

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE  
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN  
AURICULAR EN COLOMBIA, 2011-2016**

**Autor:** Diego Alejandro Medina Morales

**Proyecto De Grado Para Optar Por el Título de:**  
Especialista en Medicina Interna

**Asesor Metodológico:** Dr. Jorge Enrique Machado-Alba  
**Asesor Temático:** Dr. Andrés Felipe Carvajal Varón

**Universidad Tecnológica de Pereira**  
**Facultad De Ciencias de la Salud**  
Especialización en Medicina Interna  
Pereira  
2018

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE  
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN  
AURICULAR EN COLOMBIA, 2011-2016**

**Autor :** Diego Alejandro Medina Morales

**Asesor Metodológico:** Jorge Enrique Machado-Alba  
Médico cirujano, PhD en farmacología

**Asesor Temático:**  
Andrés Felipe Carvajal Varón: Médico cirujano especialista en Medicina interna

**Universidad Tecnológica de Pereira**  
**Facultad De Ciencias de la Salud**  
Especialización en Medicina Interna  
Pereira  
2018

## **AGRADECIMIENTOS**

“Cuando bebas agua, recuerda la fuente”  
Proverbio Chino

A Dios, por Su palabra, Sus respuestas, Sus promesas cumplidas...

A mis padres, por su amor, abnegación y sabios consejos...

A mis maestros, por su dedicación, sabiduría y entera disposición...

Y a todos aquellos que de una u otra manera participaron en mi proceso de formación, siendo compañía, orientación y apoyo en el día a día...

## TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN .....	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	13
4. JUSTIFICACIÓN .....	14
5. OBJETIVOS .....	16
5.1 OBJETIVO GENERAL .....	16
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
6. MARCO TEÓRICO.....	17
7. METODOLOGÍA.....	20
7.1 TIPO DE ESTUDIO.....	20
7.2 POBLACIÓN.....	20
7.3 MUESTRA .....	20
7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
7.6 LUGARES DE RECLUTAMIENTO .....	21
7.7 DESENLACE .....	21
7.8 VARIABLES.....	21
7.9 RECOLECCIÓN DE DATOS .....	24
7.10 PLAN DE ANÁLISIS .....	24
8. ASPECTOS BIOÉTICOS .....	25
9. RESULTADOS.....	26
9.1 Identificar las características sociodemográficas de los pacientes incluidos .....	26
9.2 Establecer el comportamiento clínico de los pacientes con fibrilación auricular así como las comorbilidades y factores de riesgo presentes.....	28
9.3 Determinar la estratificación de riesgo mediante la escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc en la muestra seleccionada.....	31
9.4 Describir la terapia farmacológica y las distintas estrategias utilizadas en el de tratamiento de la FA, así como el patrón de uso de los medicamentos anticoagulantes y establecer el tiempo hasta su inicio o cambio .....	33
10. DISCUSIÓN .....	48

11.	CONCLUSIONES .....	60
12.	LIMITACIONES.....	62
13.	RECOMENDACIONES .....	63
14.	BIBLIOGRAFÍA .....	64
15.	ANEXOS .....	71

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, Colombia 2011-2016 .....	29
<b>Tabla 2</b> Métodos diagnósticos y clasificación según presentación de la FA en 357 pacientes, Colombia 2011-2016 .....	29
<b>Tabla 3.</b> Comorbilidades en 357 pacientes con diagnóstico de FA, Colombia 2011-2016.....	30
<b>Tabla 4.</b> Distribución por sexo, de acuerdo a los puntajes de riesgo (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc y HAS-BLED) en pacientes con FA, Colombia 2011-2016 .....	33
<b>Tabla 5.</b> Uso de anticoagulantes orales en pacientes con FA e indicación de tratamiento*, Colombia 2011-2016 .....	36
<b>Tabla 6.</b> Prescripción de medicamentos anticoagulantes al inicio y al final del seguimiento en pacientes con FA, Colombia, 2011-2016.....	37
<b>Tabla 7.</b> Características sociodemográficas y clínicas de los 254 pacientes con FA que recibieron terapia anticoagulante, 2011-2016.....	42
<b>Tabla 8.</b> Análisis de tiempo y variables asociadas hasta inicio de medicamento anticoagulante en 154 pacientes con fibrilación auricular, Colombia 2011-2016...44	44
<b>Tabla 9.</b> Análisis de tiempo y variables asociadas al cambio de medicamento anticoagulante en 54 pacientes con fibrilación auricular, Colombia 2011-2016.....	46

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Distribución según edad (años) y sexo de 357 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, en una Empresa Administradora de Planes de Beneficios, durante 2011-2016.....	27
<b>Figura 2.</b> Distribución por grupos de edad de 357 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, Colombia, 2011-2016.....	27
<b>Figura 3.</b> Estratificación de riesgo de tromboembolismo según puntaje CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc y sexo.....	31
<b>Figura 4.</b> Estratificación de riesgo de sangrado según puntaje HAS-BLED y sexo.....	32
<b>Figura 5.</b> Frecuencia de prescripción de anticoagulantes al inicio del seguimiento, según medicamento y grupo de edad.....	34
<b>Figura 6.</b> Frecuencia de prescripción de anticoagulantes al final del seguimiento, según medicamento y grupo de edad.....	35
<b>Figura 7.</b> Análisis de indicación-prescripción para anticoagulantes en 357 pacientes con diagnóstico de FA, Colombia, 2011-2016.....	36
<b>Figura 8.</b> Tendencia de prescripción de anticoagulantes al inicio y al final del seguimiento en pacientes con FA, Colombia, 2011-2016.....	37
<b>Figura 9.</b> Cambio de medicamento anticoagulantes desde warfarina a otro anticoagulante en pacientes con FA, Colombia, 2011-2016.....	398
<b>Figura 10.</b> Tratamiento anticoagulante o antiagregante en pacientes con FA de origen valvular .....	39
<b>Figura 11.</b> Estrategias de tratamiento en pacientes con FA, Colombia, 2011-2016.....	40
<b>Figura 12.</b> Análisis de supervivencia hasta inicio de tratamiento anticoagulante en pacientes con FA .....	43
<b>Figura 13.</b> Análisis de supervivencia hasta primer cambio de tratamiento anticoagulante en pacientes con FA.....	45

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Aval comité de Bioética Universidad Tecnológica de Pereira .....	<b>¡Error!</b>
<b>Marcador no definido</b> .....	71
<b>Anexo 2.</b> Aval de comité curricular para desarrollo de trabajo de grado, especialización en medicina interna de la Universidad Tecnológica de Pereira....	72
<b>Anexo 3.</b> Distribución de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, según sexo, riesgo de tromboembolismo y prescripción de tratamiento anticoagulante, Colombia, 2011-2016.....	73

## 1. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más común en la población general (1, 2). Aunque faltan estimaciones precisas de su prevalencia, se reconoce que existe una amplia variabilidad regional, con datos reportados entre el 0,1% en India, 1-2% en Europa y Norteamérica y 4% en Australia (3). De acuerdo a datos del Global Burden of Disease Study 2010, esta arritmia tiene una prevalencia calculada por cada 100.000 habitantes de 596 en hombres y 373 en mujeres, lo que equivale a aproximadamente 33 millones de personas (1, 4, 5). En Colombia no se ha estimado la prevalencia de FA, pese a que el trabajo realizado por *Rosselli et al* en un centro de atención de la ciudad de Bogotá, encontró una frecuencia del 3,6% en registros electrocardiográficos de pacientes hospitalizados mayores de 60 años (6).

Adicionalmente, modelos ajustados a la edad calculan prevalencias del 1-4% en pacientes menores de 60 años y entre 8-13% en mayores de 80 (2, 4), lo cual puede atribuirse, entre otros factores, a la transición demográfica e inversión de la pirámide poblacional (1, 4). Proyecciones recientes basadas en el estudio de Rotterdam sugieren que entre 2010 a 2060, el número de adultos con FA  $\geq 55$  años en los países europeos se duplicará, lo cual también se prevé que suceda en otros países del mundo (4, 7).

La presencia de FA aumenta el riesgo de complicaciones serias, incluyendo un incremento entre cuatro y cinco veces de enfermedad cerebrovascular (ACV), tres veces riesgo de falla cardiaca, dos de demencia y muerte y se estima además que estos pacientes son hospitalizados hasta dos veces más que aquellos sin la patología y requieren hasta tres veces más hospitalizaciones múltiples (3, 8-10). Estudios contemporáneos muestran que la FA se encuentra asociada en 15-30% de pacientes con ACV isquémico agudo, bien sea como diagnóstico previo, durante o después del evento vascular (4, 5, 8, 11-13) y su presencia confiere un peor pronóstico, pues de acuerdo a diferentes estudios se ha encontrado un aumento en la mortalidad, estimado en 1,7 veces, y mayor discapacidad entre pacientes con ACV asociado a FA comparado con aquellos sin la arritmia (3-5, 11, 14, 15).

Los eventos tromboembólicos atribuidos a la FA pueden ser prevenidos con el uso apropiado de tratamiento anticoagulante oral, bien sea con antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes directos (11, 16), por lo que se han diseñado escalas de estratificación de riesgo que incorporan los factores más importantes y permiten establecer la necesidad de tratamiento anticoagulante (10, 11).

Resultados de un metanálisis reciente muestran que los antagonistas de la vitamina K (ej. Warfarina) reducen el riesgo de ACV y tromboembolismo sistémico en 64% y todas las causas de mortalidad en 26% al compararse con placebo o

controles; por su parte, el empleo de anticoagulantes directos ofrece una disminución adicional del 19% y 10% respectivamente, cuando se compara con warfarina (3, 11, 17, 18). No obstante y a pesar de estos reportes y las recomendaciones establecidas en las diferentes guías de tratamiento, se reconoce que existe una importante subutilización del tratamiento anticoagulante en pacientes con alto riesgo de ACV y por el contrario, también se sabe de su empleo en pacientes con riesgo bajo (4, 11).

En el país existen pocos datos acerca de la epidemiología, comportamiento clínico y tratamiento de la FA. Este estudio busco establecer el comportamiento de la patología en una muestra de población colombiana, en términos demográficos, factores de riesgo y comorbilidades, comportamiento clínico, estratificación del riesgo de tromboembolismo y sangrado, proporción de uso de terapia anticoagulante, tratamiento farmacológico instaurado y cambio en el tiempo desde la introducción de los anticoagulantes directos.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más común en la población, su incidencia aumenta con la edad afectando al 1% de las personas menores de 60 años y alrededor del 8% de los mayores de 80 años (2). Representa un riesgo elevado para eventos tromboembólicos sistémicos y cerebrales de origen cardiaco, asociándose a discapacidad a largo plazo, alto riesgo de recurrencia e incluso muerte. El accidente cerebrovascular (ACV) de origen cardioembólico, tiene peor pronóstico que el causado por otras etiologías (19). En Colombia no se ha estimado la prevalencia de FA, aunque Rosselli et al, estimaron una frecuencia del 3,6% en pacientes hospitalizados mayores de 60 años (6).

La FA genera una importante carga de enfermedad, complicaciones, mortalidad y una gran pérdida de años de vida saludable por discapacidad (14, 15). Se asocia con incremento de hasta cinco veces del riesgo de ACV, tres veces para falla cardiaca, dos de demencia y muerte y mayor tasa de admisiones hospitalarias, así como necesidad de hospitalizaciones múltiples (9, 10). Otro aspecto importante es el aumento de los costos, los cuales se han calculado en Estados Unidos en aproximadamente US\$ 8.700 por año, sumando en el gasto total hasta US \$26 billones anuales para el sistema de salud (10).

A pesar de no tener claro el mecanismo preciso que origina la arritmia, la FA se ha asociado a diferentes comorbilidades y factores de riesgo que predisponen su desarrollo como la hipertensión arterial, falla cardiaca, enfermedad vascular periférica, obesidad, diabetes mellitus y tabaquismo (20).

La principal preocupación que conlleva la FA es su asociación con los ACV, sin embargo el manejo farmacológico con anticoagulantes orales como la warfarina y anticoagulantes orales directos, ha demostrado reducción del riesgo de éstos en un 68% comparado con placebo y una reducción de la mortalidad del 26%; mientras que las terapias antiagregantes plaquetarias disminuyen este riesgo en 22%, cuando se compara con grupos de control (9, 10, 20).

Se reconoce que el riesgo de ACV no es homogéneo en los pacientes y es alterado por la presencia de diferentes factores que pueden ser cambiantes en el tiempo, por lo cual se han diseñado e implementado escalas de estratificación de éste, tales como las denominadas CHADS<sub>2</sub> o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC las cuales de acuerdo al puntaje total, categorizan el riesgo de la persona y permiten establecer la necesidad de tratamiento anticoagulante oral (9, 10, 20-24) . Un puntaje mayor o igual a 2 supone la necesidad de anticoagulación, existiendo una correlación lineal entre el riesgo y el registro total, de tal manera que a puntajes más altos, mayor incremento en el riesgo de eventos tromboticos. Sin embargo, en todo

caso debe establecerse el origen de la FA para decidir el empleo del medicamento más apropiado, bien warfarina o un anticoagulante directo. De acuerdo a esta consideración, los pacientes con FA no valvular, pueden recibir tratamiento con warfarina o un anticoagulante directo (ej. dabigatran, rivaroxaban, apixaban o edoxaban) mientras que aquellos con FA valvular (asociada a válvulas protésicas mecánicas o enfermedad valvular reumática, principalmente estenosis mitral) el único tratamiento anticoagulante aprobado y recomendado continua siendo la warfarina (10, 25-27).

La warfarina, es un antagonista de la vitamina K que ha demostrado reducir las tasas de ACV en pacientes con FA, disminuyendo el riesgo en un 68% cuando se alcanza y mantiene un International Normalized Ratio (INR) en valores entre 2 y 3 (2). Sin embargo, su uso se ve interferido por la necesidad de monitoreo frecuente, ajuste de dosis y el riesgo potencial de interacciones con otros medicamentos, lo que ha llevado a que sólo cerca de la mitad de los pacientes alcancen el rango terapéutico (28). En los últimos años, los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa, aprobados por la US Food and Drug Administration (FDA) para la prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular, han ampliado las opciones de tratamiento en este grupo de pacientes y han demostrado una disminución en la mortalidad y en el número de eventos isquémicos sistémicos y ACV, con un aumento no significativo en los sangrados mayores (29, 30).

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Estudios realizados en diferentes partes del mundo dan cuenta de la amplia variación geográfica que existe entre las regiones, condicionando incluso diferencias en prevalencia, en características clínicas y manejo médico (3, 4). Se reconoce que la evaluación, enfoque y tratamiento de estos pacientes es complejo y requiere la participación de un grupo de trabajo multidisciplinario, que busque disminuir la frecuencia e impacto de complicaciones de la enfermedad, así como los riesgos asociados a la anticoagulación oral, entre los que se reportan desde sangrados menores hasta amenazantes de la vida (31, 32).

De acuerdo a lo anterior y reconociendo el impacto clínico de la FA, no solo para el paciente sino para los sistemas de salud, y la falta de información epidemiológica en el país, se plantea este trabajo de investigación con el fin de responder a la pregunta ¿Cuáles son las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con FA, así como la estratificación de riesgo de ACV y manejo farmacológico, en una entidad promotora de salud de Colombia?, buscando así brindar información precisa y de valor epidemiológico que describa el comportamiento de la patología en nuestro medio.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La FA es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente en la población mundial, con aumento de su prevalencia mediada por el envejecimiento (32). Esta patología se asocia a múltiples complicaciones y conlleva un aumento de hasta cinco veces el riesgo de desarrollar ACV, así como también incrementa el riesgo de falla cardiaca, demencia, tromboembolismo y muerte, lo cual soporta la alta carga de la enfermedad que representa esta arritmia para los sistemas de salud, medida tanto por la pérdida de años de vida de la población como por el aumento considerable del costo de la atención de los pacientes (10, 14).

Hasta el 15-30% de pacientes con ACV isquémico agudo tienen asociada una FA, en muchos no reconocida previamente o diagnosticada durante el evento vascular (4, 5, 8, 11-13). Adicionalmente la presencia de la arritmia confiere peor pronóstico debido a mayor discapacidad, estancia hospitalaria y aumento en la mortalidad, (3-5, 11, 14, 15). La evaluación apropiada de los pacientes y del uso de la terapia anticoagulante puede prevenir los eventos tromboembólicos asociados a esta arritmia (11, 16) y las escalas de estratificación de riesgo buscan hacer objetiva esta evaluación a través de la identificación de diferentes factores de riesgo que permiten reconocer aquellos pacientes que se benefician del tratamiento anticoagulante (10, 11).

En la actualidad, el conocimiento del tema en población colombiana no ha sido suficientemente caracterizado y son pocas las publicaciones en bases de datos y revistas indizadas acerca del comportamiento de la patología en nuestro medio (6), por lo que se estima que un importante porcentaje de pacientes puede encontrarse en riesgo de desarrollar complicaciones asociadas.

Lo anterior pone de manifiesto la brecha de conocimiento existente en nuestro país en relación a la principal arritmia de los pacientes adultos, por lo que el desarrollo de este trabajo brindará información de importante valor epidemiológico y clínico. Esta investigación fue posible a través de las bases de datos de dispensación de medicamentos del principal operador logístico del país (Audifarma S.A) y del acceso a la información de historia clínica de los pacientes elegibles y pertenecientes a una Empresa Promotora de Salud, ahora denominada Empresa Administradora de Planes de Beneficios (EAPB), de orden nacional. Los recursos humanos y técnicos fueron aportados por el autor, asesores y grupos de investigación en Farmacoepidemiología Farmacovigilancia y de medicina interna adscritos a la Universidad Tecnológica de Pereira y Audifarma S.A (en el caso del primero de ellos). Los recursos económicos fueron aportados por estas dos entidades y facilitaron la recolección de la información, validación, procesamiento, análisis estadístico, redacción y publicación de manuscritos que permitieran la divulgación de los resultados a la comunidad científica y general.

Por último, se espera que los resultados de este trabajo tengan un impacto importante en la sociedad al generar conocimiento y crear una línea de base sobre el comportamiento de la FA en Colombia, la cual podrá ser un punto de partida para otras investigaciones y aportar para una mejor toma de decisiones en la evaluación y tratamiento de los pacientes

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar las características clínicas, la estratificación del riesgo de ACV y la terapia farmacológica utilizada en pacientes con diagnóstico de FA afiliados a una Entidad Administradora de Planes de Beneficios (EAPB, antes EPS) de Colombia durante los años 2011 – 2016

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes incluidos.
- Establecer el comportamiento clínico de los pacientes con FA así como las comorbilidades y factores de riesgo presentes.
- Determinar la estratificación de riesgo de ACV y sangrado, mediante las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y HAS-BLED respectivamente, en la muestra seleccionada.
- Describir la terapia farmacológica y las distintas estrategias utilizadas en el de tratamiento de la FA, así como el patrón de uso de los medicamentos anticoagulantes y establecer el tiempo hasta su inicio o cambio.

## 6. MARCO TEÓRICO

La FA (FA) es la arritmia cardiaca sostenida más prevalente en la población mundial, reportándose en menos del 1% de la población general, pero con un aumento progresivo de la prevalencia debido al envejecimiento, alcanzando hasta un 7 – 14% en pacientes mayores de 80 años, sin contar que en la mayoría se presenta de manera asintomática, por lo que el subdiagnóstico es frecuente (9, 20, 32).

