

## ARTÍCULO ORIGINAL

### **Factores de riesgo en complicaciones tromboembólicas cerebrales de pacientes con fibrilación auricular permanente no valvular**

#### **Risk factors in cerebral thromboembolic complications in patients with non-valvular permanent atrial fibrillation**

#### **Fatores de risco em complicações tromboembólicas cerebrais em pacientes com fibrilação atrial permanente não valvular**

Geordan Goire Guevara<sup>1</sup>, Lázaro Artemio Cuza Díaz<sup>2</sup>, Giorbis Fournier Calzado<sup>3</sup>, Jesús González Marrero<sup>4</sup>, Varinia Montero Vega<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Cardiología. Instructor. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba. Email: [ggoire@infomed.sld.cu](mailto:ggoire@infomed.sld.cu) ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4196-619X>

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba. Email: [lazarocuza@gmail.com](mailto:lazarocuza@gmail.com) ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-2126>

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Cardiología. Máster en Urgencias Médicas. Asistente. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba. Email: [gfournierc@gmail.com](mailto:gfournierc@gmail.com) ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0660-9648>

<sup>4</sup> Especialista de I Grado en Cardiología. Máster en Urgencias Médicas. Asistente. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba. Email: [jgmarrero1963@infomed.sld.cu](mailto:jgmarrero1963@infomed.sld.cu)

<sup>5</sup> Especialista de II Grado en Cardiología. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba. Email: [vmontero@infomed.sld.cu](mailto:vmontero@infomed.sld.cu) ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8718-6714>

## RESUMEN

**Introducción:** la fibrilación auricular es la arritmia cardiaca más frecuente que se trata en la práctica clínica y produce un 33 % de las hospitalizaciones asociadas a arritmias. **Objetivo:** identificar factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas cerebrales en pacientes con fibrilación auricular permanente no valvular y tratamiento anticoagulante oral entre los años 2015 y 2018. **Método:** se realizó un

estudio de casos y controles en el Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" en el periodo octubre entre 2015 y abril del 2018. El universo estuvo conformado 213 pacientes, 71 casos con fibrilación auricular permanente que sufrieron complicaciones tromboembólicas cerebrales bajo tratamiento con warfarina y 142 controles con fibrilación auricular permanente, con igual, pero sin las complicaciones antes mencionadas. Se seleccionaron dos controles por cada caso (2:1) para incrementar el poder estadístico del estudio. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas, ecocardiográficas, labilidad del INR (índice internacional normalizado) y adherencias terapéuticas. El análisis de los datos se presentó en tablas de datos de doble entrada. Se estimaron Chi cuadrado, intervalos de confianza y Odds ratio. **Resultados:** resultaron significativas el grupo de edad de 75 o más años, el sexo masculino, la hipertensión arterial, la presencia de placas de ateromas en aorta y carótidas, la diabetes mellitus, el INR subóptimo, la mala adherencia terapéutica. **Conclusiones:** el grupo etario de 75 o más años, sexo masculino, fumar, hipertensión arterial, diabetes mellitus, placas de ateroma en aorta y carótidas, INR subóptimo y mala adherencia terapéutica constituyen factores de riesgo significativos para la aparición de complicaciones tromboembólicas cerebrales.

**Palabras clave:** fibrilación auricular; warfarina; INR; adherencia terapéutica

---

## ABSTRACT

**Introduction:** atrial fibrillation is the most frequent cardiac arrhythmia that is treated in clinical practice and produces 33% of hospitalizations associated with arrhythmias. **Objective:** to identify risk factors for cerebral thromboembolic complications in patients with permanent non-valvular atrial fibrillation and oral anticoagulant treatment between 2015 and 2018. **Method:** a case-control study was conducted in the General Teaching Hospital "Dr. Agostinho Neto" in the period October between 2015 and April 2018. The universe consisted of 213 patients, 71 cases with permanent atrial fibrillation who suffered cerebral thromboembolic complications under treatment with warfarin and 142 controls with permanent atrial fibrillation, with the same, but without the aforementioned complications. Two controls were selected for each case (2:1) to increase the statistical power of the study. We analyzed sociodemographic, clinical, echocardiographic variables, lability of the INR (international normalized index) and therapeutic adhesions. The analysis of the data was presented in double entry data tables. Chi

square, confidence intervals and Odds ratio were estimated. **Results:** the age group of 75 or more years, the male sex, arterial hypertension, the presence of plaques of atheroma in the aorta and carotids, diabetes mellitus, suboptimal INR, poor therapeutic adherence were significant. **Conclusions:** the age group of 75 years or older, male sex, smoking, high blood pressure, diabetes mellitus, atheromatous plaques in the aorta and carotids, suboptimal INR and poor therapeutic adherence constitute significant risk factors for the appearance of cerebral thromboembolic complications.

