



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de

MEDICINA DE URGENCIAS

**ASOCIACIÓN ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE FIBRILACIÓN ATRIAL CON EL
DESARROLLO DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL EN PACIENTES ADULTOS.**

DRA. SARA ELENA PACHECO GONZÁLEZ

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. MIGUEL ANGEL ZARATE ESPINOSA

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. ANDRES GARCIA FLORES

San Luis Potosí, SLP. Febrero del 2024





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de
MEDICINA DE URGENCIAS

**ASOCIACIÓN ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE FIBRILACIÓN ATRIAL CON EL
DESARROLLO DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL EN PACIENTES ADULTOS.**

DRA. SARA ELENA PACHECO GONZÁLEZ

DIRECTOR CLÍNICO

Profesor titular Medicina de Urgencias hospital General del ISSSTE
Dr. Miguel Ángel Zarate Espinosa

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Andrés Flores García

SINODALES

Dr. René Ramírez de Santiago
Médico Adscrito al Hospital General ISSSTE

Dr. Sergio Salazar León
Médico Adscrito al Hospital General ISSSTE

Dr. Fabián Chávez Ledezma
Médico Adscrito al Hospital General ISSSTE

Dr. Jorge Arturo Hernández Zapata
Médico Adscrito al Hospital General ISSSTE

San Luis Potosí, S.L.P, Febrero 2024





Asociación entre el diagnóstico de fibrilación atrial con el desarrollo de evento vascular cerebral en pacientes adultos. © 2024 Por Sara Elena Pacheco González. Se distribuye bajo [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

INDICE

Resumen	6
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	7
DEDICATORIAS	8
AGRADECIMIENTOS	9
1. ANTECEDENTES	10
Fibrilación auricular	10
Fisiopatología.....	10
Cuadro clínico.....	11
Factores de riesgo	11
Insuficiencia cardíaca.....	11
Hipertensión	12
Diabetes.....	12
Obesidad	12
Diagnóstico.....	12
Manejo	13
Predicción del riesgo de ictus y hemorragia	14
Evento vascular cerebral	15
Evento cerebrovascular isquémico	16
Fisiopatología.....	16
Cuadro clínico.....	17
Diagnóstico.....	17
Tratamiento.....	17
Evento cerebral hemorrágico	18
Fisiopatología.....	19
Cuadro clínico.....	20
Diagnóstico.....	20
Tratamiento.....	20
2. JUSTIFICACIÓN	21
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
4. HIPOTESIS	22
5. OBJETIVOS.....	22

6. METODOS	22
Registro del protocolo.....	22
Criterios de selección.....	22
Fuentes de información	23
Estrategias de búsqueda	23
Proceso de selección	26
7. ANÁLISIS DE INFORMACIÓN.....	26
Evaluaciones.....	26
Síntesis cualitativa.....	27
Síntesis cuantitativa	27
8. RESULTADOS	27
Resumen de las evaluaciones	29
Resultados de la síntesis cualitativa.....	35
Resultados de la síntesis cuantitativa	38
9. DISCUSION	46
10. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACION.....	48
11. CONCLUSIONES.....	50
12. CONFLICTO DE INTERESES	50
13. BIBLIOGRAFIA.....	51

Resumen

Introducción. La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardiaca prevalente caracterizada por el latido rápido e irregular de las cavidades superiores del corazón, las aurículas. Este ritmo irregular altera el flujo sanguíneo normal, aumentando el riesgo de formación de coágulos en el corazón. El ictus, una de las principales causas de discapacidad y muerte en todo el mundo, se produce cuando se interrumpe el suministro de sangre al cerebro. Los ictus pueden ser isquémicos, causados por la obstrucción de un vaso sanguíneo, o hemorrágicos, causados por la hemorragia de un vaso sanguíneo.

Métodos. Se realizó una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones PRISMA. La búsqueda sistemática se llevó a cabo en 3 bases de datos diferentes, identificando 1650 estudios para seleccionar finalmente 34 estudios en la síntesis narrativa y 26 en la síntesis cuantitativa. La evaluación de la calidad de la evidencia se llevó a cabo mediante las herramientas OPMER y JBI.

Resultados. Los estudios mostraron un nivel moderado a alto nivel de calidad metodológica y de la evidencia. Se demostró una asociación positiva entre el diagnóstico de fibrilación atrial (FA) con el desarrollo de evento vascular cerebral (EVC)

Palabras Clave

“Fibrilación atrial”, “Evento vascular cerebral”, “Pronóstico”.

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **FA:** Fibrilación atrial
- **EVC:** Evento vascular cerebral
- **ACO:** Anticoagulantes orales
- **ECG:** Electrocardiograma
- **MeSH:** Medical Subject Headings
- **OPMER:** Objetivo, Población, Metodología, Estadística y Resultados
- **OR:** Odds ratio o Razón de momios
- **HR:** Hazard ratio

DEDICATORIAS

A mis padres principalmente por ser la guía, mi luz e inspiración y me acompañaron durante el camino

A Dios por darme la fuerza necesaria y guiarme el camino a seguir durante este tiempo.

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres que hicieron todo lo posible para que yo cumpliera mis metas, y fueran mi inspiración.

A Dios por darme la fuerza de persistir y llegar lejos, sin rendirme.

A mis Hermanos que estuvieron presentes en los momentos difíciles, alentándome día con día.

A mis asesores que fueron personas claves para el apoyo de realizar el presente proyecto. Agradezco el brindarme su conocimiento.

A mis profesores que a lo largo de la carrera me brindaron sus conocimientos y me mostraron con dedicación sus enseñanzas.

1. ANTECEDENTES

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es un ritmo auricular caótico, rápido (300-500 lpm) e irregular. Al contrario de los ritmos normales, los cuales se conducen a través de las aurículas a través de ondas suaves iniciadas por el nódulo sinoauricular, la FA es el resultado de anomalías electrofisiológicas que subyacen a la generación del impulso y/o de anomalías estructurales de las conexiones celulares que suelen facilitar la conducción rápida y uniforme del impulso.¹

La FA es la arritmia cardíaca más frecuente. Afecta a más de 33 millones de personas en todo el mundo y se asocia a un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad.²

Fisiopatología

La FA suele ser el resultado de ondas de actividad eléctrica originadas por potenciales de acción ectópicos generados con mayor frecuencia en las venas pulmonares (VP) de la aurícula izquierda (AI),³ o en respuesta a una actividad reentrante promovida por una conducción heterogénea debida a la fibrosis intersticial.⁴

Existen factores de estrés externos como la cardiopatía estructural, la hipertensión, posiblemente la diabetes, pero también la propia FA, que inducen un proceso lento pero progresivo de remodelación estructural de las aurículas. La activación de los fibroblastos, el aumento del depósito de tejido conjuntivo y la fibrosis son las características distintivas de este proceso.⁵⁻⁷ Estos diversos factores etiológicos provocan una compleja serie de cambios fisiopatológicos en las aurículas, como fibrosis auricular inducida por estiramiento, hipo contractilidad, infiltración grasa, inflamación, remodelación vascular, isquemia, disfunción de los canales iónicos e inestabilidad del Ca²⁺. Estos cambios potencian tanto la ectopia como las alteraciones de la conducción, aumentando la propensión de las aurículas a desarrollar o mantener FA.⁸ Los cambios funcionales y estructurales en el miocardio auricular y la estasis de sangre, especialmente en la aurícula izquierda (AI), generan un entorno protrombótico. Los episodios breves de FA provocan daño miocárdico auricular y la expresión de factores protrombóticos en la

superficie endotelial auricular, junto con la activación de plaquetas y células inflamatorias, y contribuyen a un estado protrombótico generalizado.^{9,10} La activación auricular y sistémica del sistema de coagulación puede explicar en parte por qué los episodios breves de FA conllevan un riesgo de ictus a largo plazo.⁸

Cuadro clínico

Los individuos con FA pueden ser sintomáticos o asintomáticos ("FA silente"). Los pacientes tienen una calidad de vida significativamente disminuida y experimentan diversos síntomas como letargo, palpitaciones, disnea, opresión torácica, dificultades para dormir y malestar psicosocial.¹¹⁻¹⁴

A menudo, la FA es asintomática y, en consecuencia, subclínica; sin embargo, en los pacientes con dispositivos cardíacos implantados, incluidos marcapasos y desfibriladores, la carga de FA, incluida la FA subclínica, puede evaluarse con precisión. La taquiarritmia auricular (frecuencia auricular >190 latidos por minuto) durante más de 6 minutos se ha asociado a un mayor riesgo de FA clínica e ictus isquémico.¹⁵

Factores de riesgo

Los pacientes con FA presentan un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, ictus, demencia y muerte⁸. Entre los factores de riesgo de FA se incluyen el aumento de la edad, las cardiopatías, la hipertensión arterial y el consumo excesivo de alcohol.¹⁶ La FA es predominantemente secundaria a hipertensión, cardiopatía isquémica y/o estructural⁸.

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca y la FA pueden causarse y agravarse mutuamente a través de mecanismos como el remodelado cardíaco estructural, la activación de mecanismos neurohormonales y el deterioro de la función del ventrículo izquierdo (VI) relacionado con la frecuencia⁸.

Hipertensión

La hipertensión es un factor de riesgo de ictus y hemorragias y puede conducir a FA recurrente. Por lo tanto, un buen control de la presión arterial debe formar parte integral del tratamiento de los pacientes con FA.¹⁷ La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede prevenir el remodelado estructural y la FA recurrente ¹⁸.

Diabetes

En los pacientes con FA, una mayor duración de la diabetes parece conferir un mayor riesgo de tromboembolia, aunque sin mayor riesgo de hemorragia relacionada con anticoagulantes orales (ACO). Lamentablemente, el control intensivo de la glucemia no afecta a la tasa de FA de nueva aparición, mientras que el tratamiento con metformina parece asociarse a una disminución del riesgo a largo plazo de FA en los pacientes diabéticos y puede incluso asociarse a un menor riesgo de ictus a largo plazo. ¹⁹⁻²¹

Obesidad

Los pacientes obesos pueden tener más disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI), mayor actividad simpática e inflamación y mayor infiltración grasa de las aurículas. La obesidad también puede ser un factor de riesgo de ictus isquémico, tromboembolia y muerte en pacientes con FA. ²²⁻²⁴

Diagnóstico

El diagnóstico de FA requiere la documentación del ritmo mediante un electrocardiograma (ECG) que muestra el patrón típico de la FA: intervalos RR absolutamente irregulares y ausencia de ondas P discernibles y diferenciadas. ⁸

En muchos pacientes, la FA evoluciona de episodios cortos e infrecuentes a crisis más largas y frecuentes. Con el tiempo, muchos pacientes desarrollarán formas sostenidas de FA. En función de la presentación, la duración y la terminación espontánea de los episodios de FA, tradicionalmente se distinguen cinco tipos de FA: ⁸

1. FA diagnosticada por primera vez: FA que no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia y gravedad de los síntomas relacionados con la FA.
2. FA paroxística: se termina sola, en la mayoría de los casos en 48 horas. Algunos paroxismos de FA pueden prolongarse hasta 7 días. Los episodios de FA que se cardiovierten en un plazo de 7 días deben considerarse paroxísticos.
3. FA persistente: FA que dura más de 7 días, incluidos los episodios que se interrumpen mediante cardioversión, ya sea con fármacos o mediante cardioversión con corriente continua, después de 7 días o más.
4. De larga duración: FA persistente FA continua que dura ≥ 1 año cuando se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.
5. FA permanente: FA aceptada por el paciente (y el médico). Por lo tanto, las intervenciones de control del ritmo son, por FA. Si se adoptara una estrategia de control del ritmo, la arritmia se volvería a clasificar como "definición de larga duración, no perseguida en pacientes con FA persistente permanente".