Esta patología está catalogada como una taquiarritmia y aunque aún no se conocen con exactitud los mecanismos de inicio y perpetuación de la FA, se ha tratado de explicar por medio de una interacción entre un estímulo inicial que se origina en el musculo auricular que penetra las venas pulmonares, asociado a alteraciones auriculares que favorecen la perpetración de micro-reentradas múltiples (20, 31). Para hacer el diagnóstico deben estar presentes las siguientes características en el trazado electrocardiografico: un intervalo RR irregular, no distinción de ondas P y una frecuencia auricular, cuando es visible, por encima de los 300 latidos por minuto. Estas características pueden hallarse en un electrocardiograma de 12 derivaciones, especialmente cuando la FA es persistente, y con un test de Holter de 24 horas, de utilidad en los casos de episodios paroxísticos (20). De acuerdo a la Sociedad Europea de Cardiología, la FA puede ser clasificada en cinco grupos, así: FA diagnosticada por primera vez (sin diagnóstico previo, independiente de la duración o severidad de los síntomas asociados); paroxística (episodio autolimitado, generalmente <48 horas pero puede extenderse hasta 7 días), persistente (duración de la arritmia  $\geq$  7 días, incluyendo los episodios que son terminados por cardioversión después de 7 o más días), persistente de largo tiempo ( $\geq$ 1 año, cuando se ha decidido adoptar una estrategia de control del ritmo); permanente (FA que es aceptada por el paciente y por el médico, por definición no se busca el control del ritmo) (8). La relevancia clínica de esta arritmia es mediada por la pérdida de la contractilidad auricular, por una respuesta contráctil ventricular excesivamente rápida y por la pérdida del vaciado de las orejuelas auriculares, lo que aumenta el riesgo de formación de coágulos y eventos tromboembólicos (20).

Algunos de los posibles factores de riesgo y causas que pueden influir en el desarrollo de FA son especialmente las enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, cardiomiopatía, valvulopatías, miocarditis y pericarditis. Otras causas asociadas son el infarto de miocardio, tromboembolismo pulmonar, hipertiroidismo, anemia, síndrome de Wolff-Parkinson- White, consumo excesivo de alcohol, enfermedades pulmonares, hipopotasemia, uso de simpaticomiméticos y apnea del sueño (20).

La sintomatología de la FA es bastante variable, se reporta que una proporción de pacientes permanecen asintomáticos, mientras otros presentan palpitaciones

menores, sensación de un pulso irregular y otro porcentaje pueden tener sumado a las palpitations efectos hemodinámicos que se acompañan de hipotensión, congestión pulmonar y angina que pueden ser graves (9, 20). Posterior al diagnóstico y a la identificación electrocardiográfica, se recomienda evaluar al paciente en búsqueda de causas potencialmente reversibles como el hipertiroidismo o la anemia, y posteriormente plantear de manera individualizada, un tratamiento a largo plazo que incluya el control de los factores de riesgo y la frecuencia cardiaca, así como la prevención del ACV (10, 31).

Inicialmente se realiza un adecuado manejo de los factores predisponentes y las comorbilidades, con el uso de la terapia farmacológica indicada para cada caso, y se realiza una medición del riesgo de ACV por medio de escalas validadas para este fin como el score CHADS<sub>2</sub> o el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, las cuales clasifican al paciente en grupos de riesgo, que orientan hacia la necesidad de terapia anticoagulante (9, 21, 22). Estas escalas deben ser aplicadas en el paciente con diagnóstico y durante el tiempo de la terapia a largo plazo debido a que el riesgo de ACV es cambiante en el tiempo y dependiente de comorbilidades (10).

Actualmente las guías internacionales recomiendan aplicar el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc por su adición de otros factores de riesgo menos severos que potencian el riesgo de ACV como son el sexo femenino o la enfermedad vascular (10). Se plantea que los pacientes con puntaje de 0 en esta escala tienen realmente un muy bajo riesgo y no requieren el manejo con terapia antitrombótica; por el contrario aquellos con puntajes  $\geq 2$  deberían ser tratados con anticoagulación oral, bien sea con warfarina, buscando niveles terapéuticos del INR entre 2 y 3, o con alguno de los anticoagulantes orales directos (FA no valvular); sin embargo aún no es contundente la evidencia al respecto de los pacientes con puntaje igual a 1 (10). El riesgo de sangrado puede ser calculado con distintas escalas y permite identificar factores de riesgo para hemorragia mayor que puedan ser modificables (8). Distintos registros de puntuaciones han sido propuestos para establecer este riesgo, entre ellos: HAS-BLED, ATRIA, HEMORR2HAGES, siendo el primero de ellos el que aparentemente mejor lo discrimina (10).

El HAS-BLED (Hipertensión, función hepática/renal anormal, ACV, historia de sangrado, labilidad del INR, edad > 65 años y uso de drogas/alcohol), es un esquema de clasificación para predecir el riesgo de sangrado en paciente con FA y le permite a los médicos asignar los riesgos de los pacientes de manera individual para sangrado mayor, desde 1% (puntaje de 0-1) hasta 12,5% (puntaje de 5). Puntajes mayores o iguales a 3 indican "alto riesgo de sangrado" y se deben tomar precauciones y realizar revisiones periódicas luego de la iniciación de la terapia antitrombótica (33). Se recomienda también la re-evaluación periódica de la necesidad de tratamiento y de la terapia elegida, con el fin de medir constantemente el riesgo de ACV y sangrado por medio de estas escalas (10).

La importancia del manejo anticoagulante ha sido demostrada con la reducción de hasta 64% en riesgo de ACV en los pacientes tratados con warfarina comparado con placebo y reducción de mortalidad general del 26%. Con las terapias antiagregantes plaquetarias se han conseguido reducciones del 22% de riesgo de ACV, por lo que se prefiere el uso de los anticoagulantes sobre los antiplaquetarios, dada la reducción de riesgo asociada y estimada en un 39% (9).

Respecto al manejo anticoagulante se cuenta con diferentes opciones terapéuticas, incluyendo la warfarina o los anticoagulantes directos, tales como los inhibidores directos de trombina (dabigatran) o los inhibidores del factor Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) los cuales han sido aprobados para el tratamiento de pacientes con FA no valvular (25, 26, 34). Con estos anticoagulantes se han obtenido resultados en general no-inferiores a los demostrados con warfarina y con menos reacciones adversas (sangrado mayor), por ejemplo dabigatran 110 mg (25, 26, 34) y otros como apixaban demostraron superioridad en reducir el ACV frente a warfarina con menor tasa de sangrado mayor e intracraneal (26, 35). Al revisar las recomendaciones realizadas por las guías de la American Heart Association (AHA) y European Society of Cardiology (ESC) los anticoagulantes directos se prefieren sobre la warfarina en pacientes con FA no valvular, mientras en casos de FA de origen valvular se prefieren los antagonistas de vitamina K (10). Otras consideraciones especiales involucran a los pacientes con enfermedad renal crónica terminal donde se debe utilizar warfarina y para aquellos en estadio 3 se debería realizar ajustes con reducción de las dosis de los anticoagulantes directos (10).

Además, la terapia de los pacientes con FA debe involucrar el manejo del ritmo y frecuencia cardiaca, que dependerá de la presencia o no de daño estructural cardiaco (31). Los objetivos de este tratamiento son el manejo de la respuesta ventricular, estabilidad hemodinámica y el alivio de los síntomas (9, 20). Otras opciones de manejo en la FA, incluyen la cardioversión eléctrica o farmacológica, definida como la terminación aguda de una FA sostenida, y que buscan retornar al ritmo sinusal (31).

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional retrospectivo de seguimiento de una muestra de pacientes con diagnóstico confirmado de FA en una Entidad Administradora de Planes de Beneficios (EAPB) de Colombia.

A partir de una base de datos de dispensación de medicamentos, se identificaron todos los pacientes con diagnóstico establecido de fibrilación y aleteo auricular (n=3944) a través del código de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión- CIE10. (CIE10: I48). Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, de cualquier sexo y ciudad de residencia, que tuvieran diagnóstico establecido e ingresaran a la cohorte entre 1 de enero de 2011 y diciembre 31 de 2016, incluyendo pacientes con diagnóstico previo a 2011 o aquellos con fecha de diagnóstico comprendida en el periodo de observación. El seguimiento clínico se realizó hasta un año después de finalizar este periodo, extendiéndose hasta 31 de diciembre de 2017. Sobre esta población se calculó un tamaño de muestra de 351 pacientes mediante un muestreo aleatorio simple, con una proporción esperada del 50%, un nivel de confianza del 95% y precisión del 5%.

### **7.2 POBLACIÓN**

La unidad de análisis incluyó todos los registros electrónicos de historia clínica de pacientes con FA que fueron consignados durante el periodo de observación y hasta un año posterior a su finalización, y que se encuentran adscritos a una base de datos de dispensación de medicamentos de una EAPB. El periodo de inclusión estuvo comprendido entre 1 de enero de 2011 y diciembre 31 de 2016 y el seguimiento se extendió hasta un año posterior, esto es 31 de diciembre de 2017. Los pacientes fueron identificados por su diagnóstico a través del código de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión- CIE10. (CIE10: I48).

### **7.3 MUESTRA**

Se identificaron todos los pacientes con diagnóstico de FA de la base de datos de dispensación de medicamentos, encontrando un total de 3944 pacientes. A partir de esta población y utilizando el programa estadístico Epidat 4.2®, se calculó un tamaño de muestra de 351 sujetos mediante un muestreo aleatorio simple, con una proporción esperada del 50%, un nivel de confianza del 95% y precisión del 5%.

#### **7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron todos los registros clínicos electrónicos de pacientes mayores de 18 años de edad, de cualquier sexo y ciudad de residencia, que tuvieran diagnóstico establecido e ingresaran a la cohorte entre 1 de enero de 2011 y diciembre 31 de 2016. El seguimiento se inició si presentaba el diagnóstico previamente (FA antigua) o durante el tiempo (FA de novo) de observación.

#### **7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron los pacientes, de acuerdo a lo siguiente:

- Diagnostico no establecido de FA en historia clínica o con código CIE-10 diferente al correspondiente a FA o flutter auricular
- Datos o registros clínicos incompletos que no permitieron la identificación y análisis de la información.

#### **7.6 LUGARES DE RECLUTAMIENTO**

Se incluyeron los pacientes afiliados a una Entidad Administradora de Planes de Beneficios con cobertura nacional. El muestreo fue aplicado sobre todos los pacientes del país que cumplieran los criterios de inclusión.

#### **7.7 DESENLACE**

Se estableció como desenlace principal el tiempo hasta inicio de tratamiento anticoagulante en pacientes con diagnóstico establecido o de *novo* que no recibían dicho tratamiento al ingreso a la cohorte de seguimiento. Para el caso de los pacientes que recibían tratamiento anticoagulante, se fijó como desenlace el tiempo hasta el cambio de dicho tratamiento.

#### **7.8 VARIABLES**

Se registraron los siguientes grupos de variables, en un formato prediseñado para este fin. Todas las variables pertinentes fueron evaluadas en cada una de las consultas durante el periodo de observación y seguimiento para ser registradas en la base de datos, lo que permitió establecer los cambios en el tiempo de los diferentes desenlaces y variables.

- 1- Socio-demográficas: edad, sexo, ciudad y región de residencia. Para el análisis se agruparon los pacientes según región de residencia, de la siguiente manera e incluyendo los siguientes municipios por área:
  - ✓ Andina (n=172): Antioquia (34); Bogotá (29), Cundinamarca (20), Huila (2), Santander (21), Tolima (24), Valle del Cauca (42).
  - ✓ Atlántica (n=82): Atlántico (31); Bolívar (38); Cesar (3); Córdoba (2), Magdalena (7), Sucre (1).

- ✓ Eje cafetero (n=86): Caldas (49), Quindío (0), Risaralda (37).
- ✓ Oriental (n=17): Meta (17).

2- Medidas antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal (IMC).

3- Comorbilidades: enfermedades concomitantes y factores de riesgo reportados que fueron agrupados según tipo de patología o alteración, de la siguiente manera:

- ✓ Enfermedad reumatológica: artritis, artritis reumatoide, artritis gotosa, entesopatía, fibromialgia, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, sarcoidosis.
- ✓ Hipertiroidismo: hipertiroidismo, tiroiditis subaguda, tirotoxicosis.
- ✓ Dislipidemia: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, condiciones mixtas.
- ✓ Enfermedad valvular: insuficiencia mitral, estenosis mitral, enfermedad valvular mitral, enfermedad valvular, insuficiencia mitral leve, insuficiencia mitral moderada, insuficiencia mitral severa, bioprotésis mitral, prótesis valvular aortica, soplo holosistólico, estenosis de la válvula mitral con reemplazo por válvula protésica, prótesis valvular mitral, insuficiencia valvular moderada a severa, insuficiencia tricúspidea, reemplazo valvular, esclerosis valvular mitral y aortica, estenosis valvular aortica severa, esclerosis valvular aortica, enfermedad valvular aortica, doble lesión de válvula aortica.
- ✓ Cardiopatía congénita: comunicación interauricular, comunicación interauricular tipo ostium secundum, comunicación interventricular, anomalía de Ebstein.
- ✓ Otras cardiopatías: cardiopatía mixta, cardiopatía hipertrófica, cardiopatía chagásica, cardiopatía dilatada, cardiopatía hipertensiva, enfermedad de Chagas.
- ✓ Otra alteración cardíaca: bloqueo interventricular, taquicardia paroxística supraventricular, bloqueo incompleto de rama derecha, síndrome de nodo sinusal enfermo, marcapasos, taquicardia supraventricular, extrasístole, bloqueo de primer grado, bloqueo de segundo grado, bloqueo de tercer grado.
- ✓ Neoplasias malignas y benignas: hiperplasia prostática, cáncer de próstata, cáncer de cérvix, cáncer uroepitelial, cáncer de mama, cáncer de pulmón broncogénico, cáncer de útero, cáncer basocelular, metástasis de cáncer de pulmón, sarcoma pleomorfo, cáncer de páncreas, metástasis de cáncer de mama, tumor de ovario.
- ✓ Enfermedad por reflujo gastroesofágico/gastritis: enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis crónica, enfermedad ácido-péptica, hernia hiatal.
- ✓ ACV isquémico: secuelas de enfermedad cerebrovascular, insuficiencia vertebrobasilar, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular.
- ✓ Demencia: asociada a enfermedad Parkinson, enfermedad de Alzheimer.
- ✓ Trastorno psiquiátrico: ansiedad, depresión, esquizofrenia.

- ✓ Otra: Piel (vitiligo, dermatitis, lentigo, liquen). Otorrinolaringología (faringitis, hipoacusia, rinitis). Pulmonar (asma, derrame pleural, bronquitis, apnea-hipopnea del sueño). Gastrointestinal (colon irritable, esteatosis hepática, quiste hepático, enfermedad diverticular). Renal (quiste renal, riñón único, urolitiasis, absceso renal). Genitourinario (miomatosis, cistocele, fistula anal/vesical, hernia inguinal, infección de vías urinarias). Osteomuscular (lumbago, radiculopatía, hernia discal, fractura, epicondilitis). SNC (epilepsia, migraña, polineuropatía, parálisis facial, vértigo, insomnio, meningioma). Endocrino/metabólico (síndrome Cushing, hiperparatiroidismo, síndrome metabólico). Hematología (leucemia, púrpura, hipoplasia medular). Infecciosas (tuberculosis, antecedente de tuberculosis, sífilis, neurosífilis). Otros (sincope, hernia de pared abdominal, catarata, insuficiencia venosa/arterial)

4- Clínicas: clasificación de la FA según tiempo de evolución, tiempo de evolución desde el diagnóstico de FA hasta el inicio de tratamiento, métodos de seguimiento, tratamiento, cambio de fármaco instaurado para el tratamiento. Se establecieron cinco grupos de acuerdo a lo planteado por la Sociedad Europea de Cardiología, así: FA diagnosticada por primera vez (sin diagnóstico previo, independiente de la duración o severidad de los síntomas asociados); paroxística (episodio autolimitado, generalmente <48 horas pero puede extenderse hasta 7 días), persistente (duración de la arritmia  $\geq 7$  días, incluyendo los episodios que son terminados por cardioversión después de 7 o más días), persistente de largo tiempo ( $\geq 1$  año, cuando se ha decidido adoptar una estrategia de control del ritmo); permanente (FA que es aceptada por el paciente y por el médico, por definición no se busca el control del ritmo) (8).

Se considero que la fibrilacion auricular valvular, era aquella que se presentaba en pacientes con enfermedad valvular reumática (principalmente estenosis mitral) o protesis valvular cardiaca mecánica, mientras la fibrilación auricular no valvular sucedia en en ausencia de estas condiciones.

5- Estratificación del riesgo de ACV y sangrado. La estratificación de riesgo de ACV se realizó a partir de la estimación del puntaje en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Para calcular el riesgo de sangrado se utilizó HAS-BLED. Los puntajes fueron calculados a partir de los componentes de cada una de las escalas y para cada consulta de seguimiento. Se consideró que los pacientes eran elegibles para terapia anticoagulante oral sobre la base de su puntuación en las escalas de riesgo, así los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , independiente del sexo y clasificación clínica de la FA (8, 10, 16). Un alto riesgo de sangrado fue definido con un puntaje en la escala de HAS-BLED  $\geq 3$ .

6- Terapia farmacológica: tratamiento farmacológico de la FA: a) anticoagulantes orales: - warfarina (INR del paciente y frecuencia de control); anticoagulantes directos (apixaban, dabigatran, rivaroxaban). b) otros

anticoagulantes: heparinas no fraccionadas y heparinas de bajo peso molecular. c) antiagregantes plaquetarios. Para cada medicamento se identificó fecha de inicio; dosis y posología indicada; cambios de terapia durante el seguimiento y el tiempo hasta el momento del cambio del tratamiento.

7- Comedicaciones: medicamentos prescritos para cada una de las comorbilidades registradas.

8- Reacciones adversas: se extrajeron los reportes de reacciones adversas de la terapia para la FA encontrados en las historias clínicas

9- Complicaciones: Se extrajeron los datos de las siguientes complicaciones después del inicio de la terapia anticoagulante y hasta el final del seguimiento (31 de diciembre de 2016): ACV confirmados en historia clínica (ACV isquémico o ataque isquémico transitorio); eventos hemorrágicos (mayor, clínicamente relevante no mayor y menor, definidos según International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) y Dresden NOAC registry study) (26, 36, 37); mortalidad por cualquier causa. Ingresos hospitalarios por ACV, tromboembolismo sistémico o sangrado de cualquier origen.

## **7.9 RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se diseñó una base de datos en el programa Microsoft Excel® 2010, donde se consignó la información con base en los objetivos y variables requeridas. La información fue recolectada a partir de la revisión de cada una de las consultas consignadas en la historia clínica del paciente durante el periodo de seguimiento (01 de enero de 2011-31 de diciembre de 2016) y hasta un año después de finalizar la observación (hasta 31 de diciembre de 2017). Una vez concluida la consulta de todos los pacientes, la información fue exportada al programa estadístico SPSS® 24.0 para el análisis.