**Keywords:** atrial fibrillation; warfarin; INR; therapeutic adherence

---

## RESUMO

**Introdução:** a fibrilação atrial é a arritmia cardíaca mais frequente que é tratada na prática clínica e produz 33% das internações associadas a arritmias. **Objectivo:** Para identificar os fatores de risco para as complicações tromboembólicas cerebrais em pacientes com não-valvular fibrilação atrial permanente e terapia anticoagulante oral, entre 2015 e 2018. **Método:** Um estudo de casos e controlos foi realizada no Hospital Universitario "Dr. Agostinho Neto" no período de outubro 2015 a abril de 2018. o grupo de estudo consistiu de 213 pacientes, 71 casos com fibrilação atrial permanente que sofreram sob cerebral complicações varfarina tromboembólica e 142 controles de fibrilação atrial permanente com igual, mas sem as complicações acima. Dois controles foram selecionados para cada caso (2:1) para aumentar o poder estatístico do estudo. Foram analisadas variáveis sociodemográficas, clínicas, ecocardiográficas, labilidade do INR (índice internacional normalizado) e adesões terapêuticas. A análise dos dados foi apresentada em tabelas de dados de dupla entrada. Qui-quadrado, intervalos de confiança e Odds ratio foram estimados. **Resultados:** foram grupo significativo idade de 75 anos, sexo masculino, a hipertensão, a presença de placas ateromatosas nas artérias aorta e carótida, diabetes mellitus, INR sub-ótima, a baixa adesão. **Conclusões:** o grupo de idade de 75 anos, sexo masculino, fumar, hipertensão, diabetes mellitus, placas aterosclericas na aorta e carótida, INR sub-tima e a fraca adesão constituem factores de risco importantes para a ocorrência de complicações tromboembólicas cerebrais.

**Palavras-chave:** fibrilação atrial; varfarina; INR; adesão terapêutica

---

## **INTRODUCCIÓN**

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente que se trata en la práctica clínica y es responsable del 33 % de las hospitalizaciones asociadas a arritmias. De forma aproximada, la FA quintuplica el riesgo de enfermedad cerebrovascular (ECV).<sup>(1)</sup>

Se han identificado factores de riesgo clínicos y ecocardiográficos<sup>(2-3)</sup> que aumentan la incidencia de enfermedad cerebrovascular en pacientes con FA como embolia sistémica previa, la edad, la hipertensión arterial, la diabetes y la cardiopatía estructural.

La identificación de los factores de riesgo mencionados han llevado a la publicación de diversas escalas de riesgo de ECV como la CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC que otorga un punto a la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo femenino y dos puntos a la edad igual o mayor de 75 años y enfermedad cerebrovascular previa. Una puntuación igual o mayor de dos representa un riesgo de ECV lo suficientemente elevado como para requerir anticoagulación.<sup>(4-5)</sup>

En Guantánamo hasta el presente no se ha realizado ninguna investigación que aborde los resultados prácticos de la terapia anticoagulante oral con warfarina para la prevención de enfermedad cerebrovascular en pacientes con FA, por lo que se considera de interés identificar factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas cerebrales en pacientes con fibrilación auricular permanente no valvular y tratamiento anticoagulante oral.

## **MÉTODO**

Se realizó un estudio de casos y controles en el Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" en el período comprendido entre octubre del 2015 y abril del 2018.

El universo estuvo conformado 213 pacientes, 71 casos con fibrilación auricular permanente no valvular que sufrieron complicaciones tromboembólicas cerebrales bajo tratamiento con warfarina que asistieron a las consultas de arritmia o ingresados en la sala de cardiología o cerebrovascular y 142 controles con fibrilación auricular permanente no valvular, con igual tratamiento, pero sin las complicaciones antes mencionadas. Se seleccionó dos controles por cada caso (2:1).

