lancet Neurol . 2007; 6 ( 4 ): 362–372. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
31. Cantante DE, Chang Y, Fang MC, et al. El beneficio clínico neto de la anticoagulación con warfarina en la fibrilación auricular . Ann Intern Med . 2009; 151 ( 5 ): 297-305. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
32. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Beneficio clínico neto de los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) versus ningún tratamiento en una población con fibrilación auricular del 'mundo real': un análisis de modelo basado en un estudio de cohorte a nivel nacional . Thromb Haemost . 2012; 107 ( 3 ): 584–589. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
33. Fornari LS, Calderaro D, Nassar IB, et al. Uso indebido de la terapia antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular: frecuente, generalizado y persistente . J Trombólisis del trombo . 2007; 23 ( 1 ): 65–71. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
34. Durai PJ, Padma V, Vijaya P, Sylaja PN, Murthy JM. Accidente cerebrovascular y trombólisis en países en desarrollo . Int J Stroke . 2007; 2 ( 1 ): 17-26. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
35. Pujol Lereis V, Ameriso S, Povedano GP, Ameriso SF. Accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con fibrilación auricular que reciben anticoagulación oral . J Neurol Sci . 2013; 334 ( 1-2 ): 139-142. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
36. Rosenman MB, Simon TA, Teal E, McGuire P, Nisi D, Jackson JD. Barreras percibidas o reales al uso de warfarina en la fibrilación auricular basadas en registros médicos electrónicos . Am J Ther . 2012; 19 ( 5 ): 330–337. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
37. Rosenman MB, Baker L, Jing Y, et al. ¿Por qué se infrutiliza la warfarina para la prevención de accidentes cerebrovasculares en la fibrilación auricular? Una revisión detallada de los registros médicos electrónicos . Curr Med Res Opin . 2012; 28 ( 9 ): 1407–1414. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
38. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Terapia antitrombótica para prevenir el accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular: un metaanálisis . Ann Intern Med . 1999; 131 ( 7 ): 492–501. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
39. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Anticoagulantes orales frente a aspirina en la fibrilación auricular no valvular: un metaanálisis de un paciente individual . JAMA . 2002; 288 ( 19 ): 2441–2448. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
40. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Manejo de la fibrilación auricular: revisión de la evidencia del papel de la terapia farmacológica, la cardioversión eléctrica y la ecocardiografía . Ann Intern Med . 2003; 139 ( 12 ): 1018–1033. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
41. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluación de los esquemas de estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia en 182 678 pacientes con fibrilación auricular: estudio de cohorte sueco de fibrilación auricular . Eur Heart J . 2012; 33 ( 12 ): 1500-1510. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
42. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. La puntuación de hemorragia ORBIT: una puntuación de cabecera simple para evaluar el riesgo de hemorragia en la fibrilación auricular . Eur Heart J . 2015; 36 ( 46 ): 3258–3264. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
43. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Guía práctica actualizada de la European Heart Rhythm Association sobre el uso de anticoagulantes no antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular . Europace . 2015; 17 ( 10 ): 1467–1507. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
44. Enero CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA / ACC / HRS guía para el manejo de pacientes con fibrilación auricular: un informe del Grupo de Trabajo del Colegio Estadounidense de Cardiología / Asociación Estadounidense del Corazón sobre Guías de Práctica y la Sociedad del Ritmo Cardíaco . J Am Coll Cardiol . 2014; 64 ( 21 ): e1 – e76. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
45. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxabán versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular . N Engl J Med . 2013; 369 ( 22 ): 2093–2104. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular . N Engl J Med . 2009; 361 ( 12 ): 1139-1151. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
47. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ y col. Apixaban versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular . N Engl J Med . 2011; 365 ( 11 ): 981–992. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
48. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxabán versus warfarina en fibrilación auricular no valvular . N Engl J Med . 2011; 365 ( 10 ): 883–891. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]

49. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Eventos recién identificados en el ensayo RE-LY . N Engl J Med . 2010; 363 ( 19 ): 1875–1876. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
50. Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Eventos adicionales en el ensayo RE-LY . N Engl J Med . 2014; 371 ( 15 ): 1464–1465. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
51. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban en pacientes con fibrilación auricular . N Engl J Med . 2011; 364 ( 9 ): 806–817. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
52. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparación de la eficacia y seguridad de nuevos anticoagulantes orales con warfarina en pacientes con fibrilación auricular: un metaanálisis de ensayos aleatorizados . Lancet . 2014; 383 ( 9921 ): 955–962. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