## **7.10 PLAN DE ANÁLISIS**

Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 24.0 para Windows (IBM, EE.UU). El análisis descriptivo se realizó con frecuencias y proporciones, empleando las pruebas t de Student o ANOVA para la comparación de variables cuantitativas y  $X^2$  para las categóricas. En el subgrupo de pacientes que recibieron anticoagulación se realizaron análisis de supervivencia tipo Kaplan-Meier para determinar el tiempo transcurrido desde un tiempo  $t_0$  (fecha de inicio de seguimiento) hasta un tiempo  $t_k$  (inicio de terapia anticoagulante) donde la supervivencia es la diferencia de  $t_k - t_0$ . También se realizó análisis del tiempo transcurrido desde la fecha de inicio de terapia con anticoagulantes  $t_i$  hasta la fecha de cambio de terapia anticoagulante  $t_c$ . Se determinaron las diferencias en los tiempos según covariables (sexo, grupo etario, puntaje de riesgo de sangrado, anticoagulante de inicio, etc) empleando log- Rank test.

## **8. ASPECTOS BIOÉTICOS**

Se contó con la aprobación del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, así como del comité de investigación de la Entidad Administradora de Planes de Beneficios y la empresa Audifarma S.A, para llevar a cabo la consulta electrónica de las historias clínicas.

El proyecto fue aprobado por parte del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira en la categoría de “investigación sin riesgo” (anexo 1), según el artículo 11 de la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Se respetaron los principios éticos de confidencialidad, autonomía, beneficencia y no maleficencia establecidos por la Declaración de Helsinki. El desarrollo de este trabajo no implicó intervención o modificación intencionada a las variables fisiológicas, psicológicas y sociales. Además, comprendió la recolección de información retrospectiva por medio de la consulta en la historia clínica del paciente con el aval del custodio de dicho documento y garantizando en todo momento la confidencialidad de los casos, sin poner en riesgo su identificación. Se consideró además que el estudio se ajustó a los principios éticos y científicos y por lo tanto no requirió consentimiento informado y escrito del paciente o su representante legal.

## 9. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos según cada uno de los objetivos específicos:

- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes incluidos.
- Establecer el comportamiento clínico de los pacientes con FA así como las comorbilidades y factores de riesgo presentes.
- Determinar la estratificación de riesgo de ACV y sangrado, mediante las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y HAS-BLED respectivamente, en la muestra seleccionada.
- Describir la terapia farmacológica y las distintas estrategias utilizadas en el de tratamiento de la FA, así como el patrón de uso de los medicamentos anticoagulantes y establecer el tiempo hasta su inicio o cambio.

### 9.1 Identificar las características sociodemográficas de los pacientes incluidos

Un total de 357 pacientes de 37 municipios de Colombia, representativos de cuatro regiones del país, fueron incluidos. El promedio de edad al momento de la inclusión en esta cohorte fue de  $69,4 \pm 13,3$  años y al momento del diagnóstico de  $68,2 \pm 13,3$  años, con un rango de edad entre 28,6-97,9 años. La distribución por sexo mostró que el 52,4% (n=187) eran mujeres y 47,6% (n=170) correspondió a hombres. En la figura 1 se muestra la distribución por edad y sexo de los pacientes incluidos.

- **Grupos de edad**

La evaluación de acuerdo a grupos etareos establecidos mostró que el 38,7% de pacientes fueron mayores de 75 años, el 25,8% se encontraban entre 65-74 años y el 35,6% fue menor de 65 años, (figura 2).

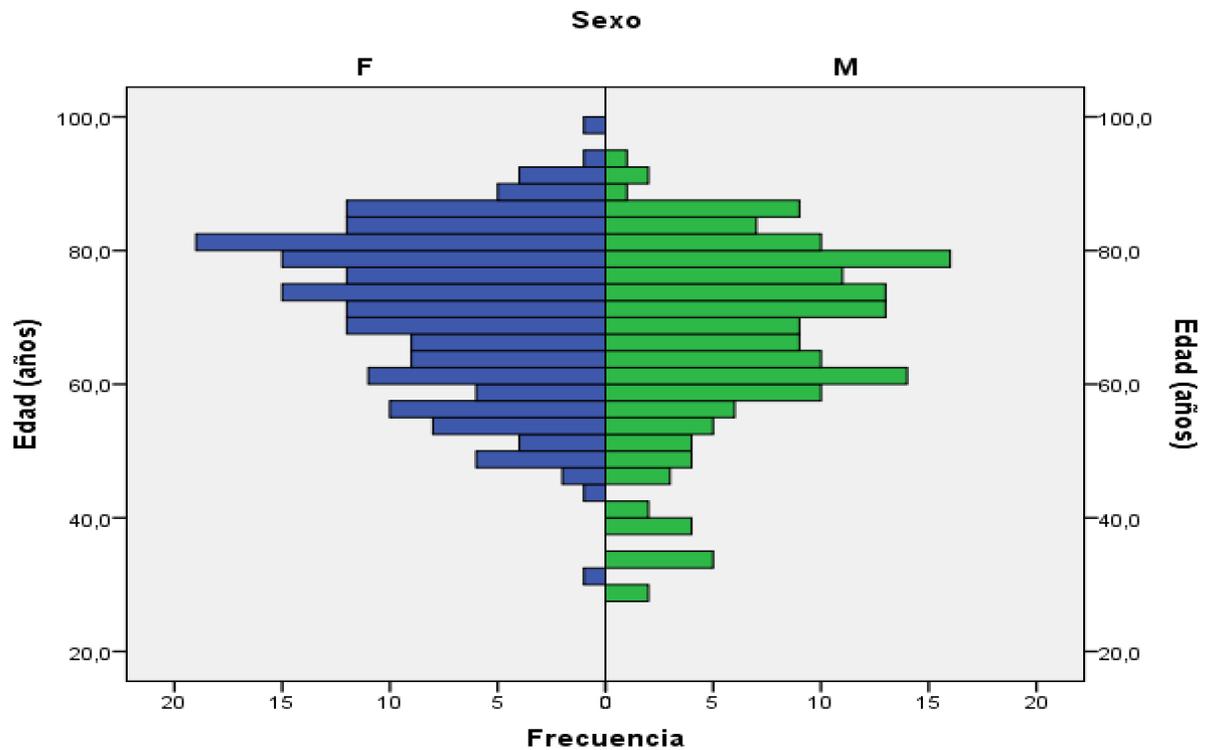
- **Índice de masa corporal**

El IMC promedio fue de  $27,4 \pm 5,2$  Kg/m<sup>2</sup>, con un rango entre 14,6 y 45,3. Se encontró que 2,2% de los pacientes presentaban desnutrición y 25,6% obesidad. El 2% de pacientes (n=7) tenían un IMC  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>. La tabla 1 muestra estos resultados de manera discriminada.

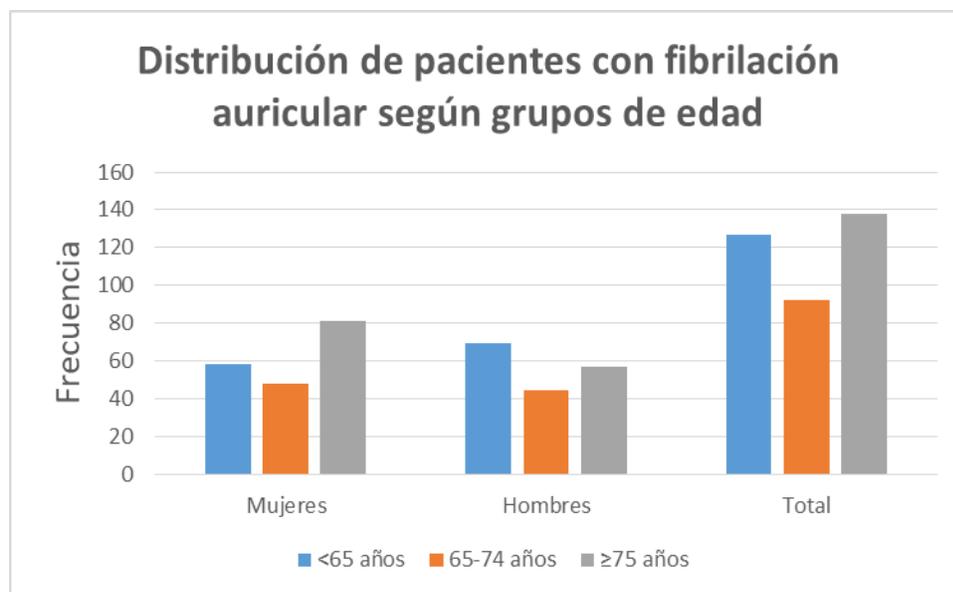
- **Región de procedencia**

El 48,1% de los pacientes procedía de la región andina, mientras el 24,1% del eje cafetero, el 23,0% de la región atlántica y el 4,8% de la orinoquía, tabla 1

**Figura 1.** Distribución según edad (años) y sexo de 357 pacientes con diagnóstico de FA, en una Empresa Administradora de Planes de Beneficios, durante 2011-2016



**Figura 2.** Distribución por grupos de edad de 357 pacientes con diagnóstico de FA, Colombia, 2011-2016



**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con diagnóstico de FA, Colombia 2011-2016

Variables	Frecuencia (n=357)	Porcentaje (%)
<b>Sexo</b>		
Femenino	187	52,4
<b>Edad (años) (media ± DE)</b>	69,4 ± 13,3	
<65 años	127	35,6
65-74 años	92	25,8
≥75 años	138	38,7
<b>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>) (media ± DE)</b>	27,4 ± 5,2	
<18,5 (%)	8	2,2
≥18,5-24,9 (%)	115	32,3
≥25-29,9 (%)	142	39,9
≥30-34,9 (%)	57	16,0
≥35-39,9 (%)	27	7,6
≥40 (%)	7	2,0
<b>Procedencia</b>		
Andina	172	48,2
Eje cafetero	86	24,1
Costa Atlántica	82	23,0
Orinoquia	17	4,8

## 9.2 Establecer el comportamiento clínico de los pacientes con FA así como las comorbilidades y factores de riesgo presentes

- **Métodos diagnósticos y clasificación de la FA según origen y presentación clínica**

La identificación de la FA se realizó principalmente mediante EKG (68,6%) y el diagnóstico de novo se presentó en el 39,5% de los casos (n=141). Se clasificó como FA de origen valvular al 5,6% de los casos (n=20), de los que se documentó estenosis mitral reumática moderada a severa o reemplazo valvular mitral con prótesis mecánica en 13 pacientes (3,6%) y en los casos restantes (2,0%; n=7) había antecedente de *otro reemplazo valvular con prótesis mecánica*. Al evaluar la clasificación de la arritmia de acuerdo a su forma de presentación o evolución, se halló que en el 77,9% de casos los responsables de la atención del paciente no realizaron dicha tipificación y que en el 12,3% de casos, esta fue clasificada como paroxística, tabla 2.

**Tabla 2.** Métodos diagnósticos y clasificación según presentación de la FA en 357 pacientes, Colombia 2011-2016

Variables	Frecuencia (n=357)	Porcentaje (%)
<b>Métodos diagnósticos</b>		
Electrocardiograma	245	68,6
Holter	31	8,7
Ecocardiograma	12	3,4
<b>Clasificación</b>		
Diagnóstico por primera vez	141	39,5
Paroxística	119	33,3
Permanente	31	8,7
Persistente	10	2,8
Persistente >1 año	7	2,0
No clasificada	49	13,7

- **Comorbilidades**

Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron hipertensión arterial (81,2%), seguida de patologías cardíacas (n=160; 44,8%), dislipidemia (29,7%), obesidad (25,6%), diabetes mellitus (19,9%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (18,2%), enfermedad renal crónica (17,1%) e hipotiroidismo (15,7%). El conjunto de patologías cardíacas fue integrado por enfermedad coronaria/cardiopatía isquémica 13,7% (n=49); insuficiencia cardíaca 12,0% (n=43); otra cardiopatía (mixta, hipertrófica, chagásica, dilatada, hipertensiva) 7,8% (n=28); enfermedad valvular diferente a estenosis mitral moderada-severa o reemplazo valvular 7,6% (n=27) y cardiopatía congénita (comunicación interauricular, comunicación interventricular, anomalía de Ebstein) 2,5% (n=9).

El antecedente de ACV isquémico se registró en el 8,7% de pacientes, mientras una baja frecuencia de hipertiroidismo fue encontrada en la población (2%). En la tabla 3 se describen las comorbilidades halladas en este estudio.

**Tabla 3.** Comorbilidades en 357 pacientes con diagnóstico de FA, Colombia 2011-2016

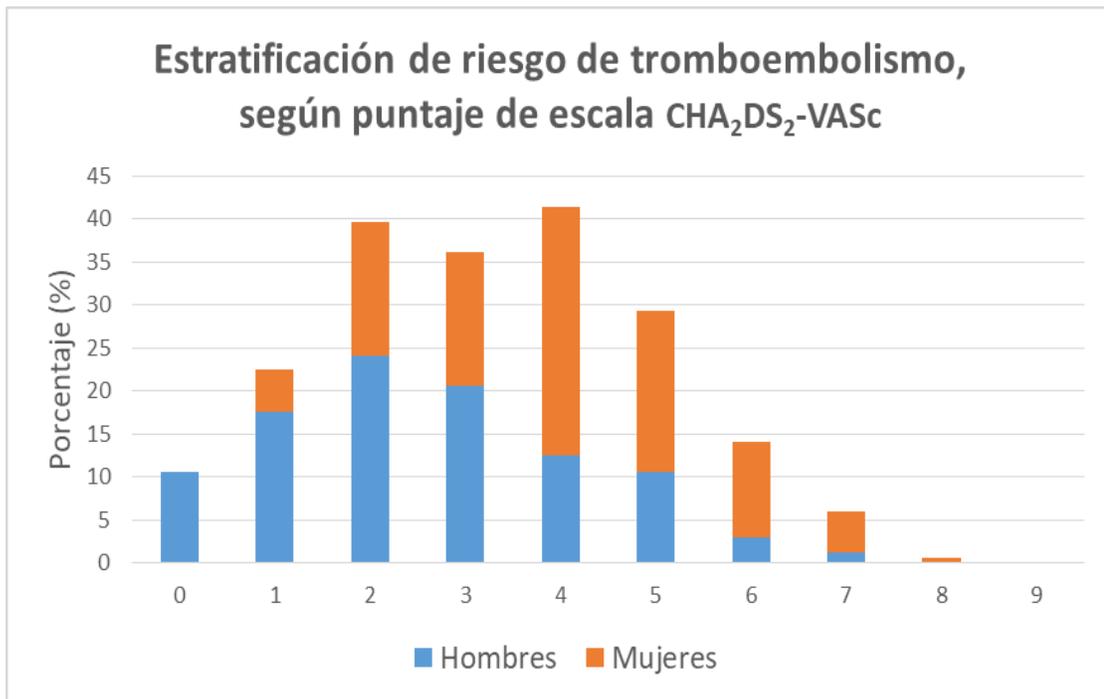
<b>Comorbilidad</b>	<b>Frecuencia (n=357)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Hipertensión arterial	290	81,2
Dislipidemia	106	29,7
Obesidad	39	25,6
Diabetes mellitus	71	19,9
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	65	18,2
Enfermedad renal crónica	61	17,1
Hipotiroidismo	56	15,7
Enfermedad coronaria	49	13,7
Enfermedad valvular	47	13,2
Estenosis mitral reumática moderada-severa con o sin reemplazo valvular	13	3,6
Reemplazo valvular en válvula diferente a mitral	7	2,0
Insuficiencia cardiaca	43	12,0
Otra alteración cardiaca	37	10,4
Accidente cerebrovascular isquémico	31	8,7
Otra cardiopatía	28	7,8
Neoplasia	28	7,8
Gastritis/ERGE	28	7,8
Hipertensión pulmonar	21	5,9
Trastorno psiquiátrico	21	5,9
Osteoartrosis	17	4,8
Osteoporosis	16	4,5
Cardiopatía congénita	9	2,5
Hipertiroidismo	7	2,0
Anemia	7	2,0
Demencia	4	1,1
Trombosis venosa profunda	3	0,8
Neumonía	1	0,3
Accidente cerebrovascular hemorrágico	1	0,3
Tromboembolismo pulmonar	1	0,3
Otra	98	27,5

**9.3 Determinar la estratificación de riesgo de ACV y sangrado, mediante las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y HAS-BLED respectivamente, en la muestra seleccionada.**

- **Estratificación de riesgo de trombosis/tromboembolismo: Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

La mayoría de pacientes (84,0%; n=300) tuvo un riesgo elevado de tromboembolismo e indicación de anticoagulación de acuerdo a la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, tomando como punto de corte un puntaje  $\geq 2$ . La distribución por sexo en este sentido, correspondió a 178 mujeres (59,3%) y 122 hombres (40,7%). El CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc promedio para mujeres fue de 3,97, mientras para hombres fue de 2,56. Para cada puntaje individual superior o igual a 4, se encontró una mayor frecuencia en mujeres, mientras puntajes menores fueron más prevalentes en hombres. En la figura 3 se muestra la puntuación en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y la distribución por sexo

**Figura 3.** Estratificación de riesgo de tromboembolismo según puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y sexo

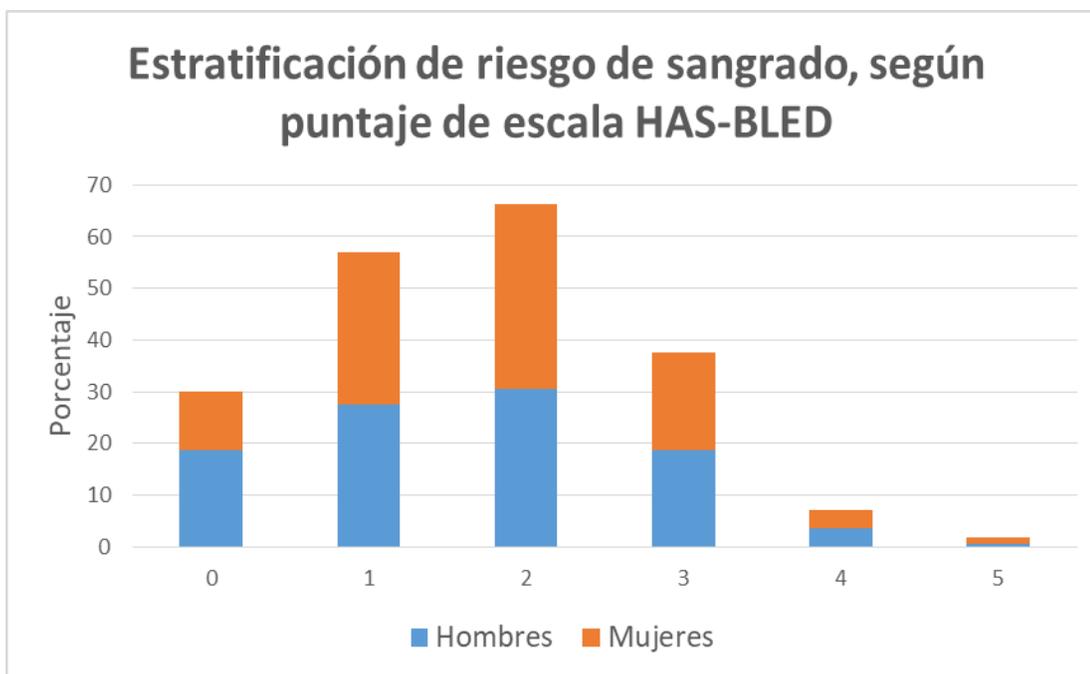


Durante la primera consulta de seguimiento se dispuso del valor de INR de 77 pacientes, con una media de  $2,8 \pm 2,2$  (mediana 2,4, rango 0,9-14).