Se revisaron las historias clínicas tanto de los casos como de los controles para obtener la información concerniente a las variables:

Variables demográficas:

- Edad
- Sexo

Variables clínicas:

- Antecedentes de cardiopatía isquémica.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus.
- Dislipidemia (si colesterol mayor a 6,20 mmol/L o triglicéridos mayor a 1,24 mmol/L).
- Disfunción renal (si filtrado glomerular estimado por ecuación MDRD era menor a 60 ml/min).
- Insuficiencia cardiaca (con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (FEVI) o con FEVI preservada si dicho parámetro era menor del 40 % o mayor al 50 % respectivamente).

Variables ecocardiográficas:

- Presencia de trombos en cavidades izquierdas.
- Dilatación de la aurícula izquierda (si su volumen indexado era mayor de 34 ml/m<sup>2</sup>).
- Presencia de ecocontraste espontáneo y placas de ateromas en aorta y carótidas.
- Labilidad de índice internacional normalizado (INR) (siendo óptimo siempre que se encuentren sus valores entre 2 y 3).

Además, al universo de pacientes seleccionados se les aplicó el test validado de Morisky-Green-Levine para valorar la adherencia terapéutica siendo buena si se respondían de forma correcta las cuatro preguntas que conforman dicho test.

Los datos obtenidos se almacenaron en una base de datos que se confeccionó en Microsoft<sup>MR</sup> Excel 2016<sup>TM</sup> y se procesaron en el paquete estadístico SPSS versión 23.0.

Se obtuvo la significación de la asociación mediante la prueba  $X^2$  corrección de Yates, prefijándose un 95 % para el intervalo de confianza. Para aquellas variables que resultaron significativas se les

determinó el Odds ratio (conceptos estadísticos para interpretar los resultados de las regresiones logísticas).

## RESULTADOS

En la tabla 1 se observa que el grupo de edad más significativo fue el de 75 años y más con el 40,8 % de los casos y el 38,7 % de los controles.

**Tabla 1.** Casos y controles según grupos de edades

Grupos de edades (años)	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
-60	6	8,4	15	10,6	21	9,9
60 a 64	9	12,7	19	13,4	28	13,1
65 a 69	12	17,0	24	16,9	36	16,9
70 a 74	15	21,1	29	20,4	44	20,7
75+	29	40,8	55	38,7	84	39,4
Total	71	100,0	142	100,0	213	100,0

Grupo etario igual o mayor a 75 años  $X^2: 0,02$   $p < 0,05$  OR: 1,09 I.C 95 %: 0,61; 1,95  
Fuente: historias clínicas.

El sexo masculino con un 67,6 % de casos y 65,5 % de controles fue el predominante en este estudio se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2.** Casos y controles según el sexo

Sexo	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Masculino	48	67,6	93	65,5	141	66,2
Femenino	23	32,4	49	34,5	72	33,8
Total	71	100,0	142	100,0	213	100,0

Sexo masculino  $X^2: 0,02$   $p < 0,05$  OR: 1,10 IC 95 %: 0,60-2,01  
Fuente: historias clínicas.

En tanto, en la tabla 3 se aprecia que la hipertensión arterial estuvo presente significativamente en el 91,5 % de los casos y 67,6 % de los controles. Otras variables incidentes fueron la presencia de placas de ateromas en aorta y carótida en el 83,1 % de casos y 62,7 % de controles y la diabetes mellitus en el 69,0 % de los casos y el 53,5 % de los controles.

**Tabla 3.** Casos y controles según los factores de riesgo clínicos y ecocardiográficos de complicaciones tromboembólicas

Factores de riesgo clínicos y ecocardiográficos	N= 71 Casos		N= 142 Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hipertensión arterial	65	91,5	96	67,6	161	75,6
Diabetes Mellitus	49	69,0	76	53,5	130	61,0
Dislipidemia	33	46,5	62	43,6	95	44,6
Cardiopatía isquémica	23	32,4	51	35,9	74	34,7
IC con FEVI preservada	21	29,6	45	31,7	66	30,1
IC con FEVI reducida	19	26,7	36	25,3	55	25,8
Disfunción renal	10	14,1	18	12,7	28	13,1
Placas de ateroma en aorta y carótidas	59	83,1	89	62,7	148	69,5
Dilatación de aurícula izquierda	26	36,6	51	35,9	77	36,1
Ecocontraste espontáneo	16	22,5	26	18,3	42	19,7
Trombos en cavidades izquierdas	12	16,9	19	13,4	31	14,5

Hipertensión arterial  $X^2$ : 13,4  $p < 0.001$  OR: 5,19 I.C 95%: 2.10-2.8  
 Placas de ateroma en aorta y carótidas  $X^2$ : 8,37  $p < 0.001$  OR: 2,93 I.C 95%: 1,44-5,94  
 Diabetes Mellitus  $X^2$ : 4,07  $p < 0.05$  OR: 1,93 I.C 95%: 1.06-3,53  
 Fuente: historias clínicas.

Según la labilidad del INR que muestra la tabla 4, se expone el predominante número de casos con INR subóptimo para un 66,2 % y que la mayor parte de los controles tenían un INR óptimo para un 53,6 %.

**Tabla 4.** Casos y controles según la labilidad del INR

Labilidad del INR	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
INR subóptimo	47	66,2	56	39,4	103	48,4
INR óptimo	20	28,2	76	53,6	96	45,1
INR supra-óptimo	4	5,6	10	7,04	14	6,5
Total	71	100,0	142	100,0	213	100,0

INR subóptimo  $X^2$ : 12,52  $p < 0.01$  OR: 3,01 I.C 95 %: 1,66-5,46  
 Fuente: historias clínicas.

En la tabla 5 apreciamos que el 71,8 % de los casos tenían mala adherencia terapéutica y que el 56,3 % de los controles mostraron adherencia terapéutica adecuada.

**Tabla 5.** Casos y controles según la adherencia terapéutica

Adherencia terapéutica	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Mala adherencia	51	71,8	62	43,4	113	53,1
Buena adherencia	20	28,2	80	56,3	100	46,9
Total	71	100,0	142	100,0	213	100,0

Mala adherencia terapéutica  $X^2=13,97$   $p<0.01$  OR= 3.29 I.C 95%: 1,78-6.09

## DISCUSIÓN

La edad está claramente señalada desde hace tiempo como uno de los factores predisponentes a episodios de FA y eventos tromboembólicos por la misma, a mayor edad, mayor incidencia de ECV por FA.<sup>(6)</sup>

En el presente estudio resultó significativo estadísticamente el grupo de edad igual o mayor a 75 años, siendo además 1,09 veces más probable que aparezcan complicaciones tromboembólicas cerebrales en personas de este grupo que en los demás estudiados.

Un estudio realizado en la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, España<sup>(7)</sup>, las edades medias de dos grupos de pacientes fueron de 71,1 y 73,6 años respectivamente. Se ha reportado que el riesgo relativo aumenta en 1,5 por década, datos que coinciden con esta investigación.

En cuanto al sexo y su relación con eventos tromboembólicos cerebrales en pacientes con FA, se aprecia un predominio masculino en este estudio, teniendo estas 1,10 veces mayor probabilidad de sufrir de dichos episodios con respecto al sexo opuesto.

En un metaanálisis de estudios cohorte, realizado por Emdiny colaboradores<sup>(8)</sup>, plantea que el sexo femenino con FA tuvo una mayor incidencia de ECV y muerte lo cual difiere con este estudio. El riesgo excesivo para las mujeres fue especialmente evidente entre aquellas con dos o más factores de riesgo no relacionados con el sexo, así el sexo femenino en un modificador de riesgo y es edad dependiente.<sup>(9)</sup>

En relación con los factores de riesgo clínico y ecocardiográficos relacionados con ECV en pacientes con esta arritmia observamos que los pacientes hipertensos de este estudio tuvieron 5,2 veces mayor probabilidad de sufrir un evento tromboembólico cerebral, igualmente aquellos con placas de ateromas en aorta y carótidas y los diabéticos

tuvieron 2,93 y 1,93 mayor probabilidad de sufrir dichos episodios respectivamente.

La presión arterial elevada no controlada aumenta el riesgo de ECV y complicaciones hemorrágicas y puede llevar a la FA recurrente. Por lo tanto, un buen control de la presión arterial debería formar parte del tratamiento integral de los pacientes con FA.<sup>(10)</sup>

La diabetes es un factor de riesgo de ECV y otras complicaciones de la FA. En pacientes con FA, parece que la mayor duración de la diabetes implica mayor riesgo de tromboembolia, aunque sin mayor riesgo de sangrado relacionado con la anticoagulación oral.<sup>(11-12)</sup>

Labreuche y colaboradores<sup>(13)</sup>, demostraron que presencia de placas de ateroma ulceradas en el arco aórtico, sobre todo las mayores de cuatro mm, se consideran un factor de riesgo independiente para sufrir un infarto cerebral.

Relacionado con la labilidad del INR, apreciamos que fue altamente significativo el subgrupo de pacientes con dicho examen subóptimo, lo cual aumentaba 3,01 las probabilidades de eventos tromboembólicos cerebrales con respecto al resto de los subgrupos estudiados.