Manejo

Dado que la FA suele ser asintomática ("FA silente"), se deben considerar 5 aspectos importantes al momento de diagnosticar este padecimiento: 1. Inestabilidad hemodinámica o síntomas graves limitantes; 2. Presencia de factores precipitantes (por ejemplo, tirotoxicosis, sepsis o FA postoperatoria) y afecciones cardiovasculares subyacentes; 3. Riesgo de ictus y necesidad de anticoagulación; 4. Frecuencia cardíaca y necesidad de control de la frecuencia; 5. Evaluación de los síntomas y decisión de control del ritmo.

Romper los ciclos autopropagados de FA y progresión de la enfermedad representa un objetivo potencial para mejorar los resultados durante y después de la fase crítica. Las elecciones farmacológicas iniciales incluyen el control de la frecuencia cuando los efectos adversos de la FA parecen deberse a una frecuencia cardíaca elevada, o el

control del ritmo cuando los efectos adversos de la FA pueden deberse a la pérdida de la sístole auricular, o cuando una estrategia de control de la frecuencia es ineficaz o tiene efectos secundarios inaceptables. En caso de compromiso hemodinámico precipitado debido a la FA, debe recurrirse a la cardioversión urgente con corriente continua. Por último, debe evaluarse si el paciente es candidato para la profilaxis de la tromboembolia arterial.²⁵

En los pacientes críticos sin descompensación hemodinámica grave debida a FA, los fármacos elegidos con frecuencia para el control de la frecuencia son los antagonistas del calcio (BCC) no dihidropiridínicos, los betabloqueantes (BB) y los glucósidos cardíacos como la digoxina. Los medicamentos seleccionados para el control del ritmo incluyen con mayor frecuencia el magnesio y la amiodarona, ambos con propiedades de control del ritmo y la frecuencia.²⁵

En pacientes hemodinámicamente inestables con FA con respuesta ventricular rápida (RVR) o cuando ésta contribuye a la isquemia miocárdica en curso, las directrices de 2014 de la American Heart Association, el American College of Cardiology y la Heart Rhythm Society hacen una recomendación para la descarga capacitiva controlada por tensión.²⁶ Tras el manejo de la frecuencia y el ritmo de la FA durante la enfermedad crítica, el siguiente dilema clínico suele ser la decisión de iniciar la profilaxis de la tromboembolia arterial con anticoagulación. Los pacientes con enfermedad crítica y FA tienen un riesgo dos veces mayor de ictus isquémico intrahospitalario en comparación con los que no padecen FA,²⁷ pero también tienen un mayor riesgo de hemorragia y a menudo requieren procedimientos invasivos que pueden hacer necesaria la interrupción de la anticoagulación; las decisiones relativas a la anticoagulación de los pacientes críticos son complejas.

Predicción del riesgo de ictus y hemorragia

La introducción de la puntuación CHA2DS2-VASc ha simplificado la decisión inicial de ACO en pacientes con FA. Significa insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años (duplicada), diabetes, ictus (duplicada), enfermedad vascular, edad entre 65 y 74 años y sexo (femenino). Los pacientes sin factores clínicos de riesgo de ictus no

necesitan tratamiento antitrombótico, mientras que los pacientes con factores de riesgo de ictus (es decir, puntuación CHA2DS2-VASc de 1 o más para los hombres, y de 2 o más para las mujeres) probablemente se beneficien de los ACO. Otros factores de riesgo de ictus menos establecidos son el cociente internacional normalizado (INR) inestable y el tiempo en rango terapéutico (TTR) bajo en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK); hemorragia o anemia previas; exceso de alcohol y otros marcadores de adherencia terapéutica disminuida; ERC; troponina de alta sensibilidad elevada; y péptido natriurético N-terminal pro-B elevado.

Se han desarrollado varias puntuaciones de riesgo hemorrágico, principalmente en pacientes en tratamiento con AVK. Entre ellas se encuentran HAS-BLED [hipertensión, función renal/hepática anormal (1 punto cada una), ictus, antecedentes o predisposición hemorrágica, INR lábil, edad avanzada (.65 años), fármacos/alcohol concomitantes (1 punto cada una)], ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) y, más recientemente, la puntuación de hemorragia ABC (edad, biomarcadores, historia clínica), que también hace uso de biomarcadores seleccionados.

8

Evento vascular cerebral

Las consecuencias de las enfermedades cerebrovasculares se encuentran entre los principales problemas de salud en todo el mundo. La enfermedad de los vasos cerebrales grandes y pequeños puede desencadenar un ictus y contribuir al componente vascular de otras formas de disfunción y degeneración neurológicas. Casi el 60% de todos los ictus se producen en personas menores de 70 años, y las tasas de incidencia de ictus han mostrado un aumento brusco y constante entre los jóvenes de 15 a 49 años. (28) Los ictus pueden clasificarse en hemorrágicos o isquémicos, y estos últimos representan casi el 87% de todos los casos de ictus. ²⁸

Evento cerebrovascular isquémico

Fisiopatología

Varios mecanismos importantes contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo cerebral (FSC). En conjunto, estos mecanismos determinan el FSC basal y subyacen a los ajustes de la perfusión que se producen de forma aguda (de segundos a minutos) y crónica (de meses a años) en respuesta a condiciones fisiológicas y fisiopatológicas.²⁹ La embolia de una arteria cerebral conduce a un ictus isquémico con isquemia e hipoxia en la infracción de las áreas cerebrales correspondientes, lo que provoca la muerte neuronal y déficits neurológicos irreversibles. Tras la isquemia, las neuronas no pueden mantener inmediatamente su gradiente iónico transmembrana normal y la homeostasis. Esto desencadena varios procesos que conducen a la muerte celular, como la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y nitratativo, la inflamación y la apoptosis. Estos procesos fisiopatológicos son muy perjudiciales para las neuronas, las células gliales y las células endoteliales.³⁰⁻³² Están interrelacionados y se desencadenan mutuamente de forma continua en un bucle de retroalimentación positiva que destruye neuronas.³³ Además, la lesión por isquemia-reperfusión (IRI) que se produce una vez restablecido el flujo sanguíneo puede exacerbar estos procesos.³⁴ Durante la rápida recanalización del flujo sanguíneo, la demanda de azúcares y oxígeno aumenta rápidamente, la oxidasa se activa en grandes cantidades y el grado de oxidación tisular aumenta enormemente. Estos cambios dan lugar a un "estallido oxidativo" celular y a una formación excesiva de especies reactivas del oxígeno (ROS), lo que provoca isquemia cerebral secundaria y daño cerebral por reperfusión. Como progresión patológica más básica y crítica de la lesión cerebral, el estrés oxidativo causa apoptosis neuronal, activación de vías de señalización inflamatorias y deterioro de la barrera hematoencefálica (BHE).³⁵⁻³⁷

La clasificación del subtipo/etiología incluye las siguientes: 1) aterosclerosis de grandes arterias, 2) cardioembolia, 3) oclusión de pequeños vasos, 4) ictus de otra etiología determinada, y 5) ictus de etiología indeterminada (criptogénico).³⁸

Cuadro clínico

El ictus es un diagnóstico clínico y varias características de la presentación clínica del paciente pueden utilizarse para identificar a los pacientes con ictus: Equilibrio, aparición aguda o repentina de pérdida de equilibrio o coordinación. Ojos, visión borrosa o poco clara, visión doble y preferencia de mirada. Debilidad facial o asimetría facial. Debilidad en brazos y/o piernas. Dificultad para hablar. El tiempo es cerebro, tiempo para activar el sistema de ictus y reloj de ictus. ³⁹

Diagnóstico

En su diagnóstico se utilizan de forma rutinaria diferentes técnicas de imagen, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). La evaluación del desajuste de la RM entre las imágenes ponderadas por difusión (DWI) y la recuperación de inversión atenuada por fluidos (FLAIR), así como las imágenes de perfusión por TC (CTP) pueden distinguir entre núcleo y penumbra. ⁴⁰ Estas dos modalidades avanzadas de neuroimagen se han utilizado en una ventana de tiempo ampliada para seleccionar a los pacientes que probablemente se beneficiarán de las estrategias de reperfusión tanto de la trombólisis intravenosa (TIV) como del tratamiento endovascular (TVE), también aquellos que se presentan más allá de la ventana de tiempo de 4,5-6 h o con un tiempo de inicio desconocido/despertado. ⁴¹

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento avanzado del ictus es la revascularización y la limitación de las lesiones neuronales secundarias. ³⁹ El único tratamiento sistémico farmacológico aprobado es la TIV con alteplasa, un activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA)⁴²⁻⁴⁴ que suele recomendarse administrar en las 4,5 h siguientes al inicio de los síntomas. La TIV puede administrarse sola o en combinación con la TVE con trombectomía mecánica (TM), en caso de oclusión de grandes vasos (OVG). La MT se recomienda dentro de las 6 h siguientes al inicio de los síntomas en pacientes con OVG en combinación con TVI dentro de las 4,5 h siguientes al inicio de los síntomas y sola entre las 4,5 h y las 6 h siguientes al inicio de los síntomas. ⁴⁵⁻⁴⁸

Puede ser necesario administrar oxígeno suplementario si la saturación del paciente es inferior al 94%. El rápido deterioro neurológico y la consiguiente pérdida de conciencia con deterioro de los reflejos que mantienen las vías respiratorias exigen un control definitivo de las vías respiratorias. Como parte de la autorregulación cerebral, la presión arterial suele elevarse durante la fase aguda del SIA, maximizando la perfusión en las zonas isquémicas. Las directrices actuales de la AHA/ASA recomiendan la hipertensión permisiva con un objetivo de presión arterial inferior o igual a 220/120 mm Hg durante las primeras 24-48 horas. Sin embargo, estas variables de presión arterial sólo se aplican si el paciente no se somete a ninguna intervención aguda, como un IV-tPA o un EVT. Si el paciente recibe IVtPA, el riesgo de transformación hemorrágica aumenta y la presión arterial debe reducirse a menos o igual a 185/110 mmHg antes de la administración de IV-tPA y a menos o igual a 180/105 mmHg una vez que se ha administrado IV-tPA.^{49,50} Las pruebas indican que la hiperglucemia intrahospitalaria persistente durante las primeras 24 horas después de un SCA se asocia con peores resultados en comparación con la normoglucemia debido a múltiples mecanismos potenciales, como la disfunción endotelial, el aumento del estrés oxidativo y el deterioro de la fibrinólisis. Sin embargo, en el ensayo clínico Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE), financiado por el NINDS, un protocolo intensivo de insulina IV para alcanzar una glucosa sistémica entre 80 y 130 mg/dL no se asoció a resultados favorables a los 90 días en comparación con un régimen estándar de insulina en "escala móvil" para mantener la glucosa entre 80 y 180 mg/dL.⁵¹

Evento cerebral hemorrágico

El ictus hemorrágico se debe a una hemorragia cerebral por rotura de un vaso sanguíneo. El ictus hemorrágico puede subdividirse en hemorragia intracerebral (HIC) y hemorragia subaracnoidea (HSA). La HIC es una hemorragia en el parénquima cerebral y la HSA es una hemorragia en el espacio subaracnoideo.⁵²

La hipertensión es la causa más frecuente de ictus hemorrágicos. Las localizaciones habituales de la hemorragia intracerebral inducida por la hipertensión son las pequeñas

arterias penetrantes que se originan en las arterias basilares o en las arterias cerebrales anterior, media o posterior..⁵³ La angiopatía amiloide cerebral (AAC) es una causa importante de hemorragia intracerebral lobular primaria en adultos mayores. Se caracteriza por el depósito del péptido amiloide- β en los capilares, las arteriolas y las arterias pequeñas y medianas de la corteza cerebral, las leptomeninges y el cerebelo.⁵⁴ Las causas habituales de hemorragia subaracnoidea espontánea (HSA) son la rotura de un aneurisma, la malformación arteriovenosa, la vasculitis, la disección de la arteria cerebral, la trombosis del seno dural y la apoplejía hipofisaria. Los factores de riesgo son la hipertensión, las píldoras anticonceptivas orales, el abuso de sustancias y el embarazo.⁵⁵

Fisiopatología

Las localizaciones habituales de la hemorragia son los ganglios basales (50%), los lóbulos cerebrales (10% a 20%), el tálamo (15%), la protuberancia y el tronco encefálico (10% a 20%), y el cerebelo(10%).⁵²

La lesión primaria se debe a la compresión del tejido cerebral por el hematoma y al aumento de la presión intracraneal (PIC).⁵⁶ A la lesión secundaria contribuye la inflamación, la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), el edema, la sobreproducción de radicales libres como las especies reactivas del oxígeno (ROS), la excitotoxicidad inducida por el glutamato y la liberación de hemoglobina y hierro del coágulo. Por lo general, el hematoma se agranda en un plazo de 3 a 12 horas. El agrandamiento del hematoma se produce en 3 horas en un tercio de los casos. El edema perihematoma aumenta en 24 horas, alcanza su punto máximo en torno a los 5 o 6 días y dura hasta 14 días. Hay una zona de hipoperfusión alrededor del hematoma. Los factores causantes del deterioro de la HIC son la expansión del hematoma, la hemorragia intraventricular, el edema perihematoma y la inflamación.⁵² El hematoma cerebeloso produce hidrocefalia por compresión del cuarto ventrículo en la fase inicial.