- **Estratificación de riesgo de sangrado: Escala HAS-BLED**

El riesgo de sangrado calculado a través de la escala HAS-BLED, reveló que el 23,2% de pacientes tenían un puntaje  $\geq 3$ , reconociendo este punto de corte como alto riesgo de sangrado, con una media de 1,8 en mujeres, 1,6 en hombres y en la población general 1,7. El 76,5% de mujeres y el 77,1% de hombres, tuvieron un puntaje total  $< 3$  en esta escala. En la figura 4 se muestra la puntuación en la escala HAS-BLED y la distribución por sexo

**Figura 4.** Estratificación de riesgo de sangrado según puntaje HAS-BLED y sexo



- **Evaluación del riesgo durante las consultas del control**

Al considerar la frecuencia de evaluación de las escalas de riesgo por las profesionales responsables de la atención se halló que el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc fue calculado o referido en la historia clínica en el 5,9% (n=21) de los casos, mientras la escala HAS-BLED se tuvo en cuenta en 0,8% de pacientes (n=3).

En la tabla 4 se muestra la distribución por sexo y de acuerdo al puntaje de las escalas de riesgo, tanto para tromboembolismo como para sangrado.

**Tabla 4 .** Distribución por sexo, de acuerdo a los puntajes de riesgo (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED) en pacientes con FA, Colombia 2011-2016

Puntaje	Mujeres (n=187)		Hombres (n=170)	
	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	HAS-BLED	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	HAS-BLED
0		21 (11,2)	18 (10,6)	32 (18,8)
1	9 (4,8)	55 (29,4)	30 (17,6)	47 (27,6)
2	29 (15,5)	67 (35,8)	41 (24,1)	52 (30,6)
3	29 (15,5)	35 (18,7)	35 (20,6)	32 (18,8)
4	54 (28,9)	7 (3,7)	21 (12,4)	6 (3,5)
5	35 (18,7)	2 (1,1)	18 (10,6)	1 (0,6)
6	21 (11,2)		5 (2,9)	
7	9 (4,8)		2 (1,2)	
8	1 (0,5)		0	
9	0		0	
<b>Riesgo alto (%)</b>	<b>178 (95,2)</b>	<b>44 (23,5)</b>	<b>122 (71,8)</b>	<b>39 (22,9)</b>

**9.4 Describir la terapia farmacológica y las distintas estrategias utilizadas en el de tratamiento de la FA, así como el patrón de uso de los medicamentos anticoagulantes y establecer el tiempo hasta su inicio o cambio.**

Al inicio del periodo de observación, el 84,0% de los pacientes (n=300) tuvo un riesgo elevado de tromboembolismo e indicación de anticoagulación de acuerdo a la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. En el anexo 3 se muestra la distribución de pacientes según indicación, sexo y prescripción de tratamiento anticoagulante.

- **Indicación y prescripción de tratamiento y medicamentos anticoagulantes**

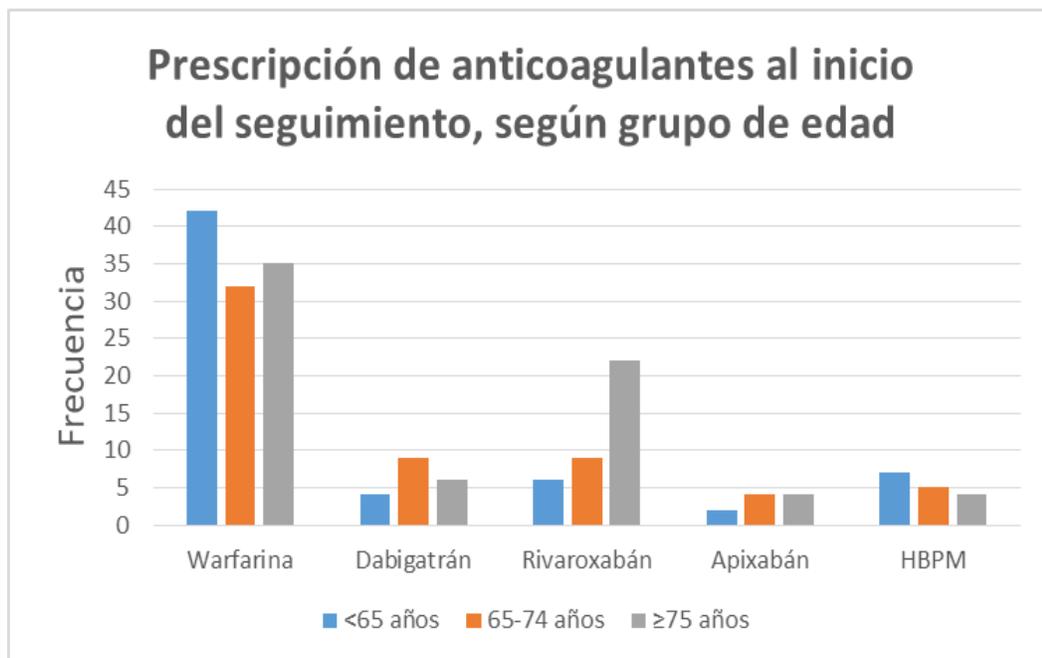
De los pacientes con indicación de anticoagulación al momento del diagnóstico, solo al 56,3% (n=169/300) le fue indicada y ascendió hasta 76,0% (n=228) durante el seguimiento. Sin embargo, se encontró que 191 pacientes recibieron anticoagulación al inicio, de los cuales el 88,5% (n=169) tenían indicación, mientras hubo ausencia de esta en el 11,5% (n=22) restante. El medicamento más utilizado entre los pacientes con indicación de anticoagulación al inicio del seguimiento fue warfarina (n=94; 55,6%), seguido por rivaroxaban (n=36; 21,3%), dabigatrán (n=16; 9,5%), heparina de bajo peso molecular (n=14; 8,2%) y apixabán (n=10; 5,9%). La figura 5 muestra la frecuencia de prescripción de

anticoagulantes al inicio del periodo de observación, según medicamento y grupo de edad.

Un total de 57 pacientes, correspondiente al 16,0% del total (57/357) no tenía indicación de anticoagulación, sin embargo, 26 de ellos (45,6%;  $n=26/57$  y 10,2% de los pacientes anticoagulados) recibieron tal manejo al inicio. En este grupo de pacientes sin indicación de anticoagulación, hubo una prevalencia de prescripción en hombres ( $n=23$ ), comparado con mujeres ( $n=3$ ) (Anexo 3). La warfarina fue el medicamento más prescrito en estos pacientes ( $n=15$ ) y fue formulada principalmente a hombres ( $n=13/15$ ).

El análisis de indicación-prescripción del tratamiento anticoagulante de acuerdo al sexo, mostró que solo el 53,9% de mujeres ( $n=96/178$ ) recibió la terapia, mientras en los hombres el porcentaje de prescripción fue ligeramente superior (59,8%;  $n=73/122$ ).

**Figura 5.** Frecuencia de prescripción de anticoagulantes al inicio del seguimiento, según medicamento y grupo de edad



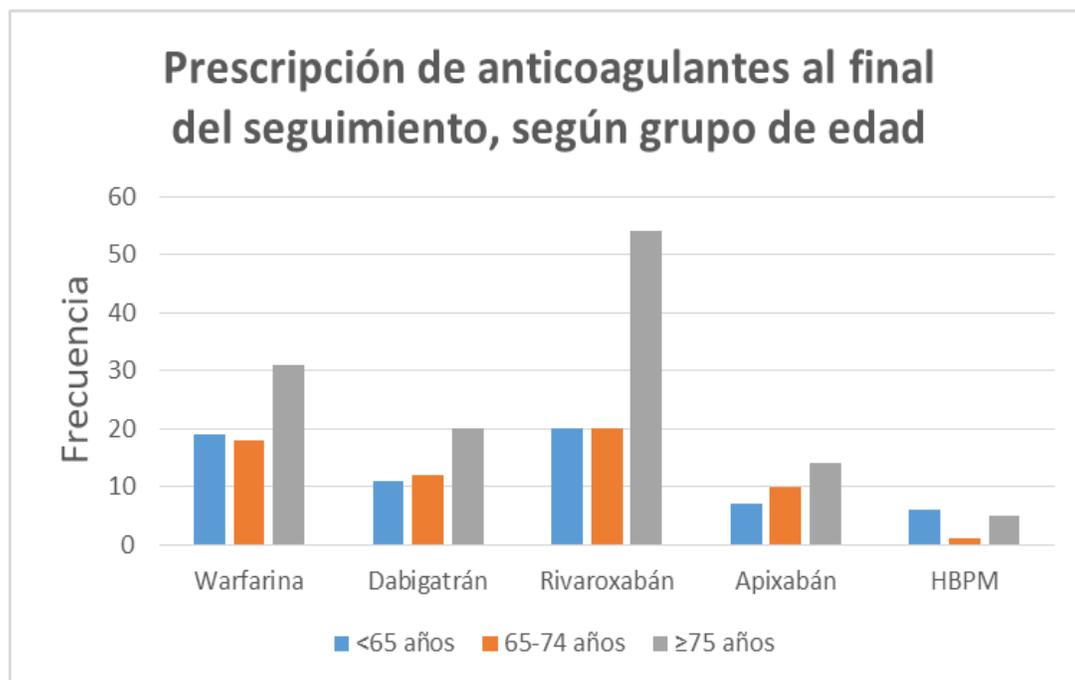
Durante el seguimiento, la prescripción de tratamiento anticoagulante se realizó en 254 pacientes, de los cuales el 89,8% tenía indicación ( $n=228/254$ ). De estos pacientes el 57,0% ( $n=130$ ) fueron mujeres y el 43,0% ( $n=98$ ) hombres. El 73,0% ( $130/178$ ) de las mujeres con indicación de anticoagulación recibió dicho tratamiento, mientras en los hombres fue mayor esta proporción (83,3%,  $n=98/122$ ). En 26 pacientes (10,2%), se prescribieron fármacos anticoagulantes en

cualquier momento del seguimiento sin tener indicación de la misma, 23 fueron hombres y solo tres mujeres.

De acuerdo a lo anterior, el 24,0% de pacientes (n=72/300), a pesar de tener indicación de anticoagulación, no recibieron en ningún momento la terapia. La distribución por sexo, reveló que en la población general con indicación de anticoagulación, en el 27,0% de mujeres (n=48/178) y en el 19,6% de hombres (n=24/122), hubo omisión en la prescripción (Anexo 3).

Al finalizar el periodo de observación el 67,7% de pacientes con tratamiento anticoagulante recibía alguno de los directos (n=168), el uso de warfarina disminuyó a 27,4% (n=68), 12 pacientes tuvieron prescripción de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (0,05%) y en seis casos se encontró cambio de fármaco, desde un anticoagulante hacia ácido acetilsalicílico, por lo que al término del seguimiento se encontraban en tratamiento con alguno de los anticoagulantes 248 pacientes (90,3% de ellos con indicación del mismo) (Figura 6, tabla 5).

**Figura 6.** Frecuencia de prescripción de anticoagulantes al final del seguimiento, según medicamento y grupo de edad



A continuación, se muestra una tabla de comparación entre la prescripción de medicamentos anticoagulantes al inicio del seguimiento y al finalizar el periodo de observación en pacientes con indicación del tratamiento anticoagulante

**Tabla 5.** Uso de anticoagulantes orales en pacientes con FA e indicación de tratamiento\*, Colombia 2011-2016

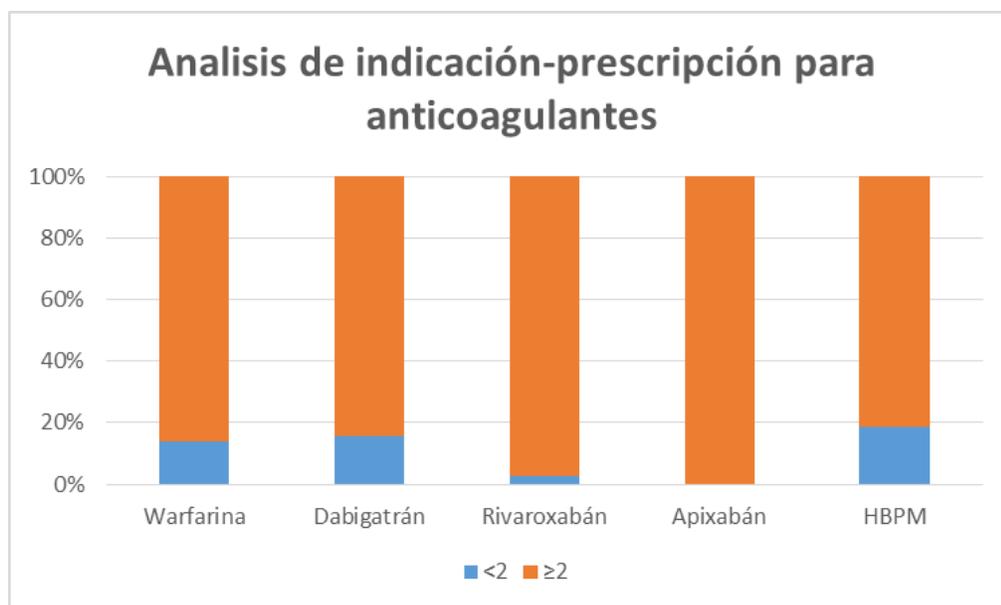
Fármaco	Inicio del seguimiento		Final del seguimiento	
	n=169	(%)	n=224	(%)
Warfarina	94	55,6	59	26,3
Dabigatran	16	9,5	41	18,3
Rivaroxaban	36	21,3	87	38,8
Apixaban	10	5,9	29	12,9
HBPM**	13	7,7	8	3,6
Total	169	100	224	100

\*Indicación de anticoagulación: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2

\*\*HBPM: Heparina bajo peso molecular

La figura 7 muestra la relación indicación-prescripción para los diferentes medicamentos anticoagulantes, definiendo indicación como un puntaje en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2. Se observa que en el 13,8% de prescripciones de warfarina, 15,8% de dabigatran y 18,8% de HBPM, el puntaje de riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc era <2. Un porcentaje menor (2,8%) de rivaroxaban se presentó bajo esta situación, mientras todas las prescripciones de apixaban estuvieron respaldadas por un puntaje de riesgo ≥2.

**Figura 7.** Análisis de indicación-prescripción para anticoagulantes en 357 pacientes con diagnóstico de FA, Colombia, 2011-2016



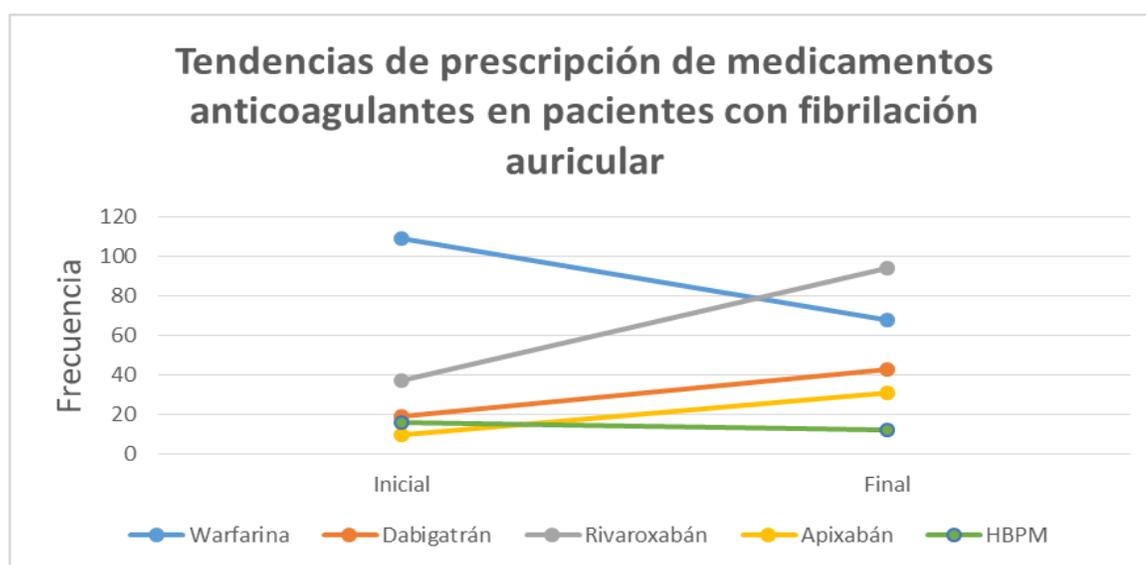
- **Tendencia de prescripción de medicamentos anticoagulantes**

Al inicio del seguimiento los medicamentos anticoagulantes fueron prescritos en 191 pacientes, de los cuales el 88,5% (n=169) tenían indicación de acuerdo a la escala de riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2. Al finalizar el periodo de observación, 248 pacientes recibieron tratamiento anticoagulante, 90,3% (n=224) con indicación de la misma. El medicamento más prescrito al inicio del seguimiento fue la warfarina (57,1%), seguido de rivaroxaban (19,4%) y los otros medicamentos en proporción inferior al 10%. En contraste, al finalizar el periodo de observación, se documentó un aumento en la prescripción de anticoagulantes directos (67,7%) y una disminución en la de warfarina (27,4%), lo que representa una reducción de casi 30%. En la tabla 6 se muestra el cambio en la prescripción de medicamentos anticoagulantes al inicio y al finalizar el seguimiento. La figura 8 ilustra la tendencia de cambio de prescripción.