53. Culebras A, Messé SR, Chaturvedi S, Kase CS, Gronseth G. Resumen de la actualización de la guía basada en la evidencia: prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular no valvular: informe del subcomité de desarrollo de la guía de la Academia Americana de Neurología . Neurología . 2014; 82 ( 8 ): 716–724. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
54. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Directrices para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio: una guía para profesionales de la salud de la American Heart Association / American Stroke Association . Accidente cerebrovascular . 2014; 45 ( 7 ): 2160–2236. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
55. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Directrices para la prevención primaria del accidente cerebrovascular: una declaración para los profesionales de la salud de la Asociación Estadounidense del Corazón / Asociación Estadounidense del Derrame cerebral . Accidente cerebrovascular . 2014; 45 ( 12 ): 3754–3832. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
56. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, et al. Directrices brasileñas sobre antiagregantes y anticoagulantes plaquetarios en cardiología [en portugués] . Arq Bras Cardiol . 2013; 101 ( 3 supl. 3 ): 1–95. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
57. Castano-Guerra Rde J, Franco-Vergara BC, Baca-Lopez FM, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular . Rev Med Inst Mex Seguro Soc . 2012; 50 ( 2 ): 213–231. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
58. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Guía ESC 2016 para el tratamiento de la fibrilación auricular desarrollada en colaboración con EACTS . Eur Heart J . 2016; 37 ( 38 ): 2893–2962. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
59. Sociedad Argentina de Cardiología Area de Consensos y Normas. Consenso de fibrilación auricular. Rev Argent Cardiol. 2017;83(suppl 1):1–28. [ [Google Scholar](#) ]
60. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH y col. La puntuación de riesgo de accidente cerebrovascular ABC (edad, biomarcadores, historia clínica): una puntuación de riesgo basada en biomarcadores para predecir el accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular . Eur Heart J . 2016; 37 ( 20 ): 1582–1590. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
61. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. Actualización centrada en 2012 de las Guías de la ESC para el tratamiento de la fibrilación auricular: una actualización de las Guías de la ESC de 2010 para el tratamiento de la fibrilación auricular . Europace . 2012; 14 ( 10 ): 1385–1413. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
62. Pollack CV, Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab para la reversión de dabigatránil . N Engl J Med . 2015; 373 ( 6 ): 511–520. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
63. Siegal DM, Curnutt JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa para la reversión de la actividad inhibidora del factor Xa . N Engl J Med . 2015; 373 ( 25 ): 2413–2424. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
64. Sullivan DW, Jr, Gad SC, Laulicht B, Bakhrus S, Steiner S. Evaluación de seguridad no clínica de PER977: un agente de inversión de moléculas pequeñas para nuevos anticoagulantes orales y heparinas . Int J Toxicol . 2015; 34 ( 4 ): 308–317. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
65. Bechtel BF, Nunez TC, Lyon JA, Cotton BA, Barrett TW. Tratamientos para revertir la anticoagulación con warfarina en pacientes con hemorragia intracranal aguda: una revisión estructurada de la literatura . Int J Emerg Med . 2011; 4 ( 1 ): 40. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
66. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Manejo basado en la evidencia de la terapia anticoagulante: terapia antitrombótica y prevención de la trombosis. Pautas de práctica clínica basadas en evidencia del American College of Chest Physicians (novena edición) . Pecho . 2012; 141 ( 2 supl. ): E152S – e184S. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
67. Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, Hoffmann JN. Concentrado de complejo de protrombina en pacientes quirúrgicos: evaluación retrospectiva de la reversión del antagonista de la vitamina K y tratamiento de hemorragias graves . Crit Care . 2009; 13 ( 6 ): R191. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

68. Chan NC, Paikin JS, Hirsh J, Lauw MN, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención de accidentes cerebrovasculares en la fibrilación auricular: impacto del diseño del estudio, doble recuento y hallazgos inesperados en la interpretación de los resultados y conclusiones del estudio . Thromb Haemost . 2014; 111 ( 5 ): 798–807. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
69. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanálisis: terapia antitrombótica para prevenir el accidente cerebrovascular en pacientes que tienen fibrilación auricular no valvular . Ann Intern Med . 2007; 146 ( 12 ): 857–867. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
70. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GYH. Reiniciar el tratamiento anticoagulante después de la hemorragia intracraneal en pacientes con fibrilación auricular y el impacto sobre el accidente cerebrovascular recurrente, la mortalidad y la hemorragia: un estudio de cohorte en todo el país . Circulación . 2015; 132 ( 6 ): 517–525. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
71. Hart RG, Diener HC, Yang S y col. Hemorragia intracraneal en pacientes con fibrilación auricular durante la anticoagulación con warfarina o dabigatránilo: el ensayo RE-LY . Accidente cerebrovascular . 2012; 43 ( 6 ): 1511–1517. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