La hemorragia subaracnoidea espontánea no aneurismática puede ser una HSA perimesencefálica o no perimesencefálica. En la HSA perimesencefálica, la hemorragia se produce principalmente en la cisterna interpeduncular. El esfuerzo físico, como la

maniobra de Valsalva que produce un aumento de la presión intratorácica, y la elevación de la presión venosa intracraneal, es un factor predisponente de la HSA no aneurismática perimesencefálica (HSA-PM).⁵⁷ En la HSA no perimesencefálica (HSA-NM) hay una distribución difusa de la sangre.⁵⁸

Cuadro clínico

Las manifestaciones más comunes del ictus son cefalea, afasia, hemiparesia y parálisis facial.⁵⁹ La presentación del ictus hemorrágico suele ser aguda y progresiva. El dolor de cabeza de aparición aguda, los vómitos, la rigidez del cuello, el aumento de la presión arterial y los signos neurológicos de rápida evolución son las manifestaciones clínicas comunes del ictus hemorrágico.⁶⁰ Los síntomas pueden indicar la extensión y la localización de la hemorragia.

Diagnóstico

La TC se considera el "estándar oro" en la detección de la hemorragia aguda debido a su sensibilidad, la hemorragia aumenta su atenuación de 30-60 unidades Hounsfield (UH) en la fase hiperaguda a 80-100 UH con el paso de las horas.⁶¹

Tratamiento

Hay muchos ensayos sobre el tratamiento óptimo del ictus hemorrágico: La TA debe reducirse gradualmente hasta 150/90 mmHg utilizando betabloqueantes (labetalol, esmolol), inhibidor de la ECA (enalapril), antagonista del calcio (nicardipino) o hidralazina. La TA debe controlarse cada 10-15 minutos. El tratamiento inicial de la presión intracraneal (PIC) elevada consiste en elevar la cabecera de la cama a 30 grados y utilizar agentes osmóticos (manitol, solución salina hipertónica). El manitol al 20% se administra a una dosis de 1,0 a 1,5 g/kg. La hiperventilación tras la intubación y la sedación hasta una pCO de 28 a 32 mmHg serán necesarias si la PIC sigue aumentando. Se administra terapia hemostática para reducir la progresión del hematoma. Esto es especialmente importante para revertir la coagulopatía en pacientes que toman anticoagulantes. Se utiliza vitamina K, concentrados de complejo de protrombina (CCP), factor VII activado recombinante (rFVIIa), plasma fresco congelado (PFC), etc. Alrededor del 3 al 17% de los pacientes tendrán una crisis en las dos primeras semanas, y el 30%

de los pacientes mostrarán actividad eléctrica convulsiva en la monitorización del EEG. Aquellos con convulsiones clínicas o electrográficas deben ser tratados con fármacos antiepilépticos.^{62,63}

Los distintos tipos de tratamiento quirúrgico del ictus hemorrágico son la craneotomía, la craniectomía descompresiva, la aspiración estereotáctica, la aspiración endoscópica y la aspiración con catéter.⁶³

2. JUSTIFICACIÓN

A pesar de la extensa investigación sobre la asociación entre la FA y el EVC, la evidencia actual presenta heterogeneidad y no siempre es concluyente. Algunos estudios reportan resultados inconsistentes, mientras que otros presentan limitaciones metodológicas.

En este contexto, la realización de una revisión sistemática se presenta como una herramienta fundamental para sintetizar la información disponible de manera sistemática y metódica. Esto permitirá obtener una evaluación más precisa del riesgo de EVC asociado a la FA, lo que tendrá importantes implicaciones para la práctica clínica.

Una revisión sistemática puede contribuir significativamente a la práctica médica en diversos aspectos tales como proporcionar una visión más precisa y actualizada de la asociación entre la FA y el EVC, facilitando la toma de decisiones informadas sobre el tratamiento y la prevención. Además, mediante la integración de la evidencia, podría ser posible determinar las áreas donde se necesita más investigación, dirigiendo futuros estudios hacia la obtención de evidencia más robusta y específica.

La realización de una revisión sistemática sobre la asociación entre la FA y el EVC es crucial para mejorar la comprensión del riesgo de EVC en esta población y para mejorar la práctica clínica. Esta revisión permitirá sintetizar la evidencia disponible de manera sistemática y metódica, proporcionando una evaluación más precisa del riesgo y facilitando la toma de decisiones informadas para la prevención y el tratamiento del EVC en pacientes con FA.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre el diagnóstico de fibrilación atrial con el desarrollo de evento vascular cerebral en pacientes adultos?

P: Población adulta

I: Fibrilación atrial

C: No aplica

O: Desarrollo de evento vascular cerebral

4. HIPOTESIS

Existe una asociación entre el diagnóstico de fibrilación atrial con el desarrollo de evento vascular cerebral en pacientes adultos.

5. OBJETIVOS

Determinar la asociación entre el diagnóstico de fibrilación atrial con el desarrollo de evento vascular cerebral en pacientes adultos.

6. METODOS

Registro del protocolo

El protocolo de la revisión sistemática fue registrado ante el organismo Open Science Framework y cuenta con el identificador doi: 10.17605/OSF.IO/9ZAHT

Criterios de selección

Se incluyeron los artículos que cumplieran con los siguientes criterios:

- Estudios observacionales o ensayos clínicos controlados aleatorizados que evalúen la asociación entre la fibrilación atrial y el evento vascular cerebral.
- Estudios con pacientes adultos mayores a 18 años.

- Estudios que incluyan participantes con antecedente de evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico o que presenten el mismo durante el seguimiento.
- Estudios que incluyan participantes con antecedente de fibrilación atrial o que presenten la misma durante el seguimiento.

Fueron excluidos de la revisión sistemática los estudios que cumplieran con las siguientes características:

- Estudios en los que los participantes eran pacientes pediátricos.
- Estudios con pacientes con fibrilación atrial congénita.
- Estudios en los cuales el evento cerebrovascular haya sido causa de un evento físico (traumatismo) o un defecto anatómico (ruptura de aneurisma) comprobado.
- Estudios en los que la fibrilación atrial haya sido detectada y curada en el pasado o sin presencia de la misma durante el seguimiento.
- Estudios en los cuales el evento vascular cerebral se haya presentado previo a la identificación de la fibrilación atrial.

Fuentes de información

La búsqueda de los estudios se realizó dentro de las bases de datos tales como PubMed, Web of Science y Ovid Medline.

Estrategias de búsqueda

Las estrategias de búsqueda se realizaron mediante la definición de las palabras clave “Fibrilación atrial”, “Accidente cerebrovascular”, “Trastornos del ritmo cardiaco” y “Factor de riesgo”.

Se eligieron los términos mesh “Atrial fibrillation”, “stroke” y “risk factor”. Además, se decidió incluir el término mesh “regression analysis” para poder encontrar estudios que determinen el tamaño de efecto de la asociación entre las dos patologías. La estrategia de búsqueda final se describe a continuación.

("Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "Atrial Fibrillations"[tiab] OR "Fibrillation, Atrial"[tiab] OR "Fibrillations, Atrial"[tiab] OR "Auricular Fibrillation"[tiab] OR "Auricular Fibrillations"[tiab] OR "Fibrillation, Auricular"[tiab] OR "Fibrillations, Auricular"[tiab] OR "Persistent Atrial Fibrillation"[tiab] OR "Atrial Fibrillation, Persistent"[tiab] OR "Atrial Fibrillations, Persistent"[tiab] OR "Fibrillation, Persistent Atrial"[tiab] OR "Fibrillations, Persistent Atrial"[tiab] OR "Persistent Atrial Fibrillations"[tiab] OR "Familial Atrial Fibrillation"[tiab] OR "Atrial Fibrillation, Familial"[tiab] OR "Atrial Fibrillations, Familial"[tiab] OR "Familial Atrial Fibrillations"[tiab] OR "Fibrillation, Familial Atrial"[tiab] OR "Fibrillations, Familial Atrial"[tiab] OR "Paroxysmal Atrial Fibrillation"[tiab] OR "Atrial Fibrillation, Paroxysmal"[tiab] OR "Atrial Fibrillations, Paroxysmal"[tiab] OR "Fibrillation, Paroxysmal Atrial"[tiab] OR "Fibrillations, Paroxysmal Atrial"[tiab] OR "Paroxysmal Atrial Fibrillations"[tiab]) AND ("Stroke"[Mesh] OR "Strokes"[tiab] OR "Cerebrovascular Accident"[tiab] OR "Cerebrovascular Accidents"[tiab] OR "CVA (Cerebrovascular Accident)"[tiab] OR "CVAs (Cerebrovascular Accident)"[tiab] OR "Cerebrovascular Apoplexy"[tiab] OR "Apoplexy, Cerebrovascular"[tiab] OR "Vascular Accident, Brain"[tiab] OR "Brain Vascular Accident"[tiab] OR "Brain Vascular Accidents"[tiab] OR "Vascular Accidents, Brain"[tiab] OR "Cerebrovascular Stroke"[tiab] OR "Cerebrovascular Strokes"[tiab] OR "Stroke, Cerebrovascular"[tiab] OR "Strokes, Cerebrovascular"[tiab] OR "Apoplexy"[tiab] OR "Cerebral Stroke"[tiab] OR "Cerebral Strokes"[tiab] OR "Stroke, Cerebral"[tiab] OR "Strokes, Cerebral"[tiab] OR "Stroke, Acute"[tiab] OR "Acute Stroke"[tiab] OR "Acute Strokes"[tiab] OR "Strokes, Acute"[tiab] OR "Cerebrovascular Accident, Acute"[tiab] OR "Acute Cerebrovascular Accident"[tiab] OR "Acute Cerebrovascular Accidents"[tiab] OR "Cerebrovascular Accidents, Acute"[tiab]) AND ("Regression Analysis"[Mesh] OR "Analysis, Regression"[tiab] OR "Analyses, Regression"[tiab] OR "Regression Analyses"[tiab] OR "Regression Diagnostics"[tiab] OR "Diagnostics, Regression"[tiab] OR "Statistical Regression"[tiab] OR "Regression, Statistical"[tiab] OR "Regressions, Statistical"[tiab] OR "Statistical Regressions"[tiab]) AND ("Risk Factors"[Mesh] OR "Factor, Risk"[tiab] OR "Risk Factor"[tiab] OR "Social Risk Factors"[tiab] OR "Factor, Social Risk"[tiab] OR "Factors, Social Risk"[tiab] OR "Risk Factor, Social"[tiab] OR "Risk Factors, Social"[tiab] OR "Social Risk Factor"[tiab] OR "Health Correlates"[tiab] OR "Correlates, Health"[tiab] OR "Population at Risk"[tiab] OR

"Populations at Risk"[tiab] OR "Risk Scores"[tiab] OR "Risk Score"[tiab] OR "Score, Risk"[tiab] OR "Risk Factor Scores"[tiab] OR "Risk Factor Score"[tiab] OR "Score, Risk Factor"[tiab])

Proceso de selección

Una vez elaborada y ejecutada la estrategia de búsqueda se recuperaron los resultados de las búsquedas. Empleando la plataforma Rayyan, se realizó el tamizaje de los estudios recuperados mediante la selección por título y abstract. Aquellos estudios que cumplían con los criterios de inclusión fueron seleccionados como aptos para su inclusión, de no ser así se descartaron.