**Tabla 6.** Prescripción de medicamentos anticoagulantes al inicio y al final del seguimiento en pacientes con FA, Colombia, 2011-2016

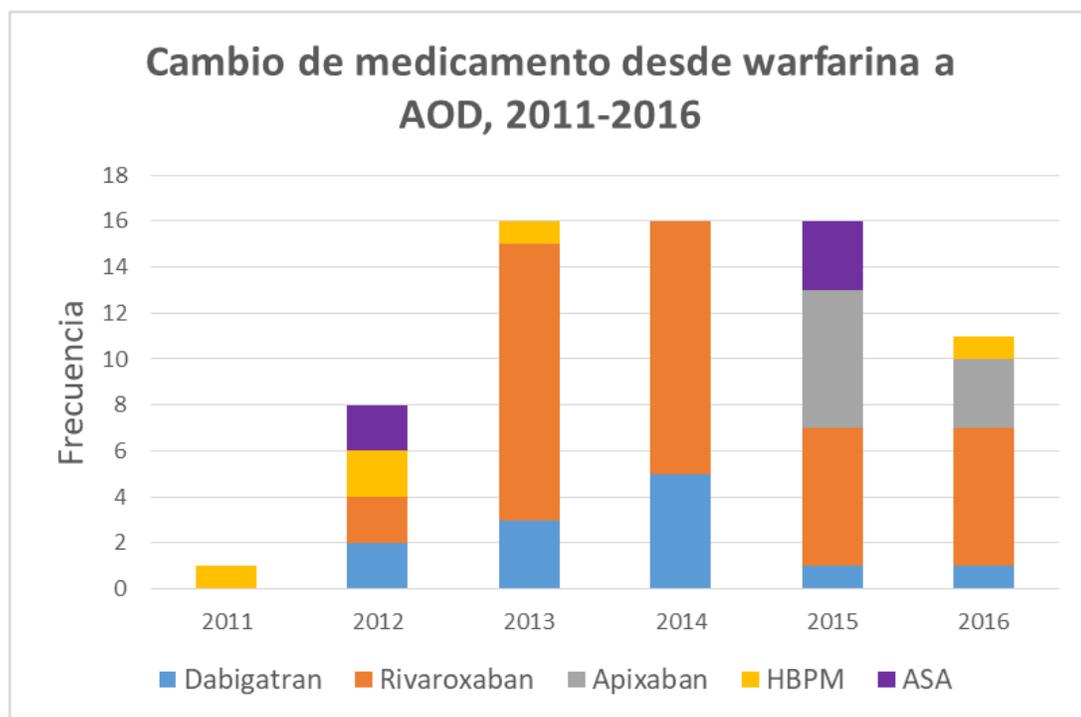
Prescripción	Inicial (n=191)	Final (n=248)
Apixaban, n (%)	10 (5,2)	31 (12,5)
Dabigatran, n (%)	19 (9,9)	43 (17,3)
Rivaroxaban, n (%)	37 (19,4)	94 (37,9)
Warfarina, n (%)	109 (57,1)	68 (27,4)
HBPM, n (%)	16 (8,4)	12 (4,8)

**Figura 8.** Tendencia de prescripción de anticoagulantes al inicio y al final del seguimiento en pacientes con FA, Colombia, 2011-2016



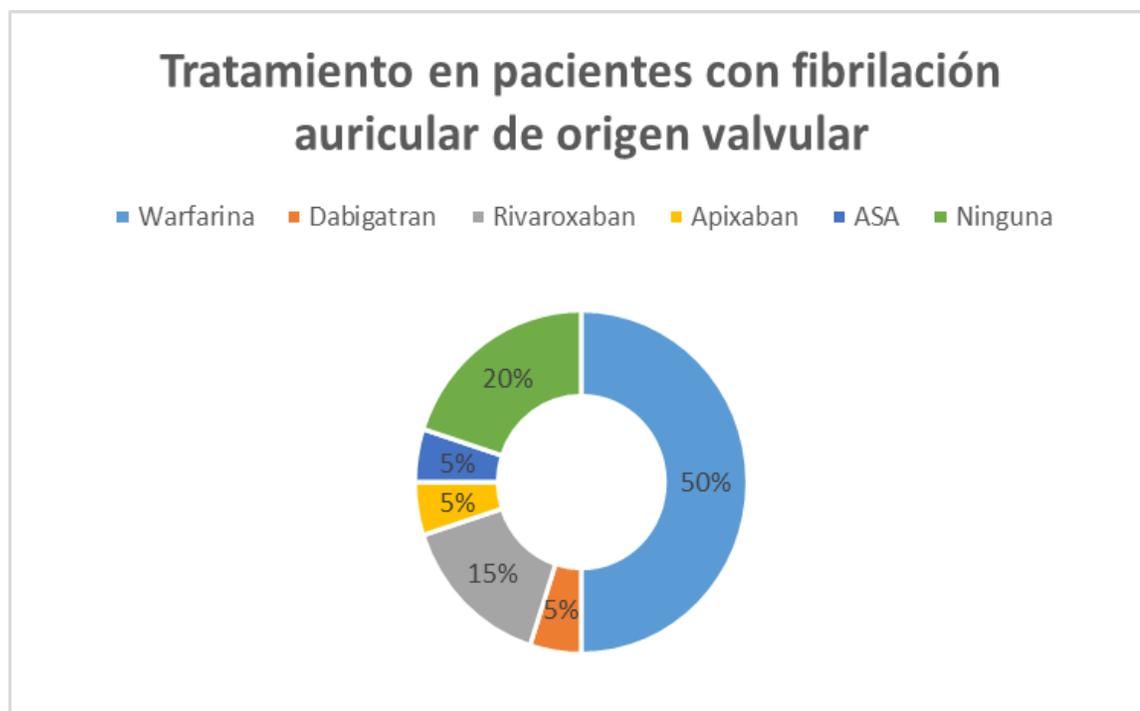
En el 49,5% (n=54/109) de pacientes con prescripción de warfarina se realizó cambio hacia otro medicamento, encontrando que en el 87,0% (n=47/54) fue hacia anticoagulante directo, siendo rivaroxaban (57,4%, 27/47) el de mayor prescripción. Al finalizar el periodo de observación el 67,8% de pacientes con tratamiento anticoagulante recibía alguno de los directos (n=168), mientras el uso de warfarina disminuyó a 27,4% (n=68), y había 12 pacientes recibiendo las HBPM. En seis casos se halló cambio de fármaco desde un anticoagulante hacia ácido acetilsalicílico, por lo que al término del seguimiento se encontraban en tratamiento con alguno de los anticoagulantes 248 pacientes (90,3% de ellos con indicación del mismo). La figura 9 muestra el cambio de medicamento en los pacientes que recibían warfarina.

**Figura 9.** Cambio de medicamento anticoagulantes desde warfarina a otro anticoagulante en pacientes con FA, Colombia, 2011-2016



En pacientes con FA de origen valvular la prescripción de tratamiento anticoagulante o antagregantes al finalizar el periodo de seguimiento, se realizó tal como lo ilustra la figura 10.

**Figura 10.** Tratamiento anticoagulante o antiagregante en pacientes con FA de origen valvular



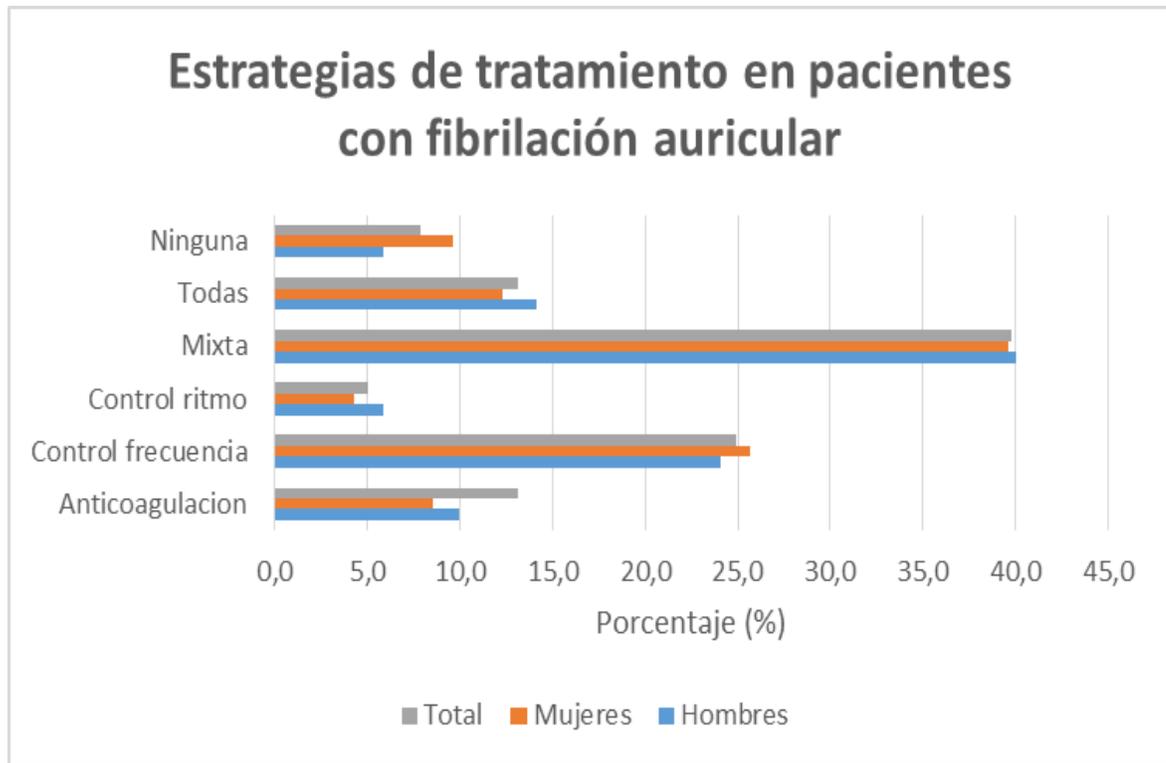
- **Otras estrategias de tratamiento**

La estrategia de control de frecuencia cardiaca fue adoptada en 257 pacientes (72,0% del total; n=257/357), de los que el 52,9% fueron mujeres y 47,1% hombres. Entre estos pacientes, 215 tenían indicación de anticoagulación y el 76,3% (n=164/215), recibió efectivamente esta terapia. Por otra parte, la estrategia farmacológica de control del ritmo se llevó a cabo en 117 pacientes (32,8% del total; n=117/357), distribuidos en 55 mujeres y 62 hombres, 47,0% y 53,0% respectivamente. De estos, 92 pacientes tenían indicación de tratamiento anticoagulante y fue administrada en 67 casos (72,8%; n=67/92).

En 39,8% de pacientes (n=142, (mujeres: 74; hombres: 68), se realizó manejo mixto, con la combinación de dos de las estrategias de tratamiento. En este sentido, se encontró que en 90 casos se prescribió anticoagulación más control de frecuencia, en 21 pacientes anticoagulación más control del ritmo, en 31 control de frecuencia más control del ritmo. En 47 casos (13,2%) se empleó “triple estrategia” (anticoagulante más antiarrítmico más control de frecuencia, denominada todas) y en 28 pacientes (7,8%) no se prescribió ninguna de estas terapias (incluyendo 25 pacientes con indicación de anticoagulación por escala de riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc).

La figura 11 ilustra las estrategias de tratamiento como monoterapia, terapia mixta o triple (todas) y detalla la distribución de tratamiento entre hombres y mujeres.

**Figura 11.** Estrategias de tratamiento en pacientes con FA, Colombia, 2011-2016



\*\*\*Todas=Triple terapia

\*\*\*Mixta: Combinación de dos estrategias de tratamiento (anticoagulación, control de frecuencia, control del ritmo)

\*\*\*Anticoagulación: Se refiere a manejo en monoterapia con medicamentos anticoagulantes

Entre los 72 pacientes (24,0%) con indicación de anticoagulación que no recibieron esta terapia, se optó por control de frecuencia en 35 casos, control del ritmo en 10, ambas estrategias en 15 y ninguna en 12 casos.

- **Comedicaciones**

Los grupos de medicamentos más utilizados para el control o tratamiento de las comorbilidades incluyeron entre otros, antihipertensivos en 89,9% de pacientes (n=321), estatinas 72,0% (n=257), diuréticos en 50,4% (n=180), antiagregantes plaquetarios 50,0% (n=114). El tratamiento con antiaritmicos y betabloqueadores fue registrado en el 33,3% (n=119) y 31,9% (n=114) de pacientes respectivamente.

Otras comedificaciones registradas en una proporción importante de pacientes fueron diuréticos ahorradores de potasio 24,4% (n=87), medicamentos para el control de la EPOC 23,5% (n=84) y de diabetes mellitus 19,6% (n=70). Los antidepresivos se prescribieron en el 17,1% (n=61) de casos, mientras antipsicóticos en 2,8% (n=10).

La prescripción con antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) se registró en el 11,2% de pacientes (n=40), algún tipo de opioide en el 7,8% (n=28) y medicamentos para el control crónico de la gota en 5,0% (n=18).

- **Análisis de supervivencia hasta el inicio o cambio de tratamiento anticoagulante**

*\*Para este análisis solo se incluyeron pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular establecido entre 2011 y 2016, excluyendo aquellos con diagnóstico previo a 2011. Lo anterior buscando obtener fechas precisas para brindar una definición de evento (ej. tiempo hasta) de manera precisa.*

Un total de 215 personas tuvieron diagnóstico confirmado de FA entre el 01 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2016. El tratamiento anticoagulante se prescribió a 154 (71,6%) pacientes durante el seguimiento, de estos el 53,9% (n=116) recibieron anticoagulación desde el inicio y al 17,6% (n=38) se le instauró posteriormente.

El promedio de edad fue de 70,4 años $\pm$ 12,8 (rango: 28,6-98,4 años) y la dos terceras partes de todos los pacientes incluidos tenían al menos 65 años. El 55,8% de la población correspondió a mujeres (n=120). Otras variables sociodemográficas se muestran en la tabla 7.

La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial (n=182; 84,7%), seguida por dislipidemia (n=72; 33,5%) y diabetes mellitus (n=49; 22,8%). El 87,4% (n=188) de los pacientes tenía un puntaje de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$ 2 al inicio del seguimiento, mientras que el 26,0% (n=56) presentaban un HASBLED  $\geq$ 3. La clasificación clínica de la FA según tiempo de evolución, se muestra en la tabla 7.

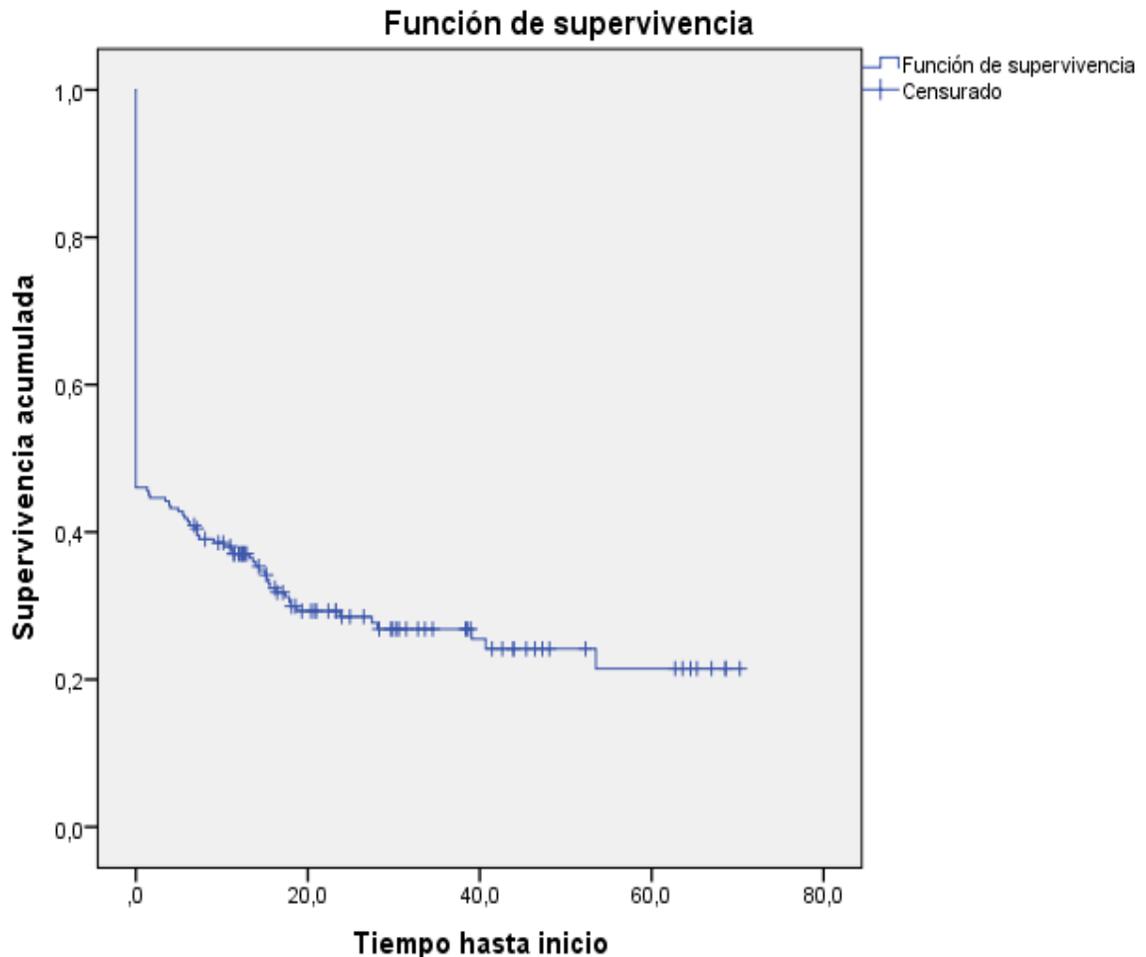
El anticoagulante más empleado al inicio del seguimiento fue warfarina (27,0%; n=58), mientras los anticoagulantes orales directos (AOD) fueron prescritos al 24,2% de pacientes (n=52) (tabla 7). La media general del tiempo hasta el inicio de tratamiento anticoagulante fue de 20,0 meses (IC95%: 15,9 – 24,2) (figura 12).

**Tabla 7.** Características sociodemográficas y clínicas de 215 pacientes con diagnóstico de FA y terapia anticoagulante, 2011-2016

<b>Variable</b>	<b>n = 215</b>	<b>%</b>
Edad - media ( $\pm$ DE), años	70,4 ( $\pm$ 12,8)	
Edad $\geq$ 65 años	144	67,0
Sexo femenino	120	55,8
IMC - media ( $\pm$ DE), kg/m <sup>2</sup>	27,4 ( $\pm$ 5,3)	
<b>Clasificación de la FA</b>		
Diagnóstico por primera vez	90	41,6
Paroxística	81	37,7
Permanente	20	9,3
Persistente	7	3,3
No clasificada	17	7,9
<b>Comorbilidades</b>		
Hipertensión arterial	182	84,7
Dislipidemia	72	33,9
Diabetes mellitus	49	22,8
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	46	21,4
Hipotiroidismo	39	18,1
Enfermedad renal crónica	36	16,7
Enfermedad coronaria	28	13,0
Insuficiencia cardíaca	28	13,2
Enfermedad valvular	25	11,6
Obesidad	23	10,7
Enfermedad cerebrovascular	23	10,7
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>		
0	11	5,1
1	16	7,4
$\geq$ 2	188	87,4
<b>HAS-BLED</b>		
$\geq$ 3	56	26,0
<b>Medicamentos de inicio</b>		
Warfarina	58	27,0
Rivaroxaban	30	14,0
Dabigatran	13	6,0
Apixaban	9	4,2
HBPM	6	2,8

FA: fibrilación auricular; DE: desviación estándar; HBPM: heparinas de bajo peso molecular

**Figura 12.** Análisis de supervivencia hasta inicio de tratamiento anticoagulante en pacientes con FA



Entre los pacientes con prescripción inicial de warfarina, el 51,7% (n=30/58) cambió hacia otro medicamento, encontrando que en el 90,0% de casos (n=27/30) fue hacia un inhibidor directo. Entre estos, rivaroxaban fue el de mayor formulación 63,0%, (n=17/27), seguido por dabigatran 22,2% (n=6/27) y apixaban 14,8% (n=4/27). En 3 pacientes se instauró tratamiento con ácido acetilsalicílico en lugar de anticoagulación.

A 38 pacientes (25,2%) que en la primera consulta no recibieron tratamiento anticoagulante, les fue indicado durante el seguimiento. La edad promedio fue de  $72,9 \pm 10,4$  años y la media del tiempo hasta el inicio del tratamiento en este subgrupo fue de 43,5 meses (IC95%: 37,1 - 49,9). El 76,3% (n=29) de los medicamentos empleados fueron anticoagulantes directos. Entre estos

rivaroxaban tuvo una frecuencia de prescripción del 55,2%, seguido por dabigatran 31,0% y apixaban 13,8%.

Las tablas 8 y 9 muestran las variables asociadas al inicio o cambio de medicamento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular. En el análisis de tiempo hasta inicio de anticoagulación, se halló que la presencia de las comorbilidades hipertensión arterial (HR: 16,8; IC95%: 12,7-20,9; p: 0,01), hipotiroidismo (HR: 11,9; IC95%: 4,5-19,3; p: 0,045) y un puntaje en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  (HR: 17,7; IC95%: 13,5-21,9; p: 0,012), tuvieron una asociación estadísticamente significativa con un inicio más temprano de tratamiento anticoagulante (tabla 8).