El mantenimiento de un  $\text{INR} > 2$  es importante porque, incluso, una disminución pequeña del INR de 2 a 1,7 aumenta más del doble el riesgo de ECV.<sup>(14)</sup>

Por último, se muestra que la falta de adherencia terapéutica al tratamiento anticoagulante oral con warfarina aumentó 3,29 veces las probabilidades de sufrir complicaciones tromboembólicas cerebrales en pacientes con FA.

El manejo y monitoreo a largo plazo de los pacientes que llevan tratamiento con anticoagulantes dependientes de la vitamina K, con adecuada adherencia está relacionado con una disminución de las visitas a los servicios de urgencia, los costos por la atención médica y reduce además las hospitalizaciones innecesarias así como la morbilidad por la anticoagulación.<sup>(15)</sup>

Se concluye que los factores de riesgo más comunes fueron la aparición de complicaciones tromboembólicas cerebrales en pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento con warfarina: el grupo etario de 75 o más años, el sexo masculino, el hábito de fumar, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la presencia de placas de ateroma en aorta

y carótidas, la presencia de INR subóptimo y la mala adherencia terapéutica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, *et al.* Heart disease and stroke statistics 2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* [en línea]. 2012 Jan [citado 28 Feb 2019]; 125(1):e2- e220. doi: [10.1161/CIR.0b013e31823ac046](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046)
2. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, *et al.* 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* [en línea]. 2015 Jul [citado 27 Feb 2019]; 386:154-62. doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8)
3. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* [en línea]. 2016 Apr [citado 4 Mar 2019]; 13:321-32. doi:[10.1038/nrcardio.2016.45](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.45)
4. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* [en línea]. 2015 Apr [citado 3 Mar 2019]; 14:377-87. doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)70027-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70027-X)
5. Mason PK, Lake DE, Di Marco JP, *et al.* Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med.* [en línea]. 2012 jun. [citado 3 Mar 2019]; 125:603-6. doi: [10.1016/j.amjmed.2011.09.030](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.030)
6. Guerra-García D, Valladares-Carvajal F, Bernal-Valladares E, Díaz-Quiñones J. Factores de riesgo asociados a ictus cardioembólico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Finlay* [en línea]. 2018 [citado 4 Mar 2019]; 8(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/577>
7. Díaz J. Ictus cardioembólico: epidemiología. *Neurología.* [en línea]. 2012 Mar. [citado 26 Feb 2019];27 Suppl 1: [aprox. 5p]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485312700026>
8. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odutayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* [en línea]. 2016 Jan. [citado 27 Feb 2019]; 532:h7013. doi: [10.1136/bmj.h7013](https://doi.org/10.1136/bmj.h7013)

9. Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, *et al.* Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc? *Circulation*. [en línea] 2018 Feb [citado 27 Feb 2019]; 137:832-40. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029081](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029081)
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, *et al.* Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol* [en línea]. 2017 [citado 28 Feb 2018]; 70(1): [aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-esc-2016-sobre-el/articulo/90460483>
11. Overvad TF, Skjøth F, Lip GY, Lane DA, Albersen IE, Rasmussen LH, Larsen TB. Duration of Diabetes Mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *Stroke*. [en línea]. 2015 Jul [citado 27 Feb 2019]; 46:2168-74. doi: [org/10.1161/STROKEAHA.115.009371](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009371)
12. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH, See LC. 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*. [en línea]. 2014 Aug [citado 2 Mar 2019]; 13:123. doi: [10.1186/s12933-014-0123-x](https://doi.org/10.1186/s12933-014-0123-x)
13. Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Bruckert E, Amarenco P. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis*. [en línea]. 2010 Sep [citado 2 Mar 2019]; 212:9-15. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.011](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.011)
14. Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiology*. [en línea]. 2016 May. [citado 2 Mar 2019]; 1:172-80. doi: [10.1001/jamacardio.2016.0199](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0199)
15. Aziz F, Corder M, Wolffe J, Comerota AJ. Anticoagulation monitoring by an anticoagulation service is more cost-effective than routine physician care. *J Vasc Surg* [en línea] 2011 [citado 2 Mar 2019]; 54(5): 1404-7. doi: [10.1016/j.jvs.2011.05.021](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.05.021)

**Recibido:** 15 de enero de 2019

**Aprobado:** 7 de marzo de 2019