Posterior a la decisión por abstract se intentó recuperar el texto completo mediante la búsqueda manual en los diferentes repositorios de las revistas o mediante los recursos brindados por CREATIVA.

Una vez recuperado el texto completo de los estudios incluidos, se realizó un segundo tamizaje cuidadoso de los estudios mediante la lectura completa del texto. Aquellos estudios que no contenían información que cumpliera con los criterios de inclusión fueron eliminados dentro de un segundo tamizaje.

7. ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

Evaluaciones

Se realizó un proceso de evaluación crítica de los estudios incluidos mediante las herramientas de evaluación de calidad metodológica y de calidad de la evidencia.

La calidad metodológica fue evaluada mediante la herramienta OPMER⁶⁴, la cual consta de 5 dominios con 5 puntos posibles cada uno. De acuerdo con el puntaje final de cada artículo se ordenaron del estudio con mayor calidad metodológica al estudio con menor calidad metodológica en una tabla.

La calidad de la evidencia fue evaluada mediante las rúbricas del Instituto Joanna Briggs (JBI critical appraisal tools). Se empleó la herramienta correspondiente al diseño metodológico de cada estudio. Los resultados de las evaluaciones se presentan en tablas de resumen diferenciadas de acuerdo con el diseño metodológico.

Los resultados de las evaluaciones se presentan de manera gráfica en tablas, así como de manera narrativa en texto.

Síntesis cualitativa

Para la síntesis cualitativa se extrajeron los datos cualitativos de los estudios, tales como autores, revista, título, abstract, objetivo, población, metodología y pruebas estadísticas, resultados y conclusiones de los autores. Posterior a esto, se analizaron los datos extraídos y se realizó una síntesis global de los estudios de acuerdo con sus características y desenlaces similares. Además, se presentan datos individuales de los estudios relevantes. La extracción de datos se llevó a cabo mediante la creación de una hoja de extracción de datos digital con un respaldo físico (hojas de papel). La información extraída se presenta como síntesis narrativa.

Síntesis cuantitativa

Para la síntesis cuantitativa de los estudios, fue necesario extraer los datos estadísticos de cada uno de los estudios incluidos. Se extrajeron los Odds Ratio y los Hazard Ratio con los intervalos de confianza. Se registraron los estudios y sus subgrupos, así como los desenlaces y características poblacionales para poder realizar análisis inferencial tomando como base lo descrito. El grado de heterogeneidad fue evaluado mediante los estimadores I^2 , tau y X^2 . Se realizó un análisis de sesgo de publicación visualmente mediante la creación de funnel plot y gráficos de regresión para cada uno de los modelos propuestos, así como cuantitativamente mediante el test de Egger. Los cálculos y modelos fueron realizados utilizando los paquetes “ggplot2”, “GGally”, “lattice”, “meta” y “dmetar” para R versión 4.3.

8. RESULTADOS

La búsqueda se realizó en 3 bases de datos diferentes, PubMed, Ovid y Web of Science; se identificaron un total de 1650 estudios. 37 estudios fueron eliminados por presentar duplicados, 42 estudios fueron marcados como ilegibles por el software de tamizaje (Rayyan) ⁶⁵ y 28 estudios fueron eliminados debido a otras razones. Se incluyeron 1543 estudios para el tamizaje por título y texto completo, de los cuales 1473 fueron excluidos

por no cumplir los criterios de inclusión. Debido a esto, se identificaron 70 estudios potenciales para su inclusión, de los cuales 26 estudios no pudieron ser recuperados como texto completo. Posterior a la recuperación del texto se realizó un segundo tamizaje para evaluar la inclusión de los estudios. 7 estudios se marcaron como fuera de enfoque ya que no presentaba ninguna medición de la correlación entre los desenlaces estudiados y 5 estudios que no medían la variable de salida.

Finalmente, se incluyeron 32 estudios en esta revisión sistemática, de los cuales 26 se incluyeron a la revisión cuantitativa, debido a que fueron los únicos que presentaban medidas de asociación entre los dos desenlaces que se requería estudiar. Los 32 estudios fueron empleados para la redacción de la síntesis narrativa.

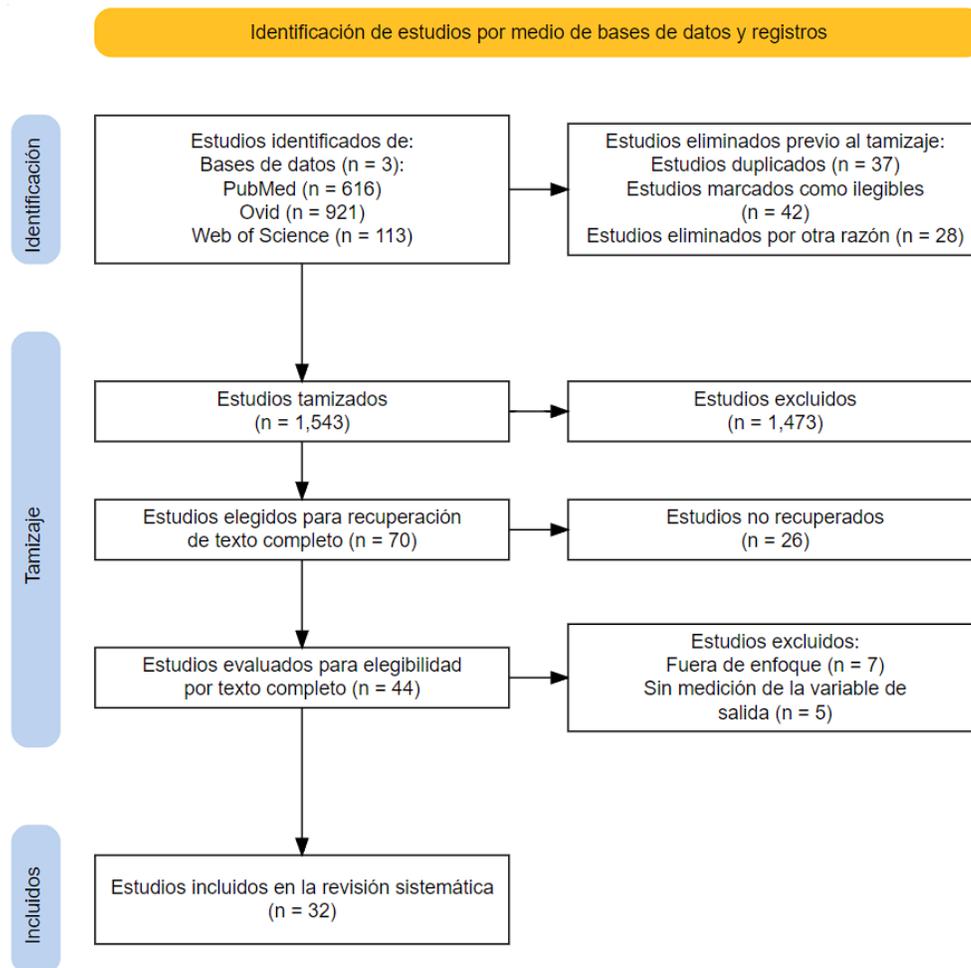


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA

Resumen de las evaluaciones

Los artículos incluidos fueron evaluados mediante las rúbricas OPMER para calidad metodológica y JBI para calidad de la evidencia. De manera global, los artículos presentaron en su mayoría un moderado a alto nivel de la calidad de la evidencia, ya que el promedio del puntaje total entre los artículos fue de 15 puntos.

Por otro lado, las evaluaciones del nivel de calidad de la evidencia mediante las rúbricas JBI mostraron un moderado a alto nivel de calidad, siendo el valor menor de 8 puntos y un máximo de 11 puntos, con una mediana de 9, esto para el total de “Elementos presentes”. Para el total de “Elementos no presentes” el puntaje menor fue 0 y el puntaje mayor fue 3.

Tabla 1 Resultado de las evaluaciones OPMER

Puntajes de las evaluaciones			
Estudio	Objetivo	Tamaño de muestra	Total
Singleton, 2021	Determinar si los biomarcadores sanguíneos pueden mejorar la predicción del riesgo de EVC en pacientes con FA	175	15
Sairenchi, 2021	Investigar la asociación entre FA y el riesgo de muerte por causas cardiovasculares en japon, entre individuos sin factores de riesgo cardiovascular	90629	18

Turchioe, 2022	Examinar las asociaciones entre la FA y los síntomas de EVC en pacientes adultos sin historia clínica de EVC o ataque isquémico transitorio	27135	17
Jung S, 2022	Predecir el desarrollo de EVC isquémico en pacientes con FA basándose en datos de un registro de Corea por medio de un enfoque en machine learning	754949	14
Dardick, 2021	Identificar la proporción del riesgo de EVC en pacientes jóvenes con ataque isquémico criptogámico que puede ser atribuible a los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular.	449	18
Blomstrand, 2014	Estudiar el primer EVC fatal en mujeres mayores de 32 años y evaluar las asociaciones con factores de riesgo	1462	11
Xu, 2022	Evaluar sistemáticamente las tendencias de recurrencia de EVC por medio de la evaluación de la mejoría temporal de la prevención secundaria y los cambios en los patrones de los factores de riesgo en un periodo de 10 años en china	21300	12
Vinding NE, 2022	Determinar la severidad de EVC y la mortalidad a largo y corto plazo en pacientes con FA comparada con pacientes sin FA	29324	17

Siontis KC, 2022	Comparar el riesgo de EVC isquémico o EVC transitorio, subsecuente a FA y mortalidad en pacientes con FA postoperatoria versus pacientes con FA no asociada a cirugía	4321	17
Singleton, 2020	No se presenta. Hipótesis: Los participantes en el estudio REGARDS con FA sin comorbilidades no tendrían riesgo incrementado cuando se comparan con un grupo de referencia sin FA ni comorbilidades cardiovasculares.	28853	12
Proietti, 2017	Describir la prevalencia de EVC en una cohorte de pacientes participantes en un programa de concientización de FA, evaluar los factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular y estudiar el uso de terapia antitrombótica en pacientes con diagnóstico de enfermedad cardiovascular	38034	14
Parkkari, 2023	El objetivo de este estudio retrospectivo era evaluar la incidencia nueva fibrilación o aleteo auricular, el inicio de nueva anticoagulación oral y la incidencia de ictus y hemorragias significativas entre pacientes no anticoagulados pacientes sin antecedentes de fibrilación auricular e implantados con un marcapasos bicameral normal.	1285	18

Pana, 2019	Cuantificar las asociaciones entre factores de riesgo como FA e insuficiencia cardiaca con el desarrollo de EVC .	10816	17
Hörnsten, 2016	Identificar los factores de riesgo para EVC en personas mayores	527	15
Massera, 2017	Investigarla incidencia de muerte y eventos vasculares cerebrales intrahospitalarios entre una cohorte de pacientes hospitalizados que desarrollaron FA de nuevo inicio.	84919	14
Haywood, 2018	Examinar que factores de riesgo se encuentran asociados independientemente con EVC, insuficiencia e infarto cardiacos no fatal, además de la mortalidad en pacientes con fibrilación atrial y flutter comparada con pacientes sin esta patologías	30704	15
Hagii, 2021	Comparar la severidad de EVC cardioembólico en el desenlace funcional entre los pacientes con FA paroxística y FA permanente	358	13
Findlay, 2019	Demostrar la influencia de la FA sobre la tasa de EVC y la probabilidad de los mismos en pacientes con hemodiálisis.	55021	13