**Tabla 8.** Análisis de tiempo y variables asociadas hasta inicio de medicamento anticoagulante en 154 pacientes con fibrilación auricular, Colombia 2011-2016

Variable (meses)	Estimación	Media	Long-Rank test
		IC95%	
<b>Tiempo hasta inicio</b>	20,0	15,9-24,2	
<b>Sexo</b>			
Mujer	20,9	15,2-26,4	0,565
Hombre	18,4	12,6-24,2	
<b>Clasificación FA</b>			
FA valvular	35,1	7,0-63,2	0,274
<b>Comorbilidad</b>			
Hipertensión arterial	16,8	12,7-20,9	<b>0,010</b>
Dislipidemia	18,8	12,0-25,6	0,843
Diabetes mellitus	11,8	6,8-16,7	0,262
EPOC*	19,6	11,0-28,3	0,901
Hipotiroidismo	11,9	4,5-19,3	<b>0,045</b>
Enfermedad coronaria	17,9	8,7-27,1	0,963
Insuficiencia cardiaca	18,3	7,9-28,8	0,907
Enfermedad valvular	18,3	6,9-29,6	0,748
Obesidad	15,2	6,4-23,9	0,788
ACV isquémico	12,4	1,9-22,9	0,143
<b>Estratificación de riesgo</b>			
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq 2$	17,7	13,5-21,9	<b>0,012</b>
HAS-BLED $\geq 3$	21,3	13,2-29,4	0,878

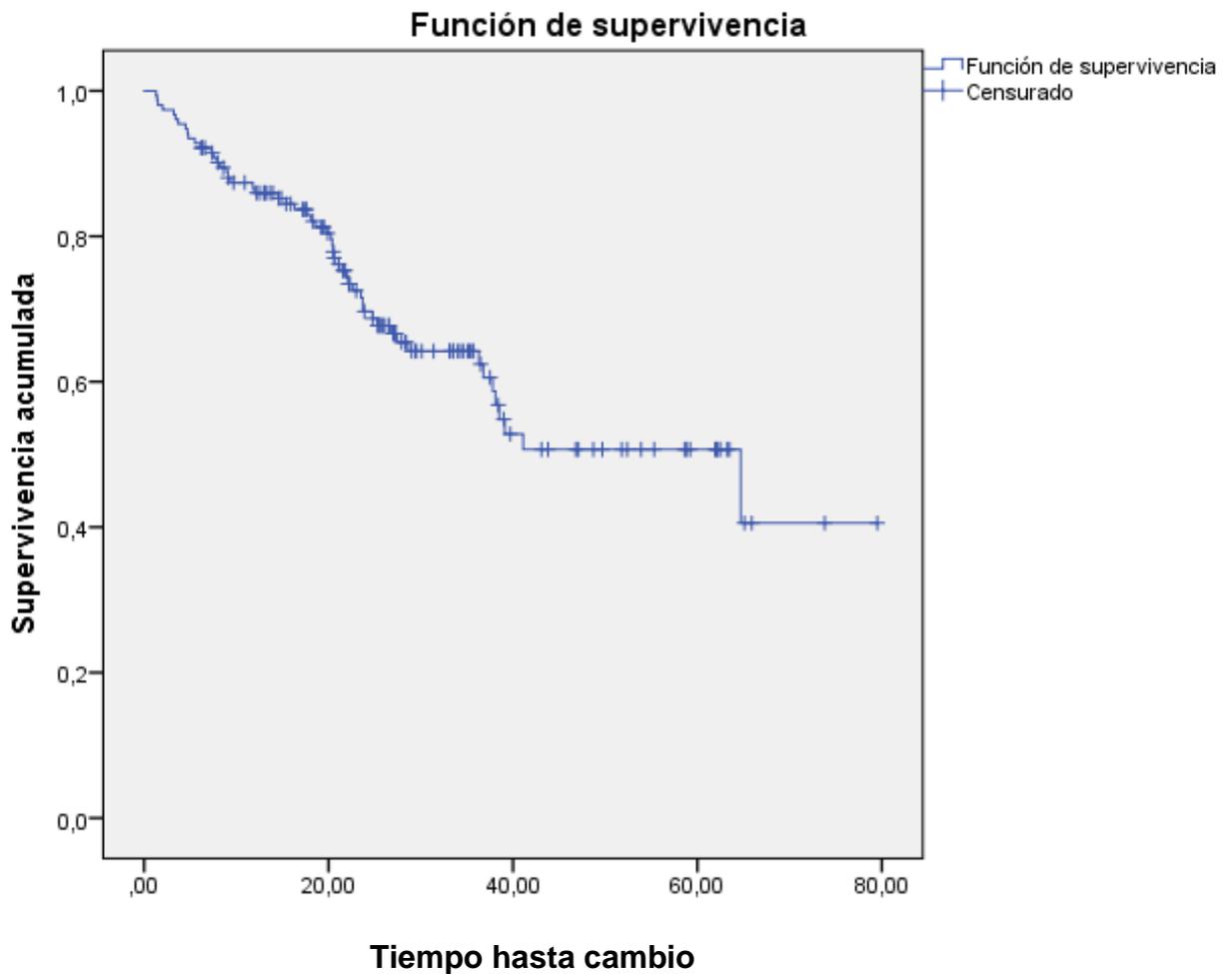
\*EPOC: Enfermedad pulmonary obstructiva crónica

\*\*Los resultados se reportan como media, ya que no fue posible el calculo de la mediana para todas las variables

El grupo de cambio de tratamiento, fue definido por aquellos pacientes quienes recibieron manejo anticoagulante desde el inicio y durante el seguimiento le fue

cambiado o en quienes sin recibir anticoagulación desde el primer momento, tuvieron una prescripción y posteriormente un cambio por otro fármaco. Sobre el total de 154 pacientes anticoagulados en cualquier momento del seguimiento, el 35,1% (n=54/154) tuvieron al menos un cambio de anticoagulante (rango 1-3, promedio 1,2). El análisis de Kaplan-Meier mostró que la media de tiempo hasta el cambio fue de 49,6 meses (IC95%: 43,3-55,8 meses) (figura 13).

**Figura 13.** Análisis de supervivencia hasta primer cambio de tratamiento anticoagulante en pacientes con FA que iniciaron manejo con warfarina



El análisis de Kaplan-Meier y las variables asociadas con el descenso de tiempo hasta cambio de anticoagulante, realizado en 54 pacientes, encontró que el tratamiento previo con warfarina fue la única variable con asociación estadísticamente significativa (HR: 39,1; IC95%: 30,0-48,1; p: 0,001). Otras variables no tuvieron asociación (tabla 9)

**Tabla 9.** Análisis de tiempo y variables asociadas al cambio de medicamento anticoagulante en 54 pacientes con fibrilación auricular, Colombia 2011-2016

Variable (meses)	Media		Long-Rank test
	Estimación	IC95%	
<b>Tiempo hasta cambio (meses)</b>	49,6	43,3-55,8	
<b>Sexo</b>			
Mujer	53,9	45,2-62,6	0,485
Hombre	42,5	36,4-48,6	
<b>Clasificación FA</b>			
FA valvular	41,8	8,7-74,9	0,684
<b>Comorbilidad</b>			
Hipertensión arterial	50,2	43,6-56,7	0,347
Dislipidemia	46,5	37,4-55,6	0,530
Diabetes mellitus	38,4	29,9-47,0	0,311
EPOC	36,2	25,5-47,0	0,050
Hipotiroidismo	47,9	34,7-61,1	0,815
Enfermedad coronaria	54,2	39,0-69,3	0,148
Insuficiencia cardiaca	38,2	24,0-52,4	0,311
Obesidad	42,1	29,3-54,8	0,908
ACV isquémico	41,3	29,8-52,7	0,778
<b>Estratificación de riesgo</b>			
CHA2DS2-VASc $\geq 2$	48,4	41,9-54,9	0,259
HAS-BLED $\geq 3$	38,5	29,9-47,1	0,515
<b>Tratamiento al inicio</b>			
Warfarina	39,1	30,0-48,1	<b>0,001</b>
Otro	54,1	47,4-60,8	

\*EPOC: Enfermedad pulmonary obstructiva crónica

\*\*Los resultados se reportan como media, ya que no fue posible el calculo de la mediana para todas las variables

En este subgrupo, se encontró que al finalizar el periodo de seguimiento un total de 151 pacientes recibía tratamiento anticoagulante, de estos el 75,5% (n=114) tenía prescripción de alguno de los directos, mientras el uso de warfarina disminuyó a 22,5% (n=34). Entre los anticoagulantes directos el consumo final de rivaroxaban correspondió al 54,4% (n=62), seguido de dabigatran con el 25,4% (n=29) y apixaban con 20,2% (n=23). Adicionalmente, 3 pacientes finalizaron con HBPM (2,0%) y en 3 casos se encontró cambio de fármaco desde warfarina hacia ácido acetilsalicílico, por lo que al término del seguimiento se encontraban en manejo anticoagulante 151 pacientes (92,1% de ellos con indicación del mismo según el puntaje de riesgo).

- **Eventos adversos**

Durante el periodo de observación comprendido entre 2011-2016, 76 pacientes (21,3%) presentaron 121 eventos adversos, de los que el 75,2% (n=91) correspondieron a sangrado y 24,8% (n=30) a trombosis o tromboembolismo. La distribución según el número de eventos por paciente fue de la siguiente manera: 49 pacientes presentaron 1 episodio (independiente del tipo de evento), 13 presentaron 2, 10 presentaron 3 eventos adversos y cuatro pacientes tuvieron hasta 4 complicaciones de cualquier origen.

Los 91 episodios de sangrado fueron presentados por 59 pacientes. La clasificación del evento de acuerdo a la ISTH, fue de la siguiente manera: mayor 12,1% (n=11), menor 23,1% (n=21), no mayor clínicamente relevante 56,0% (n=51), sobreanticoagulación con INR >10 en 4,4% (n=4) y no fue clasificada en 4 casos restantes (4,4%). Entre estos pacientes se encontró que el 93,2% (n=55/59) tenían indicación de tratamiento anticoagulante. Por el contrario, el 6,8% de pacientes (n=4/59) no tenían indicación de anticoagulación y les fue administrado.

Respecto a las complicaciones de tromboembolismo, los 30 eventos fueron desarrollados por 24 pacientes. De ellos, el 96,0% de pacientes (n=23) tenían indicación de tratamiento antitrombotico y fue administrado al 78,3% (n=18/23). En cinco pacientes (21,8%) con indicación de anticoagulación no se prescribió esta terapia y presentaron complicaciones de este tipo. Un paciente con un puntaje inicial en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc <2 presento 3 episodios de trombosis, 2 de ellos después de instaurar manejo anticoagulante.

## 10. DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo muestran que el diagnóstico de FA en el país se realiza principalmente en pacientes mayores de 65 años y más de la tercera parte tienen al menos 75 años de edad. Un ligero predominio en mujeres, una elevada carga de comorbilidades y un alto riesgo de trombosis fue encontrado en los pacientes incluidos.

De acuerdo a diversos estudios y reportes, existe una importante variación geográfica en la distribución por edad. Los pacientes en este estudio tuvieron un promedio de  $69,4 \pm 13,3$  años, similar o ligeramente superior a lo encontrado en otras series de países de América del Sur (Registro SAPHIR en Perú), centro de América (Serie de pacientes Zacatecas-Mexico y registro ReMeFa-Mexico) y en el estudio RAMSES realizado en Turquía ( $69,6 \pm 10,7$  años) (38-41), pero inferior a lo reportado en los estudios de *Pinto et al* y *Roa et al* realizados en Colombia, cuyo promedio de edad fue  $77,6 \pm 10,3$  y  $72,7$  años respectivamente (42, 43).

En Australia, Norteamérica y Europa occidental, más del 70% de pacientes con FA son mayores de 65 años, lo que es superior a lo encontrado en nuestra estudio (64,5%) y en otro reporte hecho en Colombia por *Rosselli et al*, quienes encontraron que los pacientes mayores de 60 años, representaron el 58% de la población (4, 6). Datos de dos centros especializados de Birmingham-Reino Unido encontraron un promedio de edad de  $74 \pm 10$  años y  $75 \pm 10$  años respectivamente, mientras en Suecia fue de  $71,3 \pm 13,4$  años en hombres y  $77,5 \pm 12,0$  años en mujeres, similar a lo hallado en Francia ( $72,8 \pm 11,4$  y  $77,3 \pm 10,2$  en hombres y mujeres, respectivamente) y en España en el estudio PREV-ICTUS ( $71,9 \pm 7,1$  años) (16, 44-46). En otras regiones, el promedio de edad de pacientes con esta arritmia parece ser menor, por ejemplo en un estudio de seis países de Medio Oriente fue de 57 años, mientras en Etiopía fue de 41 años y en Corea del Sur el 43% de los pacientes tenían una edad <65 años (4). En este mismo sentido, el registro RE-LY AF, en el cual se reclutaron pacientes de 44 países, reveló que aquellos pacientes de África, India y Medio Oriente, eran en promedio 10-12 años más jóvenes que los de otras regiones (4, 26).

Respecto a la distribución por sexo, en nuestro estudio se encontró un ligero predominio en mujeres (52,4%), lo que fue similar a lo encontrado en el registro OFRECE desarrollado en España (52,8%) y en otros reportes en este mismo país (53,6%), así como en México (55%) y Turquía (56%) (40, 41, 46, 47). Sin embargo, en otros estudios a nivel global se ha encontrado evidencia de predominio del sexo masculino, tal como en Colombia (54,0% y 57,2%); en el estudio de carga de la enfermedad en siete países de América Latina, donde excepto en Chile, se estima un predominio de la arritmia en hombres (rango entre 56,9-57,6%); así como en las cohortes de Birmingham (54,9%; 57,9%); Suecia (57,1%) y Francia (59,5%) (14, 16, 43-45, 48).

Un vínculo estrecho entre un IMC elevado y el desarrollo de FA ha sido informado, sugiriendo que el riesgo de la arritmia entre las personas obesas, de diferentes regiones y etnias (China, Europa, Japón y EEUU), es 1,6 veces mayor que el reconocido en sujetos con un IMC normal (4, 5, 49-51). La prevalencia de sobrepeso u obesidad en países de medianos ingresos se estima que es superior al 20% (4, 52), lo cual correlaciona con los hallazgos en esta serie, donde casi dos tercios de los pacientes incluidos tuvieron un IMC superior a 24,9 kg/m<sup>2</sup> y por tanto presentaron sobrepeso u obesidad. El promedio de IMC en esta población (27,4 ± 5,2 kg/m<sup>2</sup>) fue similar al registrado en el estudio francés realizado por *Sabouret et al*, quienes reportaron un IMC promedio en la población general de 27,9 ± 5,3 kg/m<sup>2</sup>, así como a lo hallado en el estudio de *Lara-Vaca* en México (28±5 kg/m<sup>2</sup>) y ligeramente inferior a lo encontrado en el estudio de *Gómez-Doblas et al* en España (29,6 kg/m<sup>2</sup>), aunque este solo incluyó pacientes mayores de 60 años de edad (40, 45, 46). En este análisis español un tercio de los pacientes presentaba obesidad (IMC ≥30) y sólo el 18,4% tenía un peso normal, mientras en nuestro estudio estos porcentajes correspondieron al 25,6% y 32,3% respectivamente (46). La Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) realizada en población general colombiana y revelada en el año 2017, muestra que en adultos el sobrepeso se encuentra en 37,7% de personas, mientras la obesidad en 18,7%, por lo que el exceso de peso se halla en el 56,2% de la población, proporción inferior a la encontrada en nuestro estudio (65,5%) y que puede apoyar la asociación descrita entre IMC elevado y desarrollo o recurrencia de FA (4, 53, 54).

Dos estudios en población española identificaron los factores de riesgo asociados con la FA, incluyendo hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, envejecimiento, tabaquismo y la presencia de enfermedades cardiovasculares como la enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca reumática y enfermedad valvular e hipertrofia ventricular izquierda (14, 46, 55). En nuestro estudio se encontró que las principales condiciones de riesgo asociadas fueron hipertensión arterial (81,2%), seguido de dislipidemia (29,7%) y obesidad (25,6%). La diabetes mellitus se encontró en cerca del 20% de pacientes y otras enfermedades como EPOC y enfermedad renal crónica en una proporción superior al 15%, hallazgos consistentes con la descripción original de *Cea-Calvo et al* y *Candel et al*, en los estudios reseñados previamente (46, 55).

Otros reportes en Asia (China, Japón, Corea del Sur), África (Sudafrica, Kenya), Sur América (Argentina, Venezuela), Reino Unido y Estados Unidos han mostrado que la hipertensión arterial puede tener una prevalencia entre el 50-70% y la diabetes mellitus estar presente en más del 19% de los pacientes con FA, constituyendo los principales factores de riesgo para el desarrollo de la arritmia (4, 5), lo que también fue encontrado en nuestra serie de pacientes y es similar a lo reportado en otros estudios de Colombia y en el estudio de *Kakkar et al*. (2013), llevado a cabo en 19 países (n=10614 pacientes), como España, México y Brasil, reportando una alta la prevalencia de hipertensión arterial (78%), diabetes mellitus

(22%), falla cardiaca (21%), enfermedad coronaria (19%), entre otros (4, 42, 43, 48, 56).

Datos de tres estudios realizados en pacientes con FA residentes en España, estimaron que la hipertensión arterial se encontró entre 74,0%-92,1% de casos, dislipidemia 45,6%, diabetes mellitus en el 24,5%-35,9%, insuficiencia renal 32,8%; EPOC 18,1% y el antecedente de enfermedad cardiovascular (ej. angina de pecho, infarto de miocardio, claudicación intermitente, insuficiencia cardiaca, entre otras) en 59,0% (46, 47, 57). El conjunto de estas patologías, es superior a lo encontrado en nuestra cohorte de pacientes (44,8%) y puede ser explicado, entre otros, por una mayor edad de la población incluida en dichos estudios, así como por una menor detección de la enfermedad en nuestro medio(47, 57).

En otros países europeos también se encontró que las comorbilidades más frecuentes tanto en hombres como en mujeres fueron hipertensión arterial (59,2%), diabetes mellitus (17,2%), insuficiencia cardiaca (11,4%), entre otras (44, 45), los cuales guardan relación con los hallazgos en nuestra población. Aunque los principales factores de riesgo son comunes entre esta cohorte de pacientes colombianos y los diferentes estudios a nivel mundial, se observan diferencias en la frecuencia reportada de algunas comorbilidades, lo cual puede obedecer a la variación global y geográfica de las diferentes condiciones (4), así como a una mayor edad en los pacientes europeos y una posible mayor tasa de subdiagnóstico o no registro en nuestro país.

Aunque el hipertiroidismo se reconoce como otro de los factores de riesgo para desarrollo de la arritmia, en este estudio se halló una baja frecuencia de esta entidad y a nivel internacional aún se carece de datos que revelen la magnitud de su asociación (4).