72. van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, et al. Apixabán versus fármacos antiplaquetarios o ningún fármaco antitrombótico después de hemorragia intracerebral asociada a anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular (APACHE-AF): protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorizado . Ensayos . 2015; 16 ( 1 ): 393. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
73. García D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Manejo y resultados clínicos en pacientes tratados con apixaban vs warfarina sometidos a procedimientos . La sangre . 2014; 124 ( 25 ): 3692–3698. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
74. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Hemorragia periprocedimiento y eventos tromboembólicos con dabigatránilo en comparación con warfarina: resultados del ensayo aleatorizado Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) . Circulación . 2012; 126 ( 3 ): 343–348. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
75. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Manejo del accidente cerebrovascular agudo en pacientes que toman nuevos anticoagulantes orales . Int J Stroke . 2014; 9 ( 5 ): 627–632. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
76. Berkhemer OA, Majolie CB, Dippel DW. Tratamiento intraarterial del ictus isquémico agudo . N Engl J Med . 2015; 372 ( 12 ): 1178–1179. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
77. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Terapia endovascular para el accidente cerebrovascular isquémico con selección de imágenes de perfusión . N Engl J Med . 2015; 372 ( 11 ): 1009–1018. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
78. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK y col. Evaluación aleatoria del tratamiento endovascular rápido del accidente cerebrovascular isquémico . N Engl J Med . 2015; 372 ( 11 ): 1019–1030. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
79. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Trombectomía dentro de las 8 horas posteriores al inicio de los síntomas en el accidente cerebrovascular isquémico . N Engl J Med . 2015; 372 ( 24 ): 2296–2306. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
80. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Trombectomía de stent-retriever después de t-PA intravenoso frente a t-PA solo en el accidente cerebrovascular . N Engl J Med . 2015; 372 ( 24 ): 2285–2295. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
81. Rozeman AD, Wermer MJ, Lycklama ANG, et al. Seguridad del tratamiento intraarterial en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo que reciben anticoagulantes orales. Estudio de cohorte y revisión sistemática . Eur J Neurol . 2015; 23 ( 2 ): 290–296. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
82. Holmes DR, Jr, Doshi SK, Kar S, et al. Cierre de la orejuela auricular izquierda como alternativa a la warfarina para la prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular: un metanálisis a nivel de paciente . J Am Coll Cardiol . 2015; 65 ( 24 ): 2614–2623. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
83. Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GY, et al. El tratamiento antitrombótico que sigue las pautas se asocia con mejores resultados en comparación con el tratamiento insuficiente en pacientes de alto riesgo con fibrilación auricular. Encuesta Euro Heart sobre fibrilación auricular . Am Heart J . 2007; 153 ( 6 ): 1006–1012. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
84. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al. Impacto de la región geográfica global en el tiempo dentro del rango terapéutico en la terapia anticoagulante con warfarina: datos del ensayo clínico ROCKET AF . J Am Heart Assoc . 2013; 2 ( 1 ): e000067. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
85. Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Uso constante de anticoagulantes orales: implicaciones en el control de sus niveles adecuados . Arq Bras Cardiol . 2009; 93 ( 5 ): 549–554. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
86. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Revisión de la epidemiología y el tratamiento de la fibrilación auricular en países en desarrollo . Int J Cardiol . 2013; 167 ( 6 ): 2412–2420. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]

87. de Carvalho FA, Schwamm LH, Kuster GW, Bueno Alves M, Cendoroglo NM, Sampaio SG. Get With the Guidelines Indicadores de desempeño del ictus en un hospital terciario brasileño . *Cerebrovasc Dis Extra* . 2012; 2 ( 1 ): 26–35. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
88. Herrera AL, Gongora-Rivera F, Muruet W, et al. La implementación de un registro de accidentes cerebrovasculares se asocia con una mejora en las medidas de rendimiento de accidentes cerebrovasculares en un hospital terciario en México . *J Stroke Cerebrovasc Dis* . 2015; 24 ( 4 ): 725–730. [ [PubMed](#) ] [ [Google Académico](#) ]
89. van der Sand CR, Leiria TL, Kalil RA. Evaluación de la adherencia de los cardiólogos a las guías para el tratamiento de la fibrilación auricular . *Arq Bras Cardiol* . 2013; 101 ( 2 ): 127-133. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
90. Massaro AR, Lip GYH. Prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular: enfoque en América Latina . *Arq Bras Cardiol* . 2016; 107 ( 6 ): 576–579. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
91. Camm AJ, Pinto FJ, Hankey GJ, Andreotti F, Hobbs FD. Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K y guías de fibrilación auricular en la práctica: barreras y estrategias para una implementación óptima . *Europace* . 2015; 17 ( 7 ): 1007–1017. [ [Artículo gratuito de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]