Ding, 2022	Evaluar el impacto de la FA en el riesgo de EVC en pacientes que reciben anticoagulación en las cohortes de MURCIA y AMADEUS	5917	16
Wang, 2015	Evaluar el riesgo de EVC isquémico no fatal asociado con la larga duración de la taquicardia y fibrilación atriales	260	17
Kammersgaard, 2006	Determinar los factores independientes de mortalidad a 5 años respecto con los factores de riesgo cardiovascular	899	15
Ovbiagel e, 2006	Evaluar los factores demográficos y clínicos asociados con la presencia y número de microhemorragias cerebrales en pacientes con EVC isquémico	164	16
Harmsen, 2006	Determinar el valor predictivo de los factores de riesgo identificados con el desarrollo de EVC	7494	15
Spengos, 2005	Determinar la asociación entre los factores de riesgo cardiovasculares con el desarrollo de EVC durante el sueño	1448	16
Marini, 2005	Evaluar la prevalencia e influencia de la FA en el pronóstico de los pacientes con EVC de primera vez	3594	17

da Matta, 2012	Determinar si la cardiomiopatía de Chagas se relaciona con el desarrollo de EVC	790	18
Bang C, 2014	Evaluar la asociación de la FA con la mortalidad por eventos cardiovasculares	89703	18
Hornsten, 2016	Investigar los factores asociados EVC incidente en pacientes muy viejos	955	16

Pese a las limitaciones observadas en las evaluaciones, se puede concluir que los estudios presentaron un nivel de calidad metodológica y de la evidencia lo suficientemente robustos para realizar inferencias válidas sobre los resultados obtenidos en esta revisión sistemática.

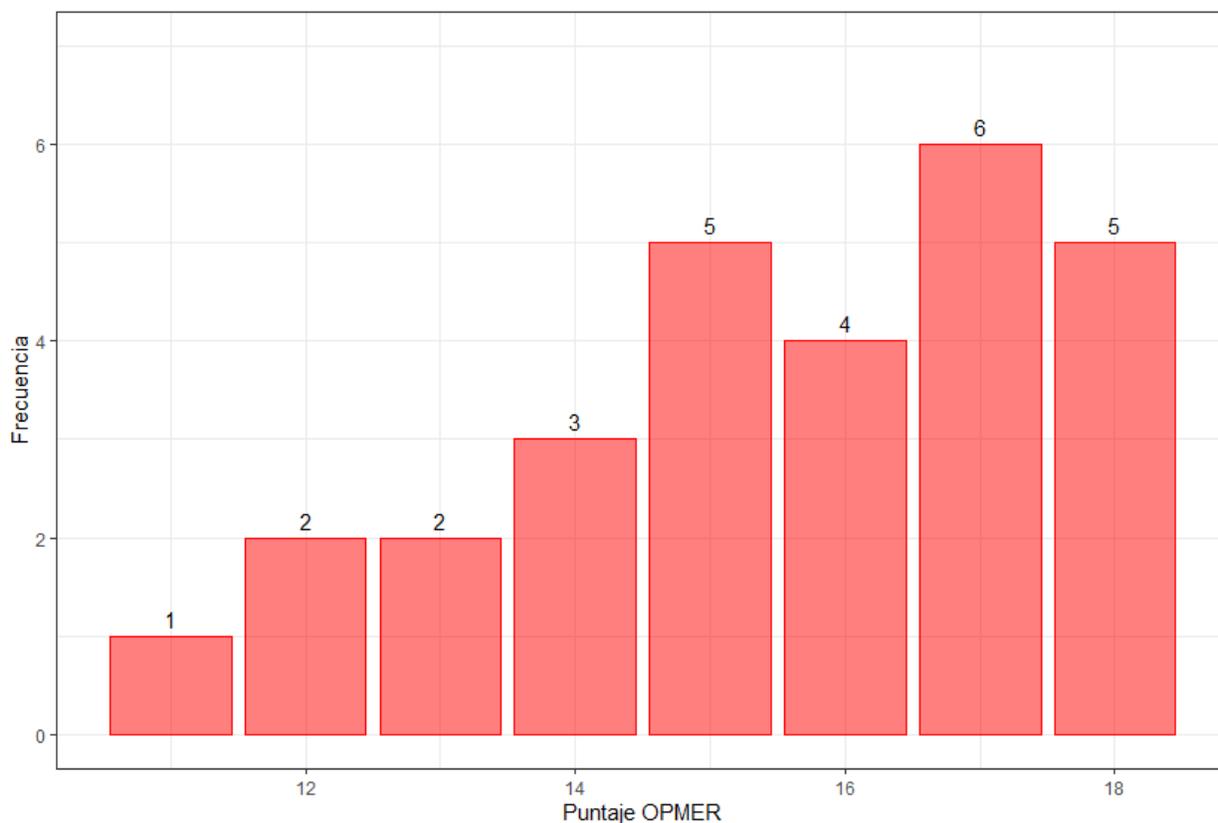


Figura 2 Gráfica de los puntajes OPMER

Resultados de la síntesis cualitativa

Los estudios recuperados presentaban similitudes cualitativas respecto a la forma de medición del desenlace, así como a las características poblacionales. El tamaño de muestra fue variable a través de los estudios, presentando un rango entre 130 pacientes a 263295 pacientes. Identificamos que dentro de los estudios recuperados, 9 estudios se basaban en cohortes previamente registradas, de los cuales 7 estudios midieron la asociación entre la FA y EVC tomando en cuenta el tiempo de FA⁶⁶⁻⁷², y solo dos midieron la asociación atemporal^{73,74}.

Marini C et al ⁷⁵ realizaron un estudio donde se evaluó la prevalencia e influencia de la FA en pacientes con evento vascular cerebral (EVC) por primera vez. El estudio se desarrolló en un periodo de 5 años en una cohorte italiana. Dentro de este tiempo se

identificaron 3594 pacientes con un EVC por primera vez, de los cuales 869 pacientes presentaban AF. Encontraron que la prevalencia de la FA incrementaba conforme incrementar edad, además que posterior a la realización de un análisis de regresión por modelos proporcionales encontraron que la presencia de fibrilación atrial se asociaba significativamente con la mortalidad al año y a los 30 días por EVC (HR = 1.51 [1.30, 1.74], 1.47 [1.25, 1.72] respectivamente).

En un estudio realizado por Spengos, en el año 2005, se evaluó la asociación entre los factores de riesgo vasculares para EVC con los diferentes subtipos y con la ocurrencia de éste durante el sueño. Se recolectó un total de 1654 pacientes obtenidos de una cohorte de Atenas reclutados entre el periodo de junio 1992 a mayo 2003. Los resultados obtenidos mostraron 1448 pacientes con EVC, de los cuales 264 se presentaron durante el sueño. Al evaluar las diferencias entre los subgrupos “EVC durante el sueño” y “EVC despierto”, se encontraron diferencias significativas para el factor de riesgo de FA, siendo mayor el porcentaje de pacientes con FA y con EVC durante el sueño, sin embargo, el análisis de regresión se encontró a la FA con asociación significativamente negativa, lo cual discuerda de lo analizado por otros autores, sin embargo, estos resultados se deben muy probablemente a la forma de medición del desenlace (EVC durante el sueño) ⁷⁶.

Por su parte, Harmsen en el 2006, estudiaron el valor predictivo de 14 factores identificados como factores de riesgo con el desarrollo de EVC fatal y no fatal. Su población se basó en un estudio realizado y publicado previamente iniciado en Göteborg, Suecia en 1970. Se intentó contactar a los participantes que incluyó el estudio previo y fueron valorados en el hospital de cardiología Sahlgrenska. El periodo de seguimiento se realizó entre los años 1973 a 1998, durante el cual se presentaron 1019 eventos. Se encontró que los factores asociados difieren entre los periodos de evaluación. Mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, se encontró que la presencia de FA se asociaba significativamente con el desarrollo de EVC. Esta asociación se mostró presente en el modelo no ajustado, el modelo ajustado por edad y el modelo ajustado por el resto de los factores estudiados, por lo que los resultados obtenidos presentan una gran robustez estadística ⁷⁰.

Ovbiagele y su equipo de trabajo realizaron un estudio determinando la asociación de factores demográficos con el desarrollo de micro hemorragias cerebrales. Su estudio constó de 300 pacientes hospitalizados de los cuales 164 cumplieron con los criterios de inclusión. Mediante análisis bivariado y univariado, pudieron encontrar que la historia de FA se asociaba positivamente con el desarrollo de estas micro hemorragias, sin embargo, la historia de FA no se vió asociada con el número de micro hemorragias ⁷⁷.

En un estudio realizado por Kammergaard en el año 2006, se tuvo como objetivo determinar los predictores independientes de mortalidad a 5 años respecto a los factores de riesgo cardiovasculares. Se incluyeron pacientes con factores de riesgo para EVC durante un periodo de tiempo de 25 meses. El estudio se diseñó como un estudio prospectivo en el cual reclutaron 899 pacientes. Mediante un análisis de regresión se demostró la asociación de la FA con la mortalidad por EVC a 5 años, además se puede observar en el análisis de Kaplan Meier, la diferencia entre la supervivencia de los grupos sin FA y con FA, siendo comprobable con el análisis de log-rank el cual mostró significancia estadística ($p < 0.001$), lo cual nos indica que además de estar positivamente asociada la presencia de FA con el desarrollo de EVC, además, la supervivencia de los pacientes con FA es menor respecto a la de aquellos sin FA ⁶⁷.

Dentro del análisis individual de los estudios, cabe resaltar el estudio realizado por Wang en el 2015, en donde los investigadores tuvieron como objetivo determinar el riesgo de EVC no fatal y su asociación con la duración de taquicardia atrial y fibrilación atrial, así como los factores de riesgo en pacientes con dispositivos cardiacos. El estudio realizado en el Chang Gung Memorial Hospital encontró una asociación altamente positiva entre la presencia de FA paroxística y FA crónica con el desarrollo de EVC. La asociación presentó un tamaño de efecto alto y desproporcionado respecto a otros estudios, ya que mostró un valor de HR=97.77 [15.74, 607.31] y 162.59 [5.37, 4922] para los modelos univariados y multivariados respectivamente.

Bang et al, 2014⁷⁸, realizaron un estudio donde se intentó asociar la mortalidad de la FA de reciente diagnóstico con la mortalidad por causas cardiovasculares. Posterior a la recolección de datos a partir de una cohorte danesa registrada desde 1978 los

investigadores midieron el desenlace analizando el impacto de la FA de nueva aparición en la mortalidad por todas las causas, la muerte cardiovascular, el ictus mortal/no mortal y el reinfarto mortal/no mortal. Llegaron a la conclusión de que la FA de nueva aparición en pacientes con IM se asocia a un mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos, incluidas tasas más elevadas de mortalidad por todas las causas, muerte cardiovascular, ictus mortal/no mortal y reinfarto mortal/no mortal en comparación con los pacientes que permanecen en ritmo sinusal.

da Matta y su equipo de investigadores, en el año 2012 realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar la prevalencia y los factores de riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con miocardiopatía relacionada con Chagas y miocardiopatía no relacionada con Chagas.

El estudio se realizó en 790 pacientes con miocardiopatía, incluidos 329 pacientes con miocardiopatía relacionada con Chagas y 461 pacientes con miocardiopatía no relacionada con Chagas. El resultado de interés, el ictus, se diagnosticó a partir de la evaluación clínica y los registros médicos. Los investigadores concluyeron que la miocardiopatía relacionada con Chagas se asociaba de forma independiente con una alta prevalencia de ictus. También descubrieron que el ictus se producía en un número significativo de pacientes chagásicos sin factores de riesgo vasculares tradicionales.