Dada su estrecha relación como complicación de la FA, la enfermedad cerebrovascular tromboembólica merece una mención especial. Los datos arrojados por nuestro estudio muestran que el antecedente de enfermedad cerebrovascular isquémica, bien como ACV o AIT, se registró en el 8,7% de pacientes, similar a lo descrito y estimado previamente en Colombia (12,0%, 7,0%), Chile (6,0%), Brasil (9,0%), México (10,0%); Uruguay (6,2%) y en Francia (8,1%) (14, 42, 45, 58); pero inferior a lo reportado en Suecia (19,2% en hombres y 23,2% en mujeres) y en los estudios PREV-ICTUS (19,4%) y OFRECE de España, el cual encontró un antecedente de ACV en pacientes con FA en el 16,6%, comparado con solo 3,2% en los pacientes sin la arritmia ( $p < 0,001$ ) (44, 46, 47). Resultados similares fueron encontrados en China, donde la tasa de ACV aumentó significativamente entre los pacientes con FA comparado con pacientes sin esta condición (6,4 Vs 2,8%; OR, 2,28; IC95%: 1,81-3,08;  $P = 0,001$ ); estimando incluso que entre los años 2001-2012, el incremento de ACV relacionado con FA fue aproximadamente de 13 veces (59).

Una forma de clasificación de la FA permite reconocer si se asocia o no a enfermedad valvular reumática, especialmente estenosis mitral moderada-severa, o prótesis valvular mecánica (8, 10). Un estudio que incluyó datos de 26 países, encontró que el 27% de pacientes con FA tenían enfermedad reumática cardíaca o valvular, mientras en México se reportó en 32% de casos. En este mismo sentido, estudios de África, Asia y Medio Oriente reportan una prevalencia sustancial de esta condición, siendo incluso >60% en algunas regiones (4, 60, 61). Estimaciones en países de América Latina describen que la FA de origen valvular representa aproximadamente el 14% de casos (14). Estos datos contrastan con la baja frecuencia encontrada en nuestra serie de pacientes (5,6%), la cual es similar a lo reportado en Uruguay (5,5%) y aunque pudiera ser explicado por la disponibilidad de tratamiento temprano para la infección por *Streptococcus* del grupo A, es también probable que exista un subregistro y falta de reconocimiento de la entidad (4, 40, 58).

El método diagnóstico más empleado en la detección de los pacientes incluidos en este estudio fue el electrocardiograma y en un bajo porcentaje otros como electrocardiografía Holter o ecocardiograma. Lo anterior puede obedecer a que es una herramienta útil y sensible para la identificación de la arritmia y aunque subestima los casos o presentaciones paroxísticas, ha sido la prueba de elección para la inclusión de los pacientes en destacados estudios, como ROCKET, RE-LY, ARISTOTLE (4, 25, 26, 35).

De acuerdo a la clasificación de la FA planteada por la Sociedad Europea de Cardiología, en esta serie de pacientes la mayoría de casos fue clasificada como diagnóstico de primera vez o FA paroxística, mientras cerca del 15% no fueron clasificados y en una baja proporción se reconocieron las formas restantes. Los datos respecto a la forma de presentación o clasificación han evolucionado según el planteamiento de la estrategia de tratamiento y varía entre los diferentes estudios, lo que puede atribuirse a la falta de uniformidad en los criterios empleados. En el estudio Olmsted County Minnesota, el 25% fue clasificado como FA silente y el 74% como FA paroxística. Por su parte, el estudio prospectivo ALFA (*Etude en Activité Libérale sur Fibrillation Auriculaire*), conducido en Francia, documentó FA paroxística en el 22%, de reciente diagnóstico en el 26% y crónica en el 51% (40).

En Turquía el estudio RAMSES (2017) realizado en pacientes con FA no valvular encontró que el 14% fue clasificado como paroxística, mientras el 81% como persistente o permanente (41). En España el estudio OFRECE incluyó 410 pacientes, 204 hombres y 206 mujeres. De estos, 267 tenían un EKG con diagnóstico de FA el día del examen. Los 143 pacientes restantes tenían antecedente registrado de FA pero no se halló la arritmia en el EKG realizado al ingreso del estudio y fueron clasificados como FA no permanente (34,9%), mientras 10% se clasificaron como FA no conocida (47). También en España, el estudio AFINVA realizado en pacientes con FA no valvular, reportó que la forma

de presentación más frecuente de esta arritmia fue persistente-permanente (60,8%) con una duración  $\geq 6$  meses en el 96,4% de los casos, seguido de la forma paroxística (39,2%) (57).

El Registro Mexicano de FA (ReMeFa), en el que se incluyeron 1193 participantes mostró que en el 9,5% de casos el diagnóstico fue de primera vez, en el 29% paroxística, en 52% de pacientes fue persistente y en 18% se catalogó como permanente (40). En Uruguay, un estudio nacional reveló que la forma permanente/persistente estuvo presente en el 70,2% de los casos, mientras que la forma paroxística representó el 29,8% restante (58). No se encontraron datos en Colombia acerca de la clasificación de la FA.

El registro EORP-AF (EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation), mencionado previamente incluyó 902 pacientes, encontrando la siguiente distribución de acuerdo al tipo de FA: diagnóstico de primera vez (36%), permanente (29,5%), paroxística (19,0%), persistente (12,5%), persistente de largo tiempo (2,4%). Sin embargo, se observaron diferencias significativas entre las regiones incluidas (7). Entre tanto, el registro GARFIELD, que incluyó 10614 pacientes de todo el mundo, reportó que el 29,7% de pacientes tuvieron diagnóstico de primera vez o FA no clasificada; 27,5% paroxística; 17,9% persistente y 24,9% permanente (56).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, muestran similitud con estos registros europeos en cuanto a la frecuencia de diagnóstico de primera vez y una baja prevalencia de FA persistente de largo tiempo y permanente, lo cual puede a su vez deberse al curso asintomático de la arritmia en muchos casos, así como sugerir una falta de identificación y clasificación temprana y adecuada. Esto último puede explicar la variación que existe entre diferentes estudios y que puede presentarse también en nuestro país, como consecuencia de la falta de recursos diagnósticos y acceso oportuno al sistema de salud.

En el estudio REACH (*REduction of Atherothrombosis for Continued Health*) que comparó pacientes con y sin FA, el análisis del registro de CHADS<sub>2</sub> en pacientes con FA demostró que los eventos cardiovasculares, especialmente no fatales y la combinación de muerte de origen cardiovascular/infarto de miocardio/enfermedad cerebrovascular, se incrementaron de manera lineal según el resultado de CHADS<sub>2</sub> y por tanto a mayor puntaje, mayor frecuencia de desenlaces adversos. (40, 62).

La estratificación del riesgo de ACV y sangrado, se realiza a través de escalas validadas que orientan hacia la necesidad de terapia anticoagulante y advierten sobre el riesgo de hemorragia (9, 21, 22). Un alto riesgo trombotico, definido como un puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  fue encontrado en el 95,2% de mujeres (promedio 3,97) y en el 71,8% de hombres (promedio 2,56). Estos resultados son similares a lo reportado en países latinoamericanos y en otros como Suecia (95,4% de

mujeres y 77,4% de hombres), Francia (74% en hombres y 94,4% en mujeres), Inglaterra (mediana de puntuación=3), España (promedio  $4,07 \pm 1,8$ ) (39, 44, 45, 57)

Otros estudios realizados en Latinoamérica muestran resultados similares a los hallados en nuestra cohorte, por ejemplo, en Uruguay un estudio en 215 pacientes ambulatorios reveló que el registro CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc promedio fue de  $3,8 \pm 1,4$  comprobándose que 95,3% de estos pacientes tenía un resultado  $\geq 2$  (63). En este mismo país, otro análisis realizado en 115 pacientes con FA e insuficiencia cardiaca encontró que el resultado del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc fue de 2 puntos en 13,9% de los pacientes, 3 puntos en 33,0%, 4 en 27,0%, 5 puntos en 18,0% y por tanto el 91,9% de los pacientes tenían un alto riesgo de trombosis (58). En México se reportó que en el 94,6% (n=35/37) de casos el riesgo fue elevado, y el reporte de *Pinto et al*, en un estudio que incluyó 98 pacientes con FA no valvular que consultaron al servicio de urgencias en Bogotá encontró que el 92% tenían un registro CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  (39, 42, 58).

En una cohorte de Suecia que evaluó 47698 pacientes se encontró que el puntaje promedio en la clasificación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc fue de  $3,0 \pm 1,8$  para hombres (mediana=3) y  $4,4 \pm 1,7$  para mujeres (mediana=4). La proporción de pacientes con alto riesgo de trombosis fue ligeramente superior en hombres, respecto a lo hallado en nuestro estudio, pues 77,8% de ellos tenían un resultado CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , mientras el 95,4% de las mujeres cumplía esta condición; hallazgos similares fueron también reportados en Francia (74% en hombres y 94,4% en mujeres respectivamente) (44, 45). En Birmingham, el análisis de 813 pacientes que pertenecían a dos cohortes diferentes (2009-2010; 2013-2014) encontró que la mediana de puntuación de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc fue de 3 en ambos grupos (16). Por su parte en el registro EORP-AF encontró un resultado CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  puntos en el 92,1% de los pacientes, pero con diferencias entre las regiones (80,8%-95,3%; p= 0,0001), tal como sucedió también en Turquía, donde a pesar de esto, la puntuación media de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en la población general con FA fue de  $3,3 \pm 1,6$  (7, 41).

En población española el promedio del puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc fue  $4,07 \pm 1,8$ , superior a lo encontrado en series de distintos países, incluyendo nuestro estudio, y que puede ser explicada por la elevada proporción de pacientes mayores de 74 años (66,3%) incluidos. De manera esperada, las mujeres tuvieron una mayor puntuación media CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc respecto a los hombres ( $4,60 \pm 0,9$  vs  $3,42 \pm 1,7$ ; p < 0,01) (57). En otro estudio español realizado en la comunidad Valenciana en 1440 personas con un promedio de edad de 74,5 años, el 95,1% de los pacientes tuvieron un riesgo tromboembólico elevado con un promedio en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 3,8 (IC95%: 3,7-3,9) (64). Contrario a lo anterior y a lo hallado en nuestra cohorte, en China la puntuación mediana de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de los pacientes con FA fue de 2 (rango intercuartílico, 1-3) (59).

Tres grandes estudios pivotaes evaluaron el uso de los anticoagulantes directos comparado con warfarina. El estudio RE-LY, realizado en 951 centros en 44 países, incluyó 18113 participantes distribuidos en tres grupos de tratamiento, a saber dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg y warfarina. El promedio de CHADS2 fue de 2,1 y cerca del 70% de los pacientes tenían un puntaje  $\geq 2$ . Por su parte, el estudio ARISTOTLE, también con diseño multicéntrico, incluyó 1034 centros de 39 países y 18201 pacientes divididos en 2 grupos de tratamiento: apixaban y warfarina. El promedio en la escala de riesgo CHADS2 fue de 2,1 en ambos grupos y alrededor del 66% de participantes tuvieron un puntaje de alto riesgo (CHADS2  $\geq 2$ ). El estudio ROCKET permitió evaluar la no inferioridad de rivaroxaban frente a warfarina en 14264 pacientes de 1178 centros en 45 países, incluyendo solo pacientes con alto riesgo trombótico (CHADS2  $\geq 2$ ) y reportando un promedio en esta escala de riesgo de 3,48 (25, 26, 35).

Respecto al riesgo de sangrado, evaluado a través de la escala HAS-BLED, en esta cohorte de Colombia el 23,2% de pacientes tenían un alto riesgo de sangrado (puntaje  $\geq 3$ ), con una media de 1,8 en mujeres, 1,6 en hombres y en la población general 1,7. En España el estudio de *Boned-Ombuena et al*, en la comunidad valenciana encontró un riesgo alto de sangrado en el 23,3% de casos y un valor medio en esta escala de 1,8 (IC95%: 1,7-1,9) mientras el estudio AFINVA mostró una puntuación media  $2,3 \pm 1,0$  con riesgo alto en el 40% de pacientes (57, 64). En Birmingham-Inglaterra fue de 1 (rango intercuartilico 1-2) en las dos cohortes evaluadas y en Turquía  $1,6 \pm 1,1$  (16, 41). Tal como se ha descrito para otras variables, se reconoce que existen diferencias entre las regiones estudiadas. Así en el EORP-AF, un registro de HAS-BLED  $\geq 3$  fue encontrado en el 20,1% de la población general, no obstante, fue más alto en los países del este y del sur (ej. Italia, Portugal, Grecia, etc) (18,0 y 29,2%, respectivamente) comparado con 4,8% en los países del oeste (ej. Belgica, Dinamarca, Holanda, etc) ( $p=0,0001$ ) (7). En Uruguay un alto riesgo de sangrado fue encontrado en 19,1% de los pacientes, mientras en el estudio de Pinto et al, en Colombia, fue reportado un porcentaje superior (27,0%) (42, 58)

A pesar de las recomendaciones del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) y European Society of Cardiology (ESC), un porcentaje sustancial de pacientes que merecen anticoagulación no lo reciben debido a diferentes riesgos e inquietudes percibidos por el personal de salud y por los pacientes (4). Al momento de ingreso a esta cohorte, solo el 56,3% recibía tratamiento anticoagulante y ascendió hasta 76,0% ( $n=228$ ) durante el seguimiento. Esta proporción de pacientes se encuentra en el rango de lo reportado a nivel internacional y denota una tasa importante de inercia clínica, pues es ampliamente reconocido que pacientes con FA tienen un mayor riesgo de eventos de tromboembólicos (4, 8, 10, 11, (65). El análisis de la base poblacional de Francia reveló que solo el 62% de quienes tenían indicación de anticoagulación la recibían e independientemente del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc el tratamiento con antagonistas de vitamina K, fue menos frecuente en las mujeres que en hombres,

especialmente en mayores de 75 años (OR = 0.66, IC95%: 0,59–0,74), lo que coincide con lo encontrado en nuestro estudio, pues la frecuencia de prescripción de anticoagulantes fue menor en mujeres (53,9 vs 59,8%) (45).

De manera similar, datos derivados del estudio multinacional GARFIELD, realizado en pacientes con FA de Australia, Brasil, Canadá, Asia Oriental, México y Europa Occidental, han mostrado que el 40,7% de los pacientes con un puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$ 2 no estaban recibiendo anticoagulación (56).

En Suecia, el análisis consolidado a 2015 de la base de datos poblacional, reveló que el 17,0% de hombres y 14,5% de mujeres, no recibió ninguna terapia a pesar del diagnóstico establecido de FA (44). Nuestros resultados muestran que la omisión de prescripción se encuentra en el 24,0% de pacientes, siendo mayor en mujeres (27,2% que en hombres 19,6%), lo que difiere de lo anteriormente expuesto.

La proporción de pacientes que reciben anticoagulación varía ampliamente. Algunos estudios pequeños informan que >60% de los pacientes podrían no recibir anticoagulación oral y hasta el 12% no reciben anticoagulación ni antiagregantes plaquetarios (4, 66, 67). El Euro Heart Survey incluyó datos de 35 naciones, el 67% de los pacientes elegibles recibió terapia anticoagulante, el 7% no recibió terapia antitrombótica y al resto de los pacientes se les administró agentes antiplaquetarios (68). En el estudio RELY-AF solo entre 48,6-50,2% de los pacientes con FA recibían anticoagulación oral, mientras en el registro ROCKET-AF fue del 62,4% y en el ARISTOTLE de 57,1% (4, 25, 26, 35).

El uso de anticoagulación parece ser más alto en Europa, América del Norte y Japón que en otras regiones, reportando porcentajes cercanos o superiores al 70%, (4, 68, 69). En España la frecuencia de anticoagulación en mayores de 60 años de edad se registró en el 60,1%, en Brasil 58%, México 56%, en estados del medio Oriente 49,1%, Argentina 34% y Camerún 30% (4, 40, 46, 70-73). En Colombia, el análisis de *Roa et al*, en 63 pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda y FA informó que solo el 30,1% de estos pacientes recibía tratamiento con antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes directos, mientras el 28,6% se encontraban en manejo con ácido acetilsalicílico (43). De forma similar *Pinto et al* reportaron que de las personas con indicación de anticoagulación, el 54,8% de estos no recibía tratamiento anticoagulante (42)

Por el contrario, los pacientes que tienen un puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc o CHADS<sub>2</sub> de 0, para quienes el riesgo de hemorragia asociado con el tratamiento anticoagulante supera el de eventos tromboembólicos, a veces reciben esta terapia (4). En esta cohorte de sujetos colombianos el 10,2% recibió tratamiento anticoagulante sin tener indicación de la misma de acuerdo al resultado de riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc o a la información registrada en la historia clínica. Esta proporción de pacientes, aunque importante, es inferior a lo encontrado en grandes estudios

como los registros multinacionales GARFIELD (n=10614 pacientes) y RealiseAF, donde 38,7% y 46% de los pacientes con puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc o CHADS<sub>2</sub> de 0 recibían anticoagulación, respectivamente (56, 74). Observaciones similares se realizaron en 172 participantes en Camerún, donde el 21% de ellos, a pesar de considerarse de bajo riesgo para tromboembolismo, recibieron anticoagulación oral; en otro estudio realizado en Arabia Saudita, la frecuencia de la terapia anticoagulante en pacientes sin indicación, fue del 57% (60, 61). En contraste, en un hospital de Kenia solo el 4,4% de los casos con un puntaje CHADS<sub>2</sub> de 0 recibían anticoagulación, lo que fue similar a lo reportado por *Pinto et al* en personas que consultaron por urgencias en Colombia (3,1%).(4, 42).

Con la introducción de los anticoagulantes orales directos se incrementó la prescripción de estos medicamentos en pacientes con FA no valvular (75-78). En nuestro trabajo la frecuencia de uso de warfarina al inicio del seguimiento fue de 57,1% y al finalizar de 27,4%, mientras que para los anticoagulantes orales directos fue de 34,5% y 67,7%, respectivamente. Los anteriores datos son consistentes con lo reportado en la literatura mundial donde se observa esta tendencia de prescripción (warfarina de 38%-52,4%-69,8%-92% a 24%-34%-34,8%-42,2% y anticoagulantes directos de 0%-9% a 22%-25,8%-62%) (40, 58, 76, 79-83).

El anticoagulante directo más prescrito al iniciar el seguimiento fue rivaroxaban (19,4%), lo que también fue encontrado por *Lee et al*, pero con una proporción mucho mayor (54,5%) (16), sin embargo, difiere de lo reportado en otros estudios donde dabigatran fue el de mayor formulación (29%-25,5%-38,3%) (80, 81, 84). Al finalizar el seguimiento de esta cohorte, el rivaroxaban continuó siendo el medicamento más frecuentemente empleado (37,9%); similar a lo encontrado en otras publicaciones (47,9%) y en un estudio colombiano desarrollado por *Machado-Alba et al* (52,9%) (48, 75).

Los factores que se relacionan con una mayor prescripción de anticoagulantes orales directos (AOD) varían de acuerdo al estudio consultado. En Dinamarca, la edad avanzada, el sexo femenino y el ACV previo, fueron algunos de los factores asociados con el inicio de AOD, mientras que la enfermedad renal crónica, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardiaca mostraron la asociación opuesta (80). En EE.UU, el sexo femenino, bajos ingresos económicos y los puntajes más altos en las escalas CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED fueron asociados significativamente con menor probabilidad de recibir un AOD (82). En Australia estos medicamentos se prescribieron a pacientes con bajos puntajes de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, tasas de filtración glomerular más altas y en pacientes más jóvenes (83). Finalmente, en Alemania los predictores con asociación estadísticamente significativa para el inicio del tratamiento con AOD fueron: ACV previo, estadía hospitalaria reciente, prescripción por especialistas y diagnóstico reciente de demencia. En contraste, la warfarina fue empleada más

frecuentemente en pacientes con enfermedad renal crónica y en presencia de válvulas protésicas (85).

De acuerdo a un meta análisis reciente que comparó warfarina con AOD, se encontró un menor riesgo de hemorragia intracerebral para todos los anticoagulantes directos, menor riesgo de hemorragia gastrointestinal para apixaban y aumento en este riesgo para dabigatran y rivaroxaban. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces en ACV isquémico, embolismo sistémico e infarto de miocardio, pero si reducción de la mortalidad con el uso de apixaban y dabigatran (86).

Algunas limitaciones para el uso de la terapia anticoagulante han sido reconocidas en la literatura médica. Aunque los pacientes ancianos con FA tienen el mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas, los datos sugieren que este grupo poblacional a menudo no recibe el tratamiento adecuado. A pesar de la evidencia, la percepción generalizada es que los pacientes ancianos tienen un riesgo demasiado alto de hemorragia y de caídas para considerar el uso de la terapia anticoagulante. Por otra parte, el acceso al tratamiento es limitado en muchas regiones del mundo y las evaluaciones regulares de INR pueden ser una carga importante en muchos países de ingresos medios y bajos. En este sentido, el uso cada vez mayor de los anticoagulantes directos, podría reducir esta barrera de acceso a la anticoagulación, sin embargo, el costo en algunas regiones del mundo limita su disponibilidad (4).

El empleo de las opciones de tratamiento que buscan el control de la frecuencia o del ritmo en el paciente con FA, cambió después de la publicación de los estudios AFFIRM en el año 2002 y RACE en el año 2005, los cuales demostraron que no había diferencias sustanciales en el pronóstico de estos pacientes, independientemente de la estrategia empleada (4, 87). En un meta análisis reciente, se comparó la estrategia de control de frecuencia con la del ritmo, concluyendo que la mortalidad intrahospitalaria no fue diferente entre los grupos ( $p=0,31$ ) y la frecuencia de ACV, embolismo sistémico, deterioro de falla cardiaca, infarto de miocardio y sangrado también fueron similares, aunque la tasa de rehospitalización fue más baja con la estrategia de control de frecuencia ( $p=0,007$ ) (88). Sin embargo, en pacientes menores de 65 años la estrategia de control de ritmo fue superior a la de control de frecuencia en la prevención de todas las causas de mortalidad ( $p=0,0007$ ) (88).

En un metaanálisis publicado en el 2013, se determinó que las estrategias de control del ritmo en comparación con el control de la frecuencia parecen aumentar significativamente el riesgo de un evento adverso grave. Según la evidencia actual, parece que la mayoría de los pacientes con FA deben tratarse con una plan de control de frecuencia, a menos que existan razones específicas que justifiquen una estrategia de control de ritmo (pacientes con síntomas intolerables, inestabilidad hemodinámica debida a la arritmia o persistencia de síntomas a

pesar del control adecuado de la frecuencia (89). Un grupo especial de pacientes incluye los portadores de dispositivos cardiacos, como marcapasos, en donde la estrategia de control de ritmo es un predictor independiente de mortalidad (HR:2,59; IC95%: 1,463-4,586; p: <0,01) (90).

En el presente trabajo, la estrategia de control de frecuencia cardiaca fue adoptada en el 72,0% de los pacientes, ligeramente superior a lo reportado por la Euro Heart Survey (65%) e inferior a lo encontrado en Camerún (83%); mientras en China, se empleó en el 44% de los pacientes con FA paroxística y en el 83% de aquellos con FA crónica (4, 68). La proporción de mujeres en la estrategia de control de frecuencia fue de 52,9% muy superior a lo descrito por Yu Jeong Choi et al en Korea (39,9%) y a lo reportado en el estudio AFFIRM (40,6%) (87, 91).

La estrategia farmacológica de control del ritmo se llevó a cabo en el 32,8% de los pacientes, mientras que en la Euro Heart Survey fue de 40%, en México 39,9% y del 21,3% en el Central Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET) (4, 40, 68). La proporción de mujeres en este plan de tratamiento fue de 47%, superior a lo encontrado en Korea (35,1%) y en EE.UU (37,9%) (87, 91). En mujeres, el mayor uso de estrategias de control del ritmo y frecuencia y una menor proporción de anticoagulación es consistente con lo reportado a nivel internacional y denota una mayor inercia clínica (65), posiblemente asociado a una falsa percepción de menor riesgo de trombosis o mayor temor de sangrado.

Finalmente, en nuestro estudio, el 7,8% de pacientes no recibía ningún tratamiento, lo cual fue inferior a lo descrito en el Euro Heart Survey (12%) y a las estimaciones en países latinoamericanos donde se reporta que este porcentaje de pacientes puede encontrarse entre 18,3% y 24,6% (14, 68).

Los resultados descritos constituyen una importante fuente de información al brindar datos acerca del comportamiento demográfico y clínico de la FA, así como la evaluación de riesgo de tromboembolismo, sangrado, comorbilidades y tratamiento farmacológico en los pacientes del país. El seguimiento de la cohorte, aun con las limitaciones reconocidas, permite establecer y comprender la situación de salud de estos pacientes, así como identificar las tendencias de tratamiento en el tiempo tras la aprobación de los anticoagulantes directos.

Los resultados de este estudio destacan el comportamiento de la FA en los pacientes del país con estas condiciones demográficas y de aseguramiento. Esta arritmia se diagnostica principalmente en personas mayores de 65 años y casi la tercera parte corresponde a mayores de 75 años. A pesar de esto, es posible que exista un importante subregistro de la entidad y las formas persistentes y permanentes aún son poco reconocidas. La alta carga de comorbilidades se manifiesta con un elevado riesgo trombótico en la población, sin embargo, una gran brecha entre la estratificación de riesgo y las recomendaciones de

tratamiento es probable que exista en la práctica médica del país, lo que se refleja en una importante proporción de inercia clínica (65). Es necesario realizar estudios que reflejen más ampliamente la población nacional afectada por la FA y que permitan conocer las condiciones clínicas y de tratamiento en estos pacientes, así como promover la evaluación y el registro en la historia clínica de las variables de interés en el diagnóstico y seguimiento de esta población. De igual manera se considera fundamental mejorar los programas de adherencia a las guías de práctica clínica, ofreciendo la terapia anticoagulante en los casos que sea justificado.

## 11. CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio destacan el comportamiento de la FA en los pacientes del país con estas condiciones demográficas y de aseguramiento, permitiendo concluir:

- ✓ En Colombia, la FA se diagnóstica principalmente en personas mayores de 65 años y casi la tercera parte de los pacientes son mayores de 75 años.
- ✓ A diferencia de lo descrito a nivel mundial, existe un ligero predominio en el sexo femenino. Sin embargo, se presume que en el país existe un importante subregistro de la patología y en especial de las formas permanentes y persistentes las cuales son poco reconocidas en nuestro medio.
- ✓ Mas de dos tercios de los pacientes incluidos presentan exceso de peso, bien como sobrepeso u obesidad, lo cual correlaciona con asociaciones epidemiológicas que describen la asociación entre IMC elevado y desarrollo de la arritmia
- ✓ Una elevada frecuencia de comorbilidades y factores de riesgo se encuentra en la población estudiada, siendo la hipertensión arterial la principal comorbilidad registrada en este grupo de pacientes
- ✓ El diagnóstico de la arritmia se realizó principalmente a través de electrocardiograma convencional, el cual constituye una prueba útil para la identificación de la arritmia. No obstante, este estudio incluyó pacientes con diagnóstico establecido, por lo que no puede valorarse el papel de esta herramienta en otros escenarios, especialmente en pacientes asintomaticos
- ✓ De acuerdo a la forma de clasificación de la arritmia, en el país predomina el diagnóstico de primera vez y especialmente de la forma paroxística, sin embargo, un porcentaje importante de pacientes no son clasificados durante las consultas de seguimiento, lo cual podría implicar además que se subestimen factores de riesgo emergentes
- ✓ La alta carga de comorbilidades se manifiesta con un elevado riesgo trombótico en la población, el cual se encuentra presente en la mayoría de pacientes incluidos.

- ✓ Una gran brecha entre la estratificación de riesgo y las recomendaciones de tratamiento es probable en la práctica médica del país, lo que se refleja en una importante proporción de inercia clínica
- ✓ El uso subóptimo del tratamiento anticoagulante se registra hasta en la cuarta parte de los pacientes, mientras la instauración de tratamiento antitrombotico se hace en más de un tercio de pacientes sin indicación de la misma
- ✓ A pesar de las recomendaciones de anticoagulación claramente establecidas en las guías de tratamiento, existe un importante retraso en la instauración de la terapia, tardando incluso varios años hasta su inicio, lo cual pone en riesgo de tromboembolismo a esta población, especialmente a las mujeres en quienes la mediana de tiempo fue mayor
- ✓ En la mitad de pacientes que iniciaron tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (ej. Warfarina) se registró cambio de terapia hacia otro medicamento antitrombotico, especialmente AOD, lo cual refleja la tendencia de prescripción tras la aprobación e inclusión en el plan de beneficios en salud (anteriormente POS) de estos medicamentos
- ✓ En pacientes mayores de 65 años existe un mayor retraso en el inicio de tratamiento anticoagulante cuando se compara con pacientes menores. A pesar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo que puede ser atribuido al tamaño de muestra, y consideramos que la diferencia de tiempo entre uno y otro grupo es clínicamente significativa y expone a los pacientes mayores a un riesgo aumentado de tromboembolismo

## 12. LIMITACIONES

Este estudio por su carácter observacional está sujeto a varias limitaciones propias al diseño y las cuales deben reconocerse:

- ✓ La principal limitación de este trabajo es un posible sesgo de selección al contemplar una población con características específicas de aseguramiento y es representativo de poblaciones urbanas, careciendo de muestra de pacientes de área rural.
- ✓ Dado que el trabajo se realizó sobre registros clínicos, se incluyeron pacientes con diagnóstico establecido de la arritmia, sin realizar una búsqueda activa de los casos asintomáticos.
- ✓ Por su carácter retrospectivo, se deben considerar los posibles errores durante el proceso de consulta, recolección y tabulación de la información o por registros clínicos incompletos que afecten la calidad de los datos y dificultan su corroboración
- ✓ Aunque se realizó una observación durante 5 años, los pacientes no tienen igual duración del tiempo de seguimiento, lo que puede deberse entre otras, al cambio de régimen de aseguramiento o falta de programas de atención establecidos.

### 13. RECOMENDACIONES

- ✓ Es necesario realizar estudios que reflejen más ampliamente la población nacional afectada por la FA y que permitan conocer las condiciones clínicas y de tratamiento en estos pacientes.
- ✓ Estudios encaminados a conocer la prevalencia de la FA en el país, tanto en el escenario ambulatorio como intrahospitalario, permitirán identificar un grupo de pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas y por tanto dirigir estrategias de prevención.
- ✓ Establecer programas de atención específicos a la población con diagnóstico de FA, permitirá realizar una mejor identificación de los factores de riesgo e intervenir de manera apropiada otras condiciones de salud asociadas.
- ✓ Promover la evaluación y el registro en la historia clínica de todas aquellas variables de interés en el diagnóstico y seguimiento de esta población. Es necesario hacer énfasis en el carácter dinámico de los factores de riesgo y por tanto de su evaluación global, lo cual implica valorar la necesidad de tratamiento en cada consulta para aquellos pacientes que no lo reciben, y en los usuarios de anticoagulación buscar el adecuado control de factores de riesgo, la adherencia al tratamiento y replantear el manejo en los casos que se considere pertinente.
- ✓ Es fundamental mejorar los programas de adherencia a las guías de práctica clínica, haciendo énfasis en la importancia de la evaluación de riesgo y ofreciendo el tratamiento anticoagulante en los casos que sea justificado, evitando así los riesgos asociados a esta terapia en pacientes de bajo riesgo de tromboembolismo.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. 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*. 2014;129(8):837-47.
2. Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *Am Fam Physician*. 2016;94(6):442-52.
3. Lip GY, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16016.
4. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(8):501.
5. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin*. 2016;34(2):255-68.
6. Rosselli D, Rodríguez AJ, García ÁA, Rueda JD. Prevalencia de fibrilación auricular en un hospital universitario colombiano. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2013;20(6):383-5.
7. Lip GY, Laroche C, Boriani G, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, et al. Regional differences in presentation and treatment of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*. 2015;17(2):194-206.
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. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):50.
9. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet*. 2012;379(9816):648-61.
10. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.
11. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388(10046):806-17.
12. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1807-24.
13. Bai Y, Wang YL, Shantsila A, Lip GYH. The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke: A Systematic Review of the Clinical Epidemiology of Atrial Fibrillation in Asia. *Chest*. 2017;152(4):810-20.
14. Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-Quevedo J. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America. *Int J Gen Med*. 2014;7:441-8.
15. Romero M, Chávez D. Carga de enfermedad atribuible a fibrilación auricular en Colombia (2000-2009). *Revista Colombiana de Cardiología*. 2014;21(6):374-81.

16. Lee SI, Sayers M, Lip GY, Lane DA. Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: insights from a specialist atrial fibrillation clinic. *Int J Clin Pract.* 2015;69(11):1341-8.
17. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
18. Molteni M, Cimminiello C. Warfarin and atrial fibrillation: from ideal to real the warfarin affaire. *Thromb J.* 2014;12(1):5.
19. Potpara TS, Lip GY. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013;26(2):115-29.
20. Goralnick E, Bontempo LJ. Atrial Fibrillation. *Emerg Med Clin North Am.* 2015;33(3):597-612.
21. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama.* 2001;285(22):2864-70.
22. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;126(7):860-5.
23. Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Emerging Tools for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *EBioMedicine.* 2016;4:26-39.
24. Lip GY. Can we predict stroke in atrial fibrillation? *Clin Cardiol.* 2012;35 Suppl 1:21-7.
25. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
27. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.
28. Xu B, Whitbourn R. Novel anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2012;21(8):463-7.
29. O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. *Clin Ther.* 2012;34(4):894-901.
30. Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis of 50,578 patients. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1237-41.
31. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Fogel RI. Treatment of Atrial Fibrillation. *Jama.* 2015;314(3):278-88.
32. Kodani E, Atarashi H. Prevalence of atrial fibrillation in Asia and the world. *Journal of Arrhythmia.* 2012;28(6):330-7.
33. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation

guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol.* 2012;28(2):125-36.

34. Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2010;104(6):1106-15.

35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.

36. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4.

37. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2119-26.

38. García Peña AA. Evaluación de costo-efectividad de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular en Colombia: Facultad de Medicina.

39. Cortés-Ramírez JM, Cortés-de la Torre RA, de la Torre-Murillo R, Reyes-Méndez BJ, Salazar-de Santiago A, Toribio-Domínguez B, et al. Fibrilación auricular. Estratificación, tratamiento con anticoagulantes y seguimiento. *Medicina Interna de México.* 2014;30(2).

40. Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, Martínez-Flores E, Iturralde-Torres P. Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFa). *Gaceta Médica de México.* 2014;150(s1):48-59.

41. Dogan V, Basaran O, Biteker M, Ozpamuk Karadeniz F, Tekkesin AI, Cakilli Y, et al. Analysis of geographical variations in the epidemiology and management of non-valvular atrial fibrillation: results from the RAMSES registry. *Anatol J Cardiol.* 2017;18(4):273-80.

42. Pinto DA, Sánchez-Vallejo CA, Pedraza AL, Vergara EP, Sáenz ÓA, González F, et al. Descripción de los pacientes con fibrilación auricular no valvular que ingresan al servicio de urgencias. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2016;23(4):270-6.

43. Roa LF, Mendoza M, Jiménez N, Toledo D. Prevalencia y factores asociados de la discapacidad moderada y severa en pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda y fibrilación auricular en un hospital universitario de Bogotá. *Acta neurol colomb.* 2015;31(4):391-7.

44. Loikas D, Forslund T, Wettermark B, Schenck-Gustafsson K, Hjemdahl P, von Euler M. Sex and Gender Differences in Thromboprophylactic Treatment of Patients With Atrial Fibrillation After the Introduction of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *Am J Cardiol.* 2017;120(8):1302-8.

45. Sabouret P, Depret-Bixio L, Cotte FE, Marie P, Bedira N, Blin P. Sex differences in stroke prevention in atrial fibrillation in French primary care. Results of the AFIGP (Atrial Fibrillation In General Practice) database. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(11):887-93.

46. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterra JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Revista española de cardiología*. 2007;60(6):616-24.
47. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Revista Española de Cardiología*. 2014;67(4):259-69.
48. Machado-Alba JE, García-Betancur S, Villegas-Cardona F, Medina-Morales DA. Patrones de prescripción de los nuevos anticoagulantes orales y sus costos económicos en Colombia. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016;23(4):277-85.
49. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;155(2):310-5.
50. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation*. 2008;117(10):1255-60.
51. Zhang X, Zhang S, Li Y, Detrano RC, Chen K, Li X, et al. Association of obesity and atrial fibrillation among middle-aged and elderly Chinese. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(11):1318-25.
52. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7.
53. Fonseca-Centeno Z, Heredia-Vargas A, Ocampo-Téllez R, Forero-Torres Y, Sarmiento-Dueñas O, Álvarez-Urbe M. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010-ENSIN. Bogotá, DC: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. 2011.
54. Gujian L, Jinchuan Y, Rongzeng D, Jun Q, Jun W, Wenqing Z. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(6):748-56.
55. Candel F, Matesanz M, Cogolludo F, Candel I, Mora C, Bescos T, et al., editors. Prevalence of atrial fibrillation and related factors in a population in the centre Madrid. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain)*: 1984; 2004.
56. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*. 2013;8(5):e63479.
57. Mora-Llabata V, Dubois-Marqués D, Roldán-Torres I, Mateu-Navarro C, Sanz-García JJ, Moreno-Ballester V, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y características de la fibrilación auricular no valvular en la población general. Registro AFINVA. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2017;24(1):26-33.
58. Aguilar MdP, Vázquez H, Sandoya E. Situación de la fibrilación auricular en Uruguay. *Revista Uruguaya de Cardiología*. 2017;32(1):56-64.
59. Guo Y, Tian Y, Wang H, Si Q, Wang Y, Lip GYH. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation. *Chest*. 2015;147(1):109-19.

60. Ntep-Gweth M, Zimmermann M, Meiltz A, Kingue S, Ndobo P, Urban P, et al. Atrial fibrillation in Africa: clinical characteristics, prognosis, and adherence to guidelines in Cameroon. *Europace*. 2010;12(4):482-7.
61. Hersi A, Abdul-Moneim M, Almous'ad A, Al-Samadi F, AlFagih A, Sweidan R. Saudi Atrial Fibrillation Survey: national, observational, cross-sectional survey evaluating atrial fibrillation management and the cardiovascular risk profile of patients with atrial fibrillation. *Angiology*. 2015;66(3):244-8.
62. Goto S, Bhatt DL, Rother J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J*. 2008;156(5):855-63, 63.e2.
63. Moreira N, Vázquez Nosiglia H, Burdiat G, Musacco A. Prevalencia, presentación y manejo antitrombótico de la fibrilación auricular en la consulta cardiológica ambulatoria. *Revista Uruguaya de Cardiología*. 2016;31(1):21-7.
64. Boned-Ombuena A, Pérez-Panadés J, López-Maside A, Miralles-Espí M, Vilarroig SG, Ruiz DA, et al. Prevalencia de la anticoagulación oral y calidