

Artículo de revisión

## **Anticoagulación tras accidente vascular isquémico en el paciente con fibrilación auricular**

Anticoagulation after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation

María Gabriela Balarezo García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5280-9125>

Diego Armando Suárez Páez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6077-4399>

Gabriela Alexandra Villacis Paredes<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4094-8539>

Karen Daniela Salazar Pullutacsi<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9568-502X>

<sup>1</sup> Universidad Regional Autónoma de los Andes, (UNIANDES), Ecuador.

Autor para la correspondencia: [ua.mariabalarezo@uniandes.edu.ec](mailto:ua.mariabalarezo@uniandes.edu.ec)

### **RESUMEN**

La fibrilación auricular es una arritmia cardíaca que se caracteriza por la contracción descoordinada de las aurículas, que de forma significativa incrementa el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico. En consecuencia, con el objetivo de reducir el riesgo de sangrado, varios ensayos clínicos proponen inicio de anticoagulación después de 3, 6, 9 o hasta 12 días tras el evento isquémico, sin embargo, estudios recientes señalan que el inicio temprano de anticoagulantes orales directos previene la recurrencia del evento isquémico, sin elevar la tasa de sangrado. Esta revisión bibliográfica tuvo por objetivo analizar la evidencia

científica disponible sobre la eficacia, seguridad y momento óptimo de inicio de anticoagulación oral tras un accidente cerebrovascular isquémico en el paciente con fibrilación auricular. Se realizó una búsqueda de información mediante los metabuscadores Epistemonikos, Tripdatabase, y las bases de datos Medline, Pubmed, Science direct, Google académico y librería Cochrane. Se halló que, tras un ictus isquémico de origen cardioembólico, la anticoagulación constituye el “único” tratamiento que previene su recurrencia; sin embargo, la toma de fármacos anticoagulantes implica mayor riesgo de hemorragia. Se concluyó que, en pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico y fibrilación auricular concomitante, el inicio temprano del tratamiento anticoagulante con anticoagulantes orales directos fue no-inferior al reinicio tardío, siendo una estrategia segura y efectiva.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular; accidente cerebrovascular isquémico; anticoagulantes orales dependientes de vitamina K; anticoagulantes orales directos; riesgo de hemorragia.

## **ABSTRACT**

Atrial fibrillation is a cardiac arrhythmia characterized by the uncoordinated contraction of the atria, significantly increasing the risk of ischemic stroke. Consequently, in order to reduce the risk of bleeding, several clinical trials propose starting anticoagulation after 3, 6, 9, or even 12 days following the ischemic event. However, recent studies indicate that the early initiation of direct oral anticoagulants prevents the recurrence of the ischemic event without increasing the bleeding rate. This literature review aimed to analyze the available scientific evidence on the efficacy, safety, and optimal timing of initiating oral anticoagulation after an ischemic stroke in patients with atrial fibrillation.

Information was gathered through meta-search engines Epistemonikos, Tripdatabase, and databases such as Medline, PubMed, Science Direct, Google Scholar, and the Cochrane Library. It was found that, following an ischemic stroke of cardioembolic origin, anticoagulation is the "only" treatment that prevents its recurrence; however, the use of anticoagulant drugs entails a higher risk of bleeding. It was concluded that in patients with ischemic stroke and concomitant atrial fibrillation, the early initiation of anticoagulant treatment with direct oral anticoagulants was non-inferior to delayed reinitiation, being a safe and effective strategy.

**Keywords:** atrial fibrillation; Ischemic stroke; vitamin K oral anticoagulants; direct oral anticoagulants; risk of bleeding.

Recibido: 24/09/2024

Aceptado: 17/10/2024

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia supraventricular más frecuente, constituye la primera causa de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico.<sup>(1)</sup> Se origina debido a la alteración estructural o eléctrica de la aurícula izquierda, varios focos ectópicos ubicados alrededor de la llegada de las 4 venas pulmonares provocan activación descoordinada y contracción ineficaz de ambas aurículas.

El ACV isquémico se define como el "daño tisular causado por la disminución del aporte de sangre a una o más áreas del sistema nervioso central", resulta de la oclusión súbita de los vasos arteriales encargados de la irrigación del cerebro,

debido a un trombo que viaja por la circulación sanguínea hasta llegar a las arterias cerebrales.<sup>(2)</sup>

La fibrilación auricular es responsable de aproximadamente el 30% de los casos de ictus isquémico. El accidente cerebrovascular isquémico constituye la principal causa de discapacidad neurológica y la segunda de muerte a nivel mundial.