Resultados de la síntesis cuantitativa

Se empleó el modelo genérico de varianza inversa. Los tamaños de efecto recopilados y sus intervalos de confianza fueron empleados para el cálculo de los errores estándar mediante la aproximación logarítmica del cálculo del error estándar.

Se construyeron dos modelos de meta análisis, uno para cada tipo de tamaño de efecto. Para ambos modelos el estimador global fue calculado mediante el modelo de efectos aleatorios, debido a la heterogeneidad cualitativa encontrada durante el proceso de extracción de datos cualitativos.

Realizamos una especial consideración dentro del modelo cuyo estimador de tamaño de efecto eran los Hazard Ratio, debido a que, presentaron dos estudios cuyos estimadores

eran desproporcionados a los del resto de los estudios, por ende, se tomó la decisión de no incluir los datos de tal estudio, debido a que desviaban significativamente el estimador global.

El análisis cuantitativo realizado para los estudios con odds ratio reportado como medida de efecto, incluyó un total de 228904 pacientes, mientras que el análisis cuantitativo para los estudios con hazard ratio reportado como medida de efecto incluyó un total de 700672 pacientes.

El metaanálisis de los estudios que presentaron odds ratio como tamaño de efecto incluyó 9 estudios con 15 subgrupos en total. El estimador global calculado mediante efectos aleatorios mostró un odds ratio de 1.65 IC⁹⁵ [1.23, 2.22]. Se demostró un alto índice de heterogeneidad con un valor de i^2 de 93% confirmado por la prueba de Chi². La mayoría de los estudios mostraron un tamaño de efecto con asociación positiva entre la presencia de FA con el desenlace de evento vascular cerebral (EVC), además el peso de los estudios se mostró distribuido de forma uniforme a través de todos los estudios y sus subgrupos, siendo el estudio de Ovbiagele B, 2006 ⁷⁷ el de menor peso (3.9%) y los estudios de Vinding NE, 2022⁷⁹ y Massera D, 2017⁸⁰, sin embargo, los pesos fueron calculados mediante los subgrupos y no los estudios individuales, debido a que para fines del metaanálisis, la combinación de los subgrupos es más útil para determinar la verdadera asociación.

Se encontró una asociación negativa en un único estudio ⁷⁶, esto debido a que el desenlace fue medido de forma distinta al resto de los estudios. Aunado a esto, los estudios de Ding WY, 2022 ⁷⁴ y Massera D, 2017 ⁸⁰ mostraron una asociación nula con el desenlace, ya que el estimador del efecto global cruza la línea de no efecto. Al analizar la discordancia, podemos observar que esta se puede deber probablemente a que el desenlace fue evaluado a diferente tiempo en el estudio de Massera ⁸⁰ y en diferente población en el caso de Ding WY ⁷⁴. Pese a tales discordancias, el estimador del efecto global permaneció con una asociación positiva, lo cual nos indica que si existe tal asociación entre la FA con el desarrollo de EVC.

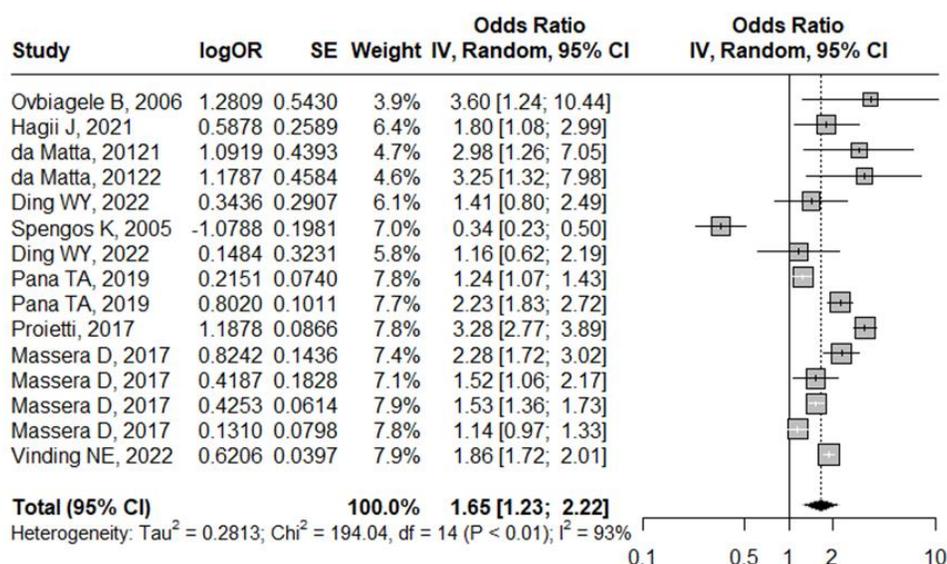


Figura 3 Forest plot de los estudios que reportaron Odds Ratio

El metaanálisis de los estudios que presentaron hazard ratio como tamaño de efecto incluyó 17 estudios con 23 subgrupos. Inicialmente se realizó un modelo de metaanálisis incluyendo 25 grupos, sin embargo, se demostró que el estudio de Wang, 2015 ⁸¹, presentaba un tamaño de efecto desproporcionado, por lo que al realizar un análisis de sensibilidad se optó por eliminar los subgrupos que contenía. Para este caso, el estimador global mostró un hazard ratio de 1.90 IC⁹⁵ [1.66, 2.18]. Se demostró un moderadamente alto índice de heterogeneidad con un I² de 86%, comprobada con la prueba de Chi². En este caso, el peso de cada subgrupo se distribuyó parcialmente de forma uniforme siendo los estudios de Harmsen P, 2006 ⁷⁰ y Peters, 2020 ⁷² con menor peso (2.1%) y el estudio de Mace-Brickman, 2019 ⁷¹ el de mayor peso (5.8%).

Dentro de este análisis se encontró discordancia entre subgrupos de Singleton MJ, 2020 ⁸², Siontis KC, 2022 ⁸³ y Xu J, 2022 ⁶⁹ al no presentar una asociación. Al analizar individualmente los estudios, es posible notar que la razón de las discordancias es debido a las características poblacionales, ya que los estudios fueron realizados en cohortes con características diferentes entre sí.

Pese a las modificaciones del metaanálisis mediante los análisis de sensibilidad, el estimador global permaneció mostrando una asociación positiva, lo cual fortalece lo concluido tanto en la síntesis narrativa como en la síntesis cuantitativa de los estudios que mostraron odds ratio como tamaño de efecto.

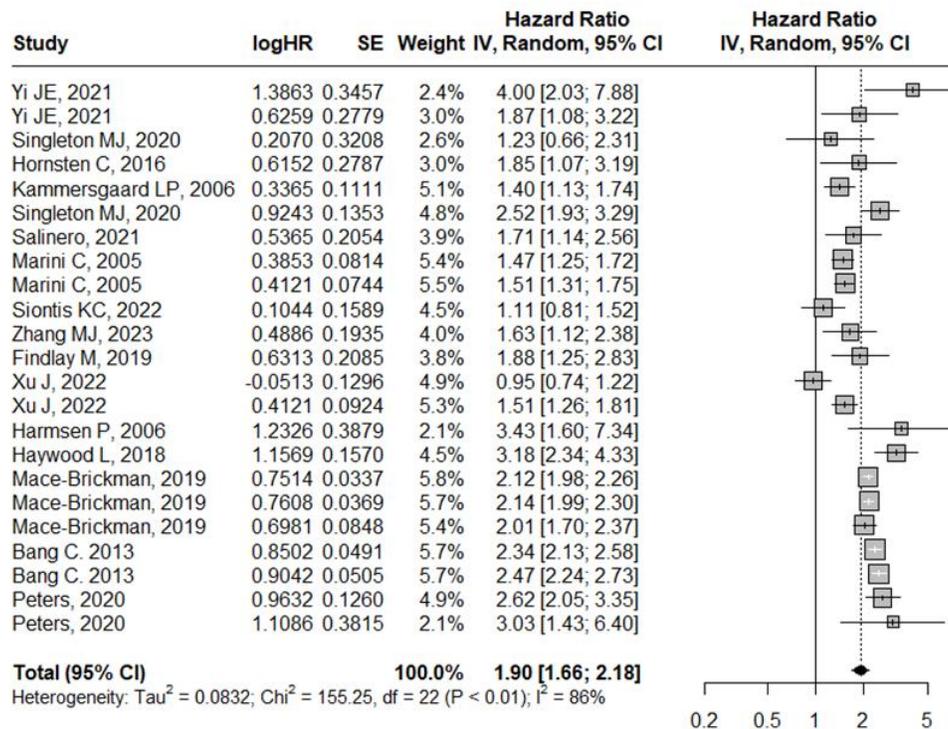


Figura 4 Forest plot de los estudios que reportaron Hazard ratio

Además, se realizaron análisis de sesgo de publicación mediante funnel plot, gráficos de regresión y el test de Egger.

Para los estudios que mostraron odds ratio como tamaño de efecto tuvieron un efecto simétrico, sin embargo 6 de los estudios se muestran fuera de los límites de confianza.

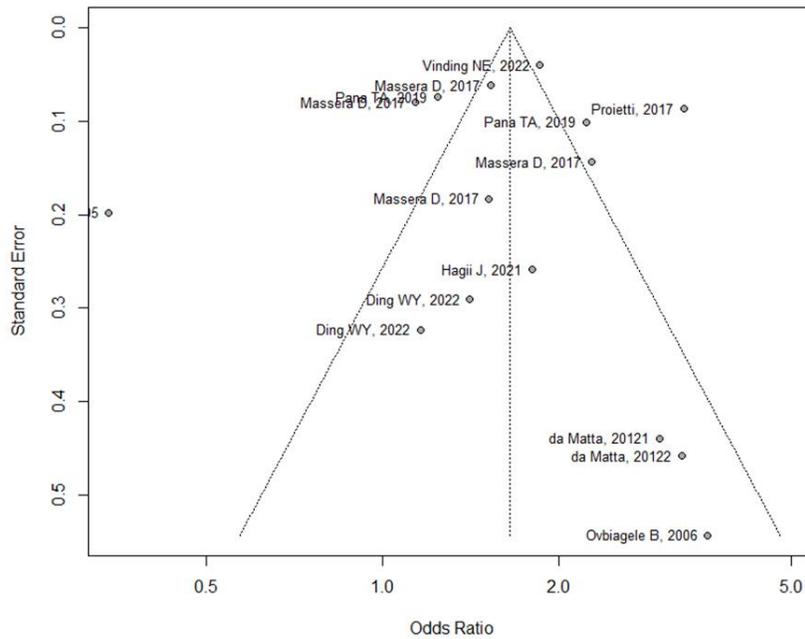


Figura 5 Funnel plot de los estudios que reportaron Odds ratio

Para comprobar la presencia de sesgo de publicación se realizó el test de Egger que mostró un valor de $p=0.7$, con intercepto de -0.42 IC⁹⁵ $[-3.6, 2.75]$, lo que indica la ausencia de asimetría en el funnel plot y la ausencia de sesgo de publicación.

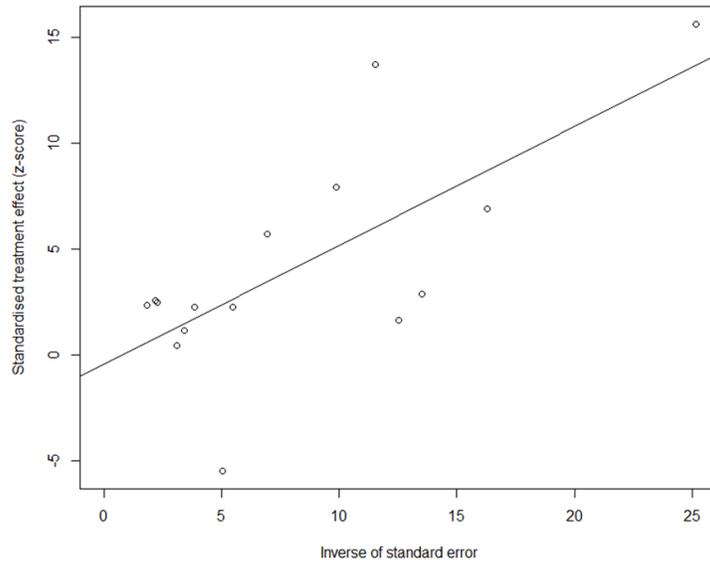


Figura 6 Gráfico de regresión de los estudios que reportaron Odds Ratio

En cuanto a los estudios que mostraron hazard ratio como tamaño de efecto, mostraron una alta asimetría al análisis visual del funnel plot, ya que 13 de los subgrupos incluidos se muestran fuera de los intervalos de confianza.

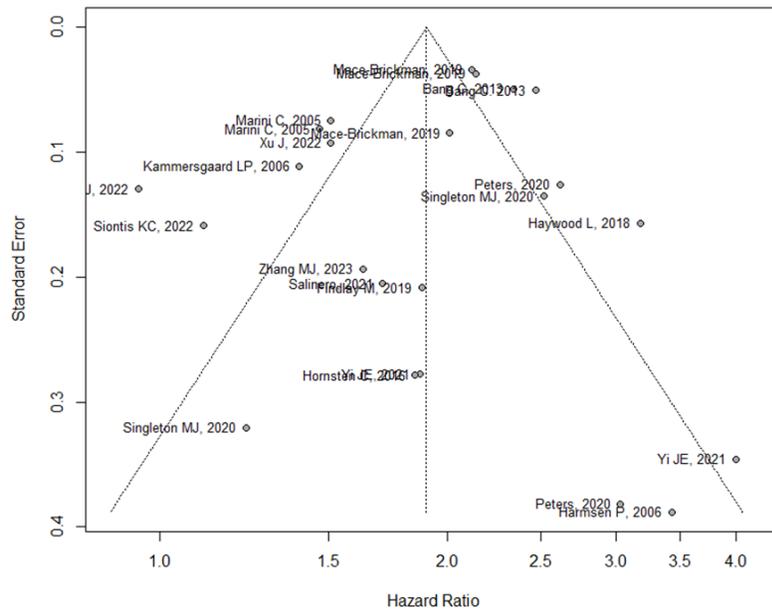


Figura 7 Funnel plot de los estudios que reportaron Hazard ratio

Para este caso, también se realizó el análisis mediante el test de Egger para comprobar la presencia de sesgo de publicación. Pese a la aparente presencia de sesgo de publicación al análisis visual, el test de Egger mostró un valor de $p=0.24$, con un intercepto de -1.08 IC⁹⁵ $[-2.83, 0.67]$. Lo anterior indica la ausencia de sesgo de publicación de forma cuantitativa pese a la asimetría observada visualmente.

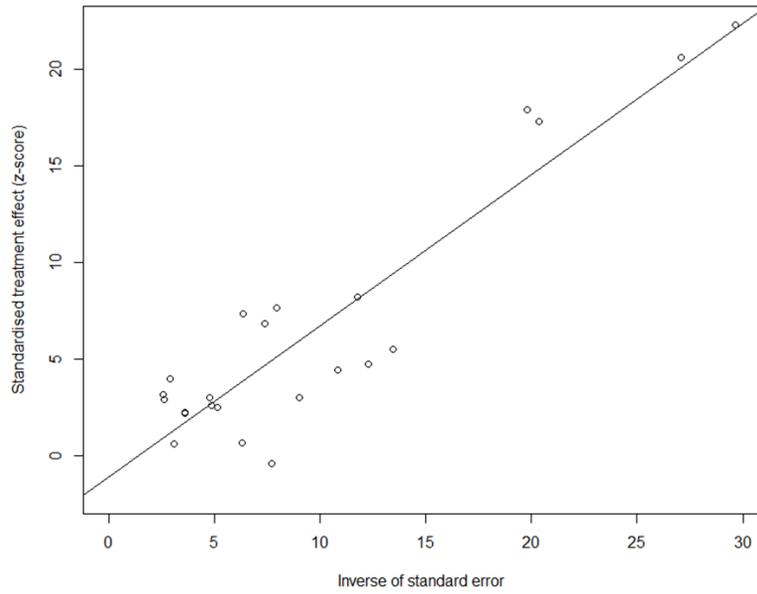


Figura 8 Gráfico de regresión de los estudios que reportaron Hazard ratio

9. DISCUSION

Los artículos presentaron en su mayoría un moderado a alto nivel de la calidad de la evidencia evaluados por OPMER, ya que el promedio del puntaje total entre los artículos fue de 15 puntos, lo que indica que en general la evidencia publicada y recopilada presenta una calidad metodológica suficiente para poder realizar inferencias sobre los resultados con seguridad, además de que nos indica que los estudios publicados son en general reproducibles, sin embargo es necesario observar los valores de los dominios de manera individual, ya que de esta manera, es posible encontrar un bajo puntaje en el dominio referente al cálculo de tamaño de muestra. Esto se puede originar en el hecho de que la mayoría de los estudios presentados se basaban en cohortes existentes, por lo que los tamaños de muestra fueron relativamente grandes para poder obtener resultados con valores estadísticamente significativos, sin embargo, eso también puede mostrar una desventaja, ya que la falta de cálculo de tamaño de muestra puede aumentar el riesgo de un error tipo II o en este caso un error tipo I al rechazar la hipótesis nula, por lo que los resultados pese a mostrar significancia estadística deberían ser tomados en consideración.

Respecto a las evaluaciones por JBI, el dominio en el cual se obtuvieron menores puntajes fue el dominio del control de las variables de confusión, esto, debido a que en su mayoría fueron estudios anidados dentro de una cohorte, lo cual haría de difícil acceso a la información sobre los factores asociados de confusión, imposibilitando determinar otras asociaciones.

Dentro de los resultados obtenidos pudimos ver cómo los tamaños de muestra fueron variables, lo anterior concuerda con el tipo de población, ya que los estudios con menor tamaño poblacional se referían a estudios de cohorte prospectiva con corta duración, mientras que los estudios con tamaños de muestra mayor fueron basados en una cohorte prospectiva con registros previamente recuperados, es decir, se trataban de cohortes prolectivas y retrolectivas.

Pudimos observar cómo la edad tuvo un efecto dentro del desarrollo de EVC y mortalidad por el mismo en pacientes con FA. El mecanismo por el cual podría estar relacionado tal

fenómeno podría ser debido al hecho de que conforme aumenta la edad, el incremento del riesgo de presentar una comorbilidad asociada que pudiera tener un efecto sobre el funcionamiento cardiovascular.

Uno de los estudios incluidos (bang) presenta resultados que sugieren que la FA de nueva aparición en pacientes con IM es un marcador de enfermedad cardiovascular y está relacionada de forma independiente con un pronóstico cardiovascular adverso.

Así mismo, uno de los estudios sugiere otros posibles mecanismos intrínsecos a la miocardiopatía chagásica, esto se puede deber a los cambios en la función miocárdica tales como disminución de la función ventricular, causando sobrecarga auricular, favoreciendo a través de la FA el desarrollo de trombos, incrementando el riesgo de desarrollar EVC isquémicos. Sin embargo, se necesitan más estudios para explorar estos hallazgos.

Los resultados de la revisión tanto en la síntesis cualitativa como en la síntesis cuantitativa reafirman la hipótesis que plantea que la fibrilación atrial está asociada con el desarrollo de EVC, la evidencia recopilada sugiere que esta relación se puede deber a factores tales como comorbilidades, así como por la fibrilación propiamente dicha, incluyendo que ambos resultados toman en cuenta el tiempo de FA y la asociación entre los factores de riesgo vasculares para EVC.

La mayoría de los estudios mostraron un tamaño de efecto con asociación positiva entre la presencia de FA con el desenlace de evento vascular cerebral (EVC).

Tomando en cuenta la evidencia previamente descrita, pudimos observar cómo dentro de los grupos de los estudios en los que los pacientes recibían tratamiento farmacológico anticoagulante el riesgo de EVC disminuye en comparación con el grupo sin tratamiento, sin embargo las limitantes de estos estudios se encuentran en el diseño metodológico, ya que este tipo de asunciones únicamente se han realizado en estudios con diseño de casos y controles retrospectivo, sin embargo, actualmente sería poco conveniente y poco práctica la realización de estudios prospectivos debido a las limitantes éticas y legales sobre la administración de placebo en pacientes con riesgo de EVC.

También fue posible identificar asociación entre subgrupos, ya que uno de los estudios mostró que el diagnóstico de FA crónica presentaba un riesgo mayor en comparación a los pacientes con FA paroxística, sin embargo, pese a tener un resultado con asociación positiva, es necesario tomar en cuenta las características poblacionales de la muestra, ya que, el estudio fue realizado en pacientes con dispositivos implantables cardíacos, por lo que los resultados podrían no ser generalizables al resto de la población.

Dentro del metaanálisis fue posible identificar la asociación real del factor de FA con el desarrollo de EVC, sin embargo, es necesario entender las implicaciones que tendría generalizar los resultados ya que pese a haber sido realizado tomando como base un modelo de efectos aleatorios suponiendo la heterogeneidad de las poblaciones, el análisis de heterogeneidad demostró un alto grado de heterogeneidad, lo cual concuerda con lo observado en el análisis individual de los artículos.

A pesar de que lo anterior supone una limitante, también puede ser una fortaleza, ya que debido al hecho de que la muestra de los estudios provenga de poblaciones diferentes, la asociación parece ser similar a través de los estudios, pudiendo confiar más en la aplicabilidad de los resultados y brindándonos la oportunidad de tener un modelo que puede servir como comparación para futuros estudios y poder juzgar aquellos que muestran resultados discordantes a lo encontrado en esta revisión sistemática.

10. LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACION

En el presente proyecto es necesario explicar las limitaciones existentes, ya que a pesar de que los artículos hayan presentado un alto nivel de calidad de evidencia metodológica, al observar los valores dominios de manera individual es posible que encontremos un bajo puntaje referente al cálculo de la muestra, ya que la falta de cálculo de la muestra puede aumentar algunos tipos de errores como ya se comentó anteriormente.

Referente a los artículos que se incluyen en esta revisión sistemática es información no realizada en nuestro País y a pesar de ellos podemos comprobar que los estudios tuvieron un impacto y resultado importante asociación de la fibrilación auricular en el desenlace del EVC.

En definitiva, la revisión sistemática demostró que actualmente existen estudios suficientes que orienten a pensar que la fibrilación atrial estaría asociada con el desarrollo de EVC, sin embargo los datos de los estudios son heterogéneos por lo que sería necesario un estudio de cohorte prospectivo con control de variables confusoras mediante criterios de selección o mediante control estadístico para comprobar la verdadera asociación de este factor en ausencia de otras comorbilidades.

Es por ello y desde mi punto de vista posterior a determinar dichos resultados es importante mencionar que es conveniente realizar la réplica de algunos de los estudios expuestos y analizados en este proyecto, en el país y en nuestra institución en particular, y así obtener el aprendizaje correspondiente y posteriormente aplicarlos en nuestra población.

11. CONCLUSIONES.

El diagnóstico de fibrilación atrial se asocia con el desenlace de EVC, sin embargo, los resultados obtenidos presentan un grado de heterogeneidad relativamente alta. El diseño y conducción de estudios prospectivos con criterios diagnósticos preestablecidos será de utilidad para estimar un grado de riesgo más confiable. Así mismo, el tiempo de diagnóstico de FA presentó asociación con el desenlace de EVC.

La terapia anticoagulante presenta una tendencia a reducir el riesgo de EVC en pacientes con FA, sin embargo, es necesaria la realización de un análisis cuantitativo específico a tal desenlace para realizar tal inferencia.

La presencia de comorbilidades pro inflamatorias podría tener un efecto sobre la modificación del riesgo, sin embargo, tal efecto no está del todo claro.

12. CONFLICTO DE INTERESES

El autor de esta tesis no reporta ningún conflicto de interés.

Esta revisión sistemática no tuvo ningún financiamiento.

13. BIBLIOGRAFIA.

1. 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 [Internet]. [citado 3 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000001193>
2. Andersen JH, Andreassen L, Olesen MS. Atrial fibrillation—a complex polygenetic disease. *Eur J Hum Genet.* julio de 2021;29(7):1051-60.
3. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 3 de septiembre de 1998;339(10):659-66.
4. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* mayo de 2002;54(2):230-46.
5. Anné W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1 de septiembre de 2005;67(4):655-66.
6. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* marzo de 2010;64(3):177-83.
7. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm.* abril de 2009;6(4):454-60.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 7 de octubre de 2016;37(38):2893-962.

9. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 26 de febrero de 2013;61(8):852-60.
10. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J*. mayo de 2013;34(20):1475-80.
11. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. mayo de 2006;119(5):448.e1-19.
12. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart Br Card Soc*. febrero de 2012;98(3):195-201.
13. Sears SF, Serber ER, Alvarez LG, Schwartzman DS, Hoyt RH, Ujhelyi MR. Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. agosto de 2005;28(8):801-7.
14. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. octubre de 2000;36(4):1303-9.
15. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 12 de enero de 2012;366(2):120-9.
16. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 25 de febrero de 2014;129(8):837-47.
17. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group «Hypertension Arrhythmias and Thrombosis» of the

European Society of Hypertension - PubMed [Internet]. [citado 3 de enero de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186358/>

18. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1 de mayo de 2010;55(21):2299-307.
19. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 10 de agosto de 2014;13:123.
20. Overvad TF, Skjøth F, Lip GYH, Lane DA, Albertsen IE, Rasmussen LH, et al. Duration of Diabetes Mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *Stroke*. agosto de 2015;46(8):2168-74.
21. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*. 15 de octubre de 2014;114(8):1217-22.
22. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 8 de diciembre de 1999;282(22):2131-5.
23. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL, et al. Race/ethnic disparities in left ventricular diastolic function in a triethnic community cohort. *Am Heart J*. julio de 2010;160(1):152-8.
24. Russo V, Nigro G, Calabrò R. Heart rate variability, obesity, and bariatric-induced weight loss: the importance of selection criteria. *Metabolism*. noviembre de 2008;57(11):1622.

25. Bosch NA, Cimini J, Walkey AJ. Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest*. diciembre de 2018;154(6):1424-34.
26. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary | *Circulation* [Internet]. [citado 4 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.000000000000040?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
27. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA*. 23 de noviembre de 2011;306(20):2248-54.
28. Howard G, Goff DC. Population shifts and the future of stroke: forecasts of the future burden of stroke. *Ann N Y Acad Sci*. septiembre de 2012;1268:14-20.
29. Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res*. 3 de febrero de 2017;120(3):449-71.
30. Xu L, Emery JF, Ouyang YB, Voloboueva LA, Giffard RG. Astrocyte targeted overexpression of Hsp72 or SOD2 reduces neuronal vulnerability to forebrain ischemia. *Glia*. julio de 2010;58(9):1042-9.
31. Ouyang YB, Voloboueva LA, Xu LJ, Giffard RG. Selective dysfunction of hippocampal CA1 astrocytes contributes to delayed neuronal damage after transient forebrain ischemia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 18 de abril de 2007;27(16):4253-60.
32. Besancon E, Guo S, Lok J, Tymianski M, Lo EH. Beyond NMDA and AMPA glutamate receptors: emerging mechanisms for ionic imbalance and cell death in stroke. *Trends Pharmacol Sci*. mayo de 2008;29(5):268-75.
33. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg*. septiembre de 1992;77(3):337-54.

34. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 25 de septiembre de 2012;79(13 Suppl 1):S52-57.
35. Pan Y, Sun K, Liu S, Cao X, Wu K, Cheong WC, et al. Core-Shell ZIF-8@ZIF-67-Derived CoP Nanoparticle-Embedded N-Doped Carbon Nanotube Hollow Polyhedron for Efficient Overall Water Splitting. *J Am Chem Soc*. 21 de febrero de 2018;140(7):2610-8.
36. Kleinschnitz C, Grund H, Wingler K, Armitage ME, Jones E, Mittal M, et al. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration. *PLoS Biol*. 21 de septiembre de 2010;8(9):e1000479.
37. Kahles T, Luedike P, Endres M, Galla HJ, Steinmetz H, Busse R, et al. NADPH oxidase plays a central role in blood-brain barrier damage in experimental stroke. *Stroke*. noviembre de 2007;38(11):3000-6.
38. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. enero de 1993;24(1):35-41.
39. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. noviembre de 2020;48(11):1654-63.
40. Lansberg MG, Christensen S, Kemp S, Mlynash M, Mishra N, Federau C, et al. Computed tomographic perfusion to Predict Response to Recanalization in ischemic stroke. *Ann Neurol*. junio de 2017;81(6):849-56.
41. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol*. 2 de agosto de 2022;85(5):349-66.
42. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 14 de diciembre de 1995;333(24):1581-7.

43. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 25 de septiembre de 2008;359(13):1317-29.
44. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke - PubMed [Internet]. [citado 4 de enero de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33817340/>
45. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 11 de junio de 2015;372(24):2285-95.
46. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 12 de marzo de 2015;372(11):1019-30.
47. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 12 de marzo de 2015;372(11):1009-18.
48. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1 de enero de 2015;372(1):11-20.
49. Mayer SA, Kurtz P, Wyman A, Sung GY, Multz AS, Varon J, et al. Clinical practices, complications, and mortality in neurological patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension registry. *Crit Care Med*. octubre de 2011;39(10):2330-6.
50. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. marzo de 2018;49(3):e46-110.

51. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, Hall CE, Barrett KM, Barsan W, et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 23 de julio de 2019;322(4):326-35.
52. Chen S, Zeng L, Hu Z. Progressing haemorrhagic stroke: categories, causes, mechanisms and managements. *J Neurol*. noviembre de 2014;261(11):2061-78.
53. Blood pressure management for secondary stroke prevention - PubMed [Internet]. [citado 4 de enero de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35437312/>
54. Castello JP, Pasi M, Kubiszewski P, Abramson JR, Charidimou A, Kourkoulis C, et al. Cerebral Small Vessel Disease and Depression Among Intracerebral Hemorrhage Survivors. *Stroke*. febrero de 2022;53(2):523-31.
55. Unnithan AKA, M Das J, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 4 de enero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173/>
56. Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury. *Stroke*. junio de 2011;42(6):1781-6.
57. Matsuyama T, Okuchi K, Seki T, Higuchi T, Murao Y. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage caused by physical exertion. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. junio de 2006;46(6):277-81; discussion 281-282.
58. Coelho LGBSA, Costa JMD, Silva EIPA. Non-aneurysmal spontaneous subarachnoid hemorrhage: perimesencephalic versus non-perimesencephalic. *Rev Bras Ter Intensiva*. junio de 2016;28(2):141-6.
59. Fekadu G, Chelkeba L, Kebede A. Risk factors, clinical presentations and predictors of stroke among adult patients admitted to stroke unit of Jimma university medical center, south west Ethiopia: prospective observational study. *BMC Neurol*. 7 de agosto de 2019;19(1):187.

60. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. enero de 2017;19(1):3-10.
61. Smith EE, Rosand J, Greenberg SM. Hemorrhagic stroke. *Neuroimaging Clin N Am*. mayo de 2005;15(2):259-72, ix.
62. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. julio de 2015;46(7):2032-60.
63. Ojaghihaghghi S, Vahdati SS, Mikaeilpour A, Ramouz A. Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *World J Emerg Med*. 2017;8(1):34-8.
64. Mauricio Pierdant-Pérez, Andrés Castillo-Dimas, Ricardo Daniel Tirado-Aguilar. Como leer un artículo de investigación: en ciencias de la salud. 1a edición. Vol. 1. San Luis Potosí: UASLP; 2022. 94 p.
65. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews [Internet]. 2021 [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.rayyan.ai/>
66. Hörnsten C, Weidung B, Littbrand H, Carlberg B, Nordström P, Lövheim H, et al. High blood pressure as a risk factor for incident stroke among very old people: a population-based cohort study. *J Hypertens*. 2016;34(10):2059-65.
67. Kammergaard LP, Olsen TS. Cardiovascular risk factors and 5-year mortality in the Copenhagen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2006;21(3):187-93.
68. Salinero-Fort M, San Andrés-Rebollo F, Cárdenas-Valladolid J, Méndez-Bailón M, Chico-Moraleja R, de Santa Pau E, et al. Cardiovascular risk factors associated with acute myocardial infarction and stroke in the MADIABETES cohort. *Sci Rep*. 2021;11(1).
69. Xu J, Zhang X, Jin A, Pan Y, Li Z, Meng X, et al. Trends and Risk Factors Associated With Stroke Recurrence in China, 2007-2018. *JAMA Netw OPEN*. 2022;5(6).

70. Harmsen P, Lappas G, Rosengren A, Wilhelmsen L. Long-term risk factors for stroke: twenty-eight years of follow-up of 7457 middle-aged men in Göteborg, Sweden. *Stroke*. 2006;37(7):1663-7.
71. Mace-Brickman T, Eddeen AB, Carrero JJ, Mark PB, Molnar AO, Lam NN, et al. The Risk of Stroke and Stroke Type in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2019;6:2054358119892372.
72. Peters S, Carcel C, Millett E, Woodward M. Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK Biobank cohort study. *NEUROLOGY*. 2020;95(20):E2715-26.
73. Proietti M, Mairesse G, Goethals P, Scavee C, Vijgen J, Blankoff I, et al. Cerebrovascular disease, associated risk factors and antithrombotic therapy in a population screening cohort: Insights from the Belgian Heart Rhythm Week programme. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3):328-34.
74. Ding WY, Rivera-Caravaca JM, Marin F, Roldán V, Lip GYH. Relationship between temporal rhythm-based classification of atrial fibrillation and stroke: real-world vs. clinical trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54(1):1-6.
75. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36(6):1115-9.
76. Spengos K, Tsivgoulis G, Manios E, Synetou M, Vassilopoulou S, Zakopoulos N, et al. Stroke etiology is associated with symptom onset during sleep. *Sleep*. 2005;28(2):233-8.
77. Ovbiagele B, Saver JL, Sanossian N, Salamon N, Villablanca P, Alger JR, et al. Predictors of cerebral microbleeds in acute ischemic stroke and TIA patients. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2006;22(5):378-83.
78. Bang CN, Gislason GH, Greve AM, Bang CA, Lilja A, Torp-Pedersen C, et al. New-onset atrial fibrillation is associated with cardiovascular events leading to death in a first

time myocardial infarction population of 89,703 patients with long-term follow-up: a nationwide study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000382.

79. Vinding NE, Kristensen SL, Rørth R, Butt JH, Østergaard L, Olesen JB, et al. Ischemic Stroke Severity and Mortality in Patients With and Without Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(4):e022638.

80. Massera D, Wang D, Vorchheimer DA, Negassa A, Garcia MJ. Increased risk of stroke and mortality following new-onset atrial fibrillation during hospitalization. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2017;19(6):929-36.

81. Wang S, Kang Y, Wang C, Wen M, Hung K, Wang C, et al. Annual atrial tachyarrhythmia burden determined by device interrogation in patients with cardiac implanted electronic devices is associated with a risk of ischaemic stroke independent of known risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(5):840-6.

82. Singleton MJ, Imtiaz-Ahmad M, Kamel H, O'Neal WT, Judd SE, Howard VJ, et al. Association of Atrial Fibrillation Without Cardiovascular Comorbidities and Stroke Risk: From the REGARDS Study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(12):e016380.

83. Siontis KC, Gersh BJ, Weston SA, Jiang R, Roger VL, Noseworthy PA, et al. Associations of Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery With Stroke, Subsequent Arrhythmia, and Death : A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022;175(8):1065-72.