Los eventos cerebrales isquémicos de origen cardioembólico dentro de los primeros 14 días, pueden presentar alta tasa de recurrencia (0,1-0,3 %) por día.<sup>(3)</sup>

Mediante puntaje en la National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)  $\geq 11$  y una tasa de mortalidad de 11,3 % durante los 28 días posteriores al evento, la FA está relacionada con ictus de peor pronóstico vs 3,4 % en pacientes sin FA.

Se ha demostrado que pacientes con antecedente de FA bajo tratamiento anticoagulante adecuado e ictus isquémico, presentan áreas de infarto de menor extensión, secuelas neurológicas y tasa de mortalidad menores.<sup>(4)</sup>

La anticoagulación en pacientes con FA genera grandes beneficios, sin embargo previo a su prescripción, a través de los puntajes de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HAS BLED es necesario establecer el riesgo de embolia y sangrado respectivamente.<sup>(2,4)</sup>

Por más de 60 años los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido considerados como el único pilar en el tratamiento anticoagulante oral para la prevención del ictus en pacientes con FA, sin embargo, en la última década los anticoagulantes orales directos (DOAC): dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán también se han utilizado para la prevención primaria y secundaria del ictus en pacientes con FA no valvular.

Los anticoagulantes orales directos vs. fármacos AVK ofrecen una significativa reducción en el riesgo de hemorragia intracraneal.<sup>(5)</sup>

## Métodos

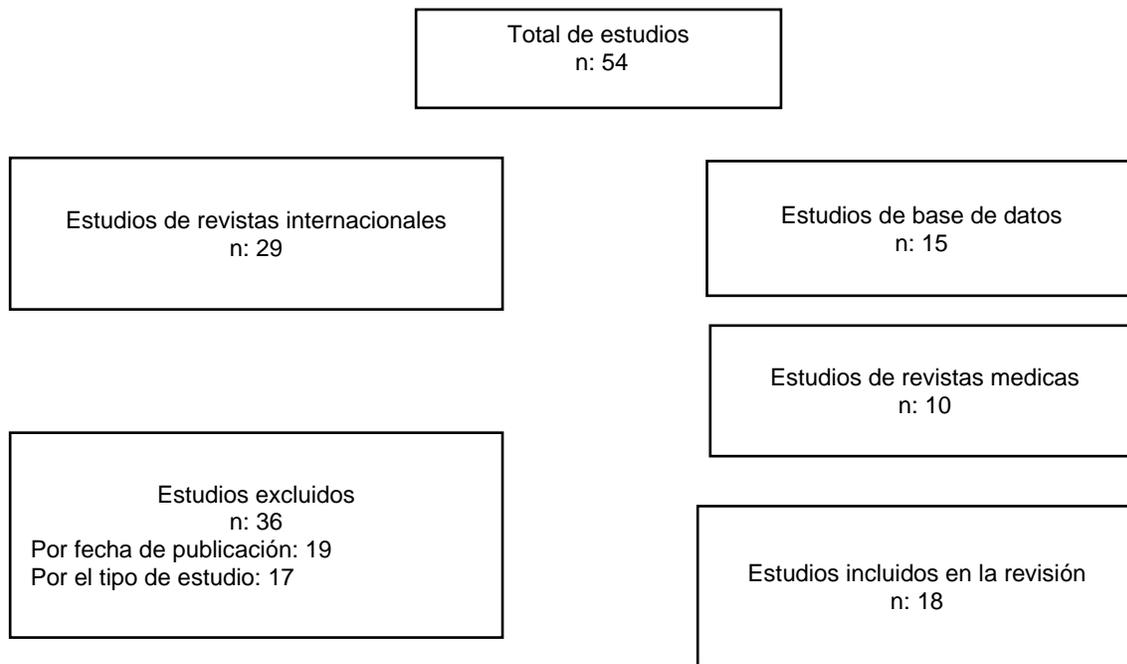
Durante el mes de octubre de 2023, con técnica de análisis documental se realizó una revisión bibliográfica actualizada sobre la anticoagulación oral tras accidente vascular isquémico en el paciente con fibrilación auricular.

Con las palabras clave fibrilación auricular, accidente cerebrovascular isquémico, anticoagulantes orales dependientes de vitamina K, anticoagulantes orales directos, se utilizaron los metabuscadores Epistemonikos, Tripdatabase y las bases de datos Medline, Pubmed, Science direct, Google académico y Cochrane library.

Además, se incluyó información de las revistas internacionales de alto impacto American Heart Association Journal, American Stroke Association y American Academy of Neurology Journal, además de revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías clínicas, estudios de casos y ensayos clínicos.

En esta investigación se incluyeron publicaciones veraces, fiables y actualizadas de los últimos 5 años. Se descartaron trabajos publicados antes del 2018, investigaciones que no cuenten con un carácter científico, información de blogs, tesis, trabajos de grado y páginas con información no validada.

En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo sobre la elección de las fuentes bibliográficas.



**Fig. 1-** Diagrama de flujo sobre la elección de fuentes bibliográficas.

## Resultados

Los pacientes con FA tienen 30 % mayor probabilidad de sufrir un ACV isquémico, esta devastadora manifestación clínica, puede presentarse inclusive en pacientes bajo tratamiento anticoagulante adecuado. El ictus isquémico de origen cardioembólico afecta cualquier territorio vascular, no tiene características clínicas específicas y suele tener peor pronóstico.<sup>(6)</sup>

El ACV de origen cardioembólico es considerado como el subtipo más grave, se origina debido a un proceso dinámico de disfunción endotelial y presenta altas tasas de transformación hemorrágica.

Tras considerar el tiempo de evolución, severidad y extensión del infarto cerebral en pacientes con ACV de etiología cardioembólica, la “Ley de Diener o Regla de 1 –

3 – 6 – 12 días” propone el retraso de la anticoagulación hasta 12 días después del ictus isquémico.<sup>(7)</sup>

Sin embargo, cada vez más datos observacionales sugieren que el inicio temprano de anticoagulantes orales directos, podría ser más seguro.<sup>(8)</sup>

El momento óptimo de inicio tras ictus isquémico es aún incierto, y las guías internacionales no establecen recomendaciones específicas sobre el momento ideal para iniciar la anticoagulación.<sup>(9)</sup>

La recurrencia de ictus es mayor tras los primeros días del evento primario, sin embargo, pese a varios estudios observacionales que muestran el posible beneficio del inicio precoz de la ACO, el también alto riesgo de transformación hemorrágica hace dudar al personal médico sobre el momento preciso de su inicio. La evidencia de estudios randomizados es muy limitada, y los expertos no establecen un acuerdo en el tratamiento tras ictus.<sup>(10)</sup>

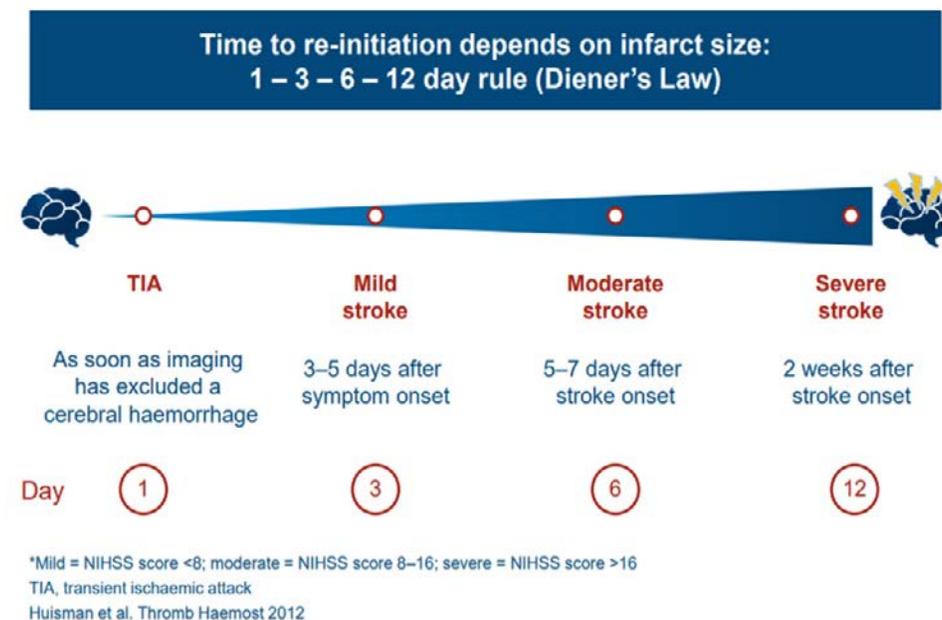
Entre los principales factores que podrían predecir el riesgo de hemorragia, se encuentran edad del paciente, tamaño y localización del infarto, presencia de enfermedad vascular previa, efecto de masa, tensión arterial, presencia de micro sangrados no relacionados con el evento agudo, evidencia radiológica de ACV previo, bajo recuento de plaquetas, proteína C reactiva elevada, presencia de trombo intraventricular, entre otros.<sup>(11)</sup>

Pesé a la existencia de varios consensos científicos que establecen la necesidad de anticoagulación para prevenir la recurrencia de cardioembolismo, el tiempo exacto de inicio de la anticoagulación sigue siendo un tema controvertido, pues no hay evidencia suficiente que establezca de forma precisa el momento oportuno, esto ha generado que la mayoría de los profesionales individualicen el manejo de cada paciente.<sup>(11)</sup>

El tratamiento con ACO reduce entre 60 – 70 % el riesgo de sufrir un ACV, y en los pacientes con diagnóstico de FA bajo tratamiento anticoagulante, la terapia con ACO reduce la gravedad del evento isquémico, manifestado con menor escala de NIHSS en el momento de la hospitalización y mejores resultados funcionales tres meses después del evento primario en comparación con los pacientes que no hayan tomado ACO previamente.<sup>(12)</sup>

El uso de anticoagulantes dependientes de la vitamina K o de acción directa previenen el desarrollo de ictus isquémico, sin embargo, debido la menor tasa de sangrado asociada al uso de apixabán, dabigatrán, rivaroxabán o edoxabán para prevenir ACV isquémico en pacientes con FA de origen no valvular, son considerados como los “fármacos de elección”.<sup>(6)</sup>

La Figura 2 ilustra la Ley de Diener.



**Fig. 2-** Ley de Diener.

Fuente: Sequeiros, et al, 2020.

## Discusión

Actualmente no se dispone de recomendaciones que de forma precisa establezcan el momento óptimo para iniciar anticoagulación oral en paciente con ictus isquémico de origen cardioembólico. En esta revisión bibliográfica se analizan los principales ensayos clínicos que han sido desarrollados:

### **Registro SAMURAI**

Estudio prospectivo, multicéntrico y observacional, realizado en Japón, con el objetivo de evaluar el riesgo de ACV recurrente en pacientes con FA anticoagulados previamente (Figura 3).

- **Pacientes:** Incluyó dos grupos de pacientes al estudio con ictus o ataque isquémico transitorio con fibrilación auricular.
- **Criterios de exclusión:** antecedentes de reemplazo de válvula protésica o reparación quirúrgica de válvula mitral, enfermedad reumática de la válvula mitral y endocarditis infecciosa activa.<sup>(13)</sup>
- **Análisis de los pacientes:** exploratorio en función de la edad, sexo, momento de la detección de FA, factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus) y otros antecedentes médicos como ictus, Insuficiencia cardíaca congestiva o cardiopatía coronaria, puntuación basal de la escala de ictus NIHSS, tratamiento médico con Warfarina o anticoagulantes orales directos (dabigatrán, apixabán y rivaroxabán) durante el periodo de estudio.<sup>(14)</sup>
- **Resultados:** 1.192 pacientes con anticoagulación previa como medida preventiva de ictus comparada con los que no recibieron anticoagulación previa, presentaron mayor riesgo de ictus isquémico recurrente.
- **Conclusión:** el riesgo de desarrollar ictus inclusive bajo tratamiento anticoagulante, constituye un factor de riesgo de ictus recurrente. Este hallazgo tiene profundas implicaciones clínicas, ya que la clarificación de

los mecanismos subyacentes conduciría a una mayor optimización de las medidas preventivas para el ictus asociado a la FANV.<sup>(14,15)</sup>

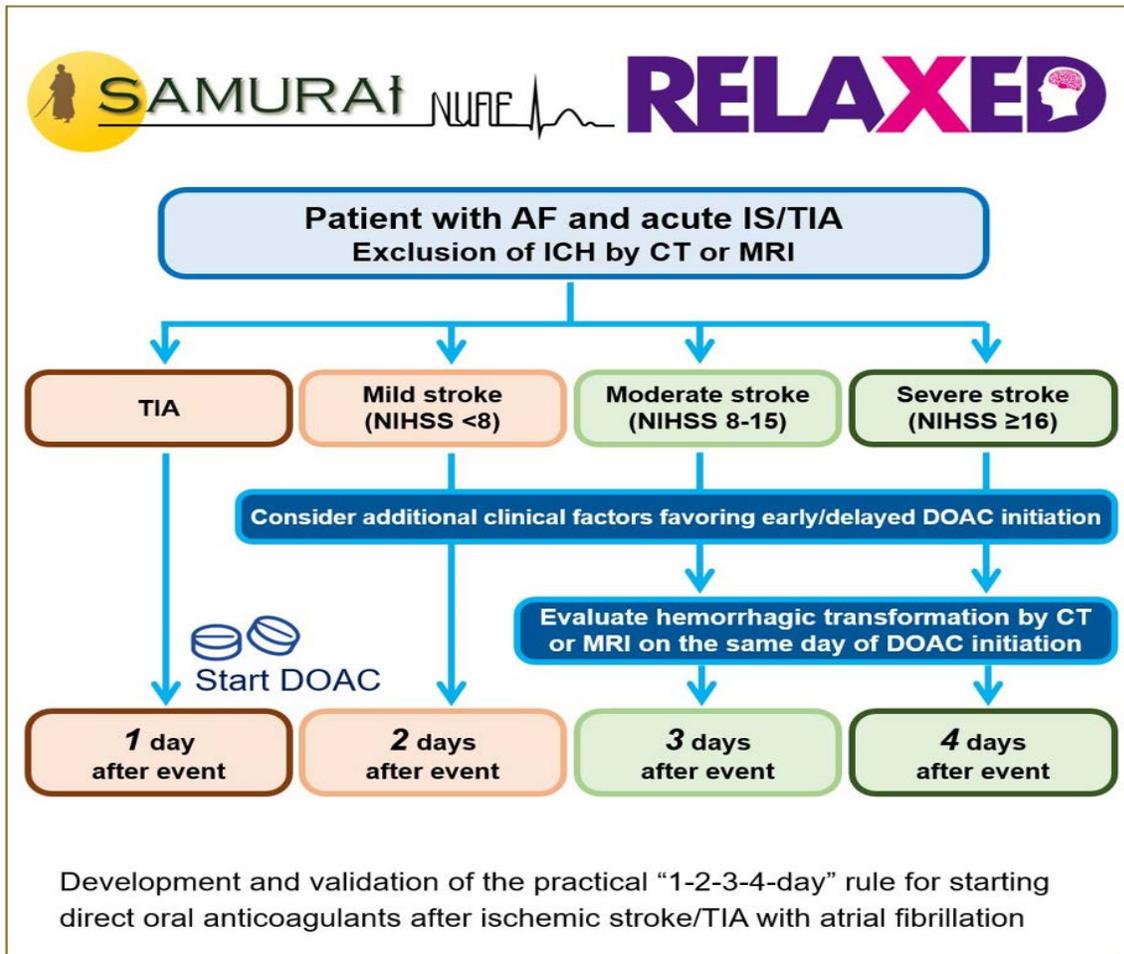


Fig. 3- Estudio SAMURAI.

Fuente: Yasaka, et al, 2019.

## Estudio RELAXED

*Recurrent Embolism Lessened by rivaroxaban, an Anti-Xa agent, of Early Dosing for acute ischemic stroke and transient ischemic attack with atrial fibrillation, estudio de tipo observacional que fue diseñado con el objetivo de establecer el momento*

óptimo de inicio de anticoagulación oral (rivaroxabán), para la prevención de recurrencia de ACV en pacientes con FA.<sup>(16,21)</sup>

- **Pacientes:** incluyó 1309 pacientes, aleatorizados a dos grupos, se tomó en consideración aspectos como características y tamaño del infarto cerebral, puntaje de NIHSS al ingreso, puntuación CHADS<sub>2</sub> previa, tratamiento con rt-PA o tratamiento endovascular agudo.
- **Criterios de valoración primarios:** recurrencia de ACV isquémico, hemorragia intracraneal sintomática o infarto hemorrágico e incremento en la puntuación de la Escala NIHSS.
- **Criterios de valoración secundarios:** incidencia de ACV isquémico, embolia sistémica, síndrome coronario agudo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, otras enfermedades isquémicas, revascularización, muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa.
- **Resultados:** el inicio de rivaroxabán en ACV isquémico agudo se asoció con baja recurrencia de nuevo ACV isquémico e incidencia de eventos hemorrágicos mayores.
- **Conclusiones:** el inicio de la administración de rivaroxabán, se asoció con una baja recurrencia de ACV isquémico. En consecuencia, se consideró seguro el inicio de rivaroxabán tras 3 o 14 días de un ictus.

## Estudio TIMING

*Timing of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation* (Figura 4), estudio de no inferioridad, randomizado, controlado, abierto.<sup>(17)</sup>

- **Pacientes:** 888 pacientes con FA (paroxística, persistente, permanente o diagnosticada durante el ingreso) dentro de las 72 horas de inicio de los síntomas de un ictus isquémico.

- **Asignación:** 450 pacientes fueron aleatorizados a recibir inicio temprano (< 4 días) y 438 a inicio tardío (5 - 10 días) de DOAC.
- **Punto final primario:** combinación de ACV isquémico recurrente, hemorragia intracraneal sintomática o mortalidad por todas las causas a los 90 días. 31 pacientes asignados al inicio temprano y en 38 pacientes de inicio tardío: mostraron tasas de, ACV isquémico de 3.11 % y 4.57 % y mortalidad por todas las causas 4.67 % y 5.71% respectivamente, mientras que paciente de ambos grupos presentó hemorragia intracraneal sintomática.
- **Conclusiones:** la anticoagulación temprana con DOAC disminuyó la tasas de ACV isquémico y muerte, hemorragias intracraneal sintomáticas y hemorragias graves.<sup>(10)</sup>

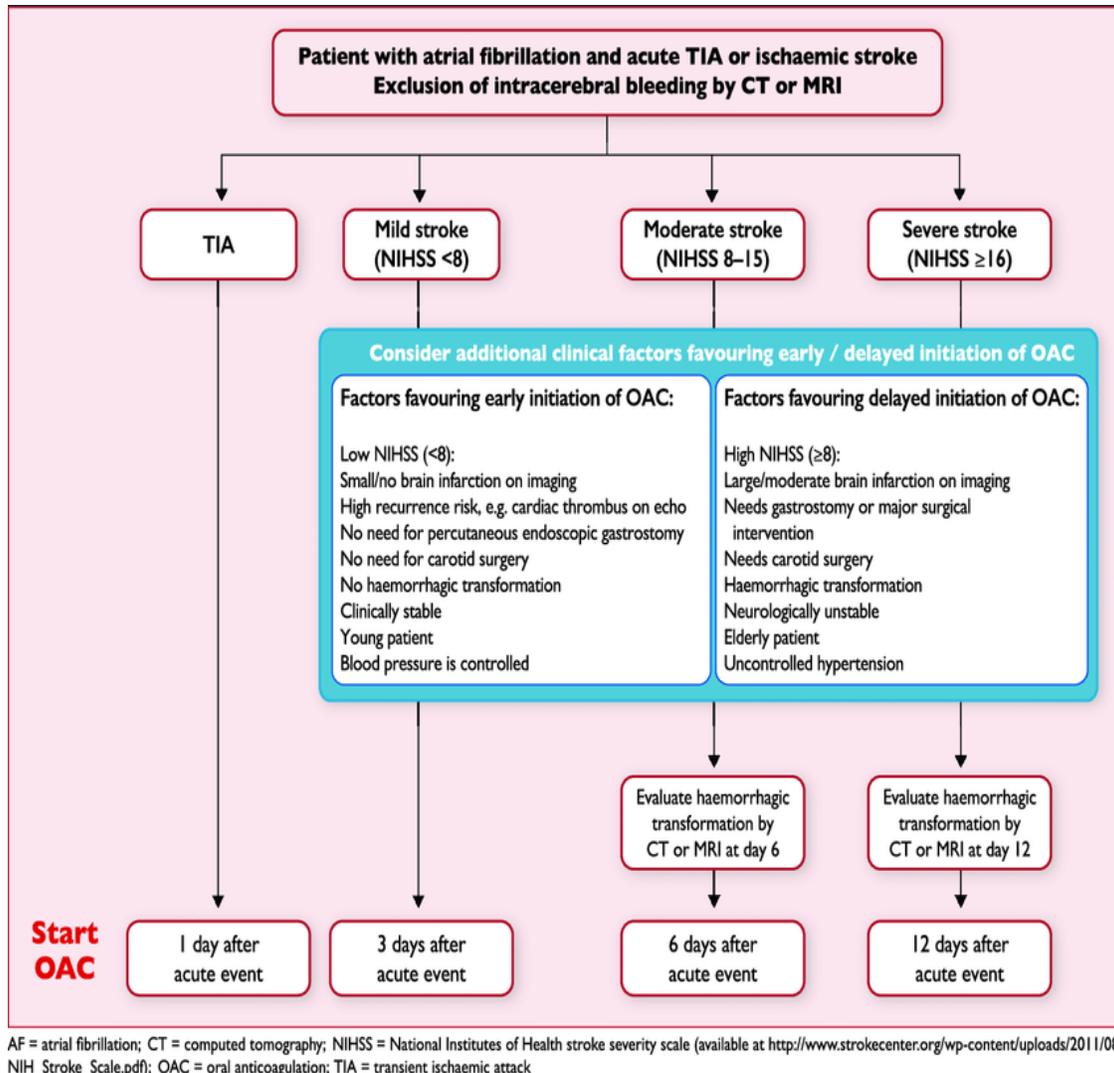


Fig. 4- Estudio TIMING.

Fuente: Oldgren, et al, 2022.

El presente estudio se relaciona con las investigaciones de Herrera-Martínez et al. (2024) y Abril-López et al. (2021), las cuales evalúan el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos ecuatorianos utilizando la escala de Framingham. Estas investigaciones destacan la importancia de identificar y manejar los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con condiciones preexistentes, como la hipertensión, para prevenir eventos graves como el accidente cerebrovascular isquémico.

En particular, los hallazgos de Herrera-Martínez et al. y Abril-López *et al.* subrayan la necesidad de una intervención temprana y eficaz en pacientes con alto riesgo cardiovascular. La anticoagulación temprana en pacientes con fibrilación auricular tras un accidente vascular isquémico puede ser vista como una extensión de estas estrategias preventivas, al proporcionar un enfoque directo para reducir la recurrencia de eventos isquémicos en una población vulnerable.

Por otro lado, Espinoza-Neri *et al.* (2024) utilizan un modelo de series temporales para prever enfermedades cardiovasculares en pacientes ecuatorianos con hipertensión arterial, resaltando la utilidad de herramientas predictivas en la gestión de riesgos a largo plazo. La implementación de anticoagulantes orales directos tras un accidente cerebrovascular isquémico se alinea con estos modelos predictivos, ofreciendo una intervención basada en la evidencia para mitigar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares en pacientes con fibrilación auricular y antecedentes de accidente cerebrovascular.

## Conclusiones

La introducción de la anticoagulación oral de forma precoz tras sufrir un ictus isquémico agudo podría ser eficaz y segura, sin objetivarse un mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática ni aparición de eventos adversos graves.

En pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico y fibrilación auricular concomitante, el inicio temprano del tratamiento anticoagulante con anticoagulantes orales directos fue no-inferior al reinicio tardío, siendo una estrategia segura y efectiva.

A través de bajas tasas globales de sangrado mayor tras su inicio precoz, los anticoagulantes orales directos vs dependientes de vitamina K, han demostrado mayor seguridad en el tratamiento de ictus isquémico de origen cardioembólico.

El inicio temprano de anticoagulación tras ictus isquémico de origen cardioembólico requiere de más evidencia, que vendrá de estudios en marcha como el OPTIMAS (*Optimal Timing of Anticoagulation After Acute Ischemic Stroke*), ELAN (*Early Versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-Ischemic Stroke Patients With Atrial Fibrillation*) y START (*Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation*).

## Referencias bibliográficas

1. Chousou PA, Chattopadhyay R, Tsampasian V, Vassiliou VS, Pugh PJ. Electrocardiographic Predictors of Atrial Fibrillation. *Med Sci (Basel)*. 2023 Apr 7;11(2):30.
2. Tabares-Montoya DA, Barahona-Giraldo S, Ramírez-Reyes L, Nieto-Cárdenas OA. Accidente cerebrovascular y fibrilación auricular en una institución prestadora de salud del quindío. *Rev invest univ quindío*. 2021 may 27;33(1):115-25.
3. Alessandro L, Olmos LE, Bonamico L, Muzio DM, Ahumada MH, Russo MJ, *et al*. Rehabilitación multidisciplinaria para pacientes adultos con accidente cerebrovascular. *Medicina (B Aires)*. 2020 Feb;80(1):54-68.
4. Corrales-Santander HR, Cuellar-Lobo M, Trocha-Ramos A, Castillo-Eguis S, Rios-Díaz E, Morantes-Caballero J. Fibrilación auricular: fisiopatología, factores de riesgo y rol de la anticoagulación oral. *Rev Cienc Biomed*. 2022 Apr 15;11(2):145-62.

5. Smythe MA, Parker D, Garwood CL, Cuker A, Messé SR. Timing of Initiation of Oral Anticoagulation after Acute Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy*. 2020;40(1):55-71.
6. Hindsholm MF, Damgaard D, Gurol ME, Gaist D, Simonsen CZ. Management and Prognosis of Acute Stroke in Atrial Fibrillation. *J Clin Med*. 2023 Sep 4;12(17):5752.
7. Sequeiros-Chirinos JM, Alva-Díaz CA, Pacheco-Barrios K, Huaranga-Marcelo J, Huamaní C, Camarena-Flores CE, et al. Diagnóstico y tratamiento de la etapa aguda del accidente cerebrovascular isquémico: Guía de práctica clínica del Seguro Social del Perú (EsSalud). *Acta Med Peru*. 2020 Jan;37(1):54-73.
8. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, Minematsu K, Yasaka M, Paciaroni M, et al. Practical “1-2-3-4-Day” Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study. *Stroke*. 2022 May;53(5):1540-9.
9. Alrohimi A, Jickling G, Buck B, Butcher KS. Timing of Anticoagulation after Acute Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Can J Neurol Sci*. 2023 Jul;50(4):503-14.
10. Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, Wester P, Bertilsson M, Norrving B, et al. Early Versus Delayed Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy After Acute Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation (TIMING): A Registry-Based Randomized Controlled Noninferiority Study. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14):1056-66.
11. Bullrich MB, da Prat G, Aldinio V, Paz PS, Martino G, Isa S, et al. Inicio de anticoagulación posterior al ataque cerebrovascular isquémico de etiología cardioembólica según los neurólogos de Argentina. *Neurol Arg*. 2018 Apr 1;10(2):79-87.

12. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G, Mosconi MG, Giustozzi M, Seiffge DJ, *et al.* Recurrent Ischemic Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Who Suffered an Acute Stroke While on Treatment With Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: The RENO-EXTEND Study. *Stroke*. 2022 Aug;53(8):2620-7.
13. Tokunaga K, Koga M, Itabashi R, Yamagami H, Todo K, Yoshimura S, *et al.* Prior Anticoagulation and Short- or Long-Term Clinical Outcomes in Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAHA*. 2019 Feb 5;8(3):15-48.
14. Tanaka K, Koga M, Lee KJ, Kim BJ, Park EL, Lee J, *et al.* Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke Patients With Prior Anticoagulation Have Higher Risk for Recurrent Stroke. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1150-7.
15. Arihiro S, Todo K, Koga M, Furui E, Kinoshita N, Kimura K, *et al.* Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke*. 2016 Jul;11(5):565-74.
16. Yasaka M, Minematsu K, Toyoda K, Mori E, Hirano T, Hamasaki T, *et al.* Rivaroxaban administration after acute ischemic stroke: The RELAXED study. *PLoS One*. 2019 Feb 13;14(2):259-75.
17. Legio C. Starting anticoagulation following cardioembolic stroke with Elan - European Stroke Organisation [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://eso-stroke.org/starting-anticoagulation-following-cardioembolic-stroke-with-elan/>, <https://eso-stroke.org/starting-anticoagulation-following-cardioembolic-stroke-with-elan/>
18. Herrera-Martínez A, Jumbo-Salazar F, Sánchez-Garrido A. Riesgo cardiovascular según la escala de Framingham en pacientes hipertensos ecuatorianos. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2024

[citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en:  
<https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3261>

19. Abril-López PA, Vega-Falcón V, Pimienta-Concepción I, Molina-Gaibor AA, Ochoa-Andrade MJ. Risk of cardiovascular disease according to the Framingham score in patients with high blood pressure from Píllaro, Ecuador. *Rev Fac Med.* 2021;69(3):e83646. doi:  
<https://doi.org/10.15446/revfacmed.v69n3.83646>. English. [Epub ahead of print]

20. Espinoza-Neri L, Bonilla-Rodríguez A, Moya-Arizaga J. Previsión de enfermedades cardiovasculares en pacientes ecuatorianos con hipertensión arterial mediante modelo de series temporales. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2024 [citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3282>

21. Villegas CRB, Rosas VRF, Nieto NTE, Villegas EB, Hidalgo MLM. Impacto profesional de las habilidades informacionales en estudiantes de pregrado y posgrado. *RUS* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 19];14(1):79–86. Available from: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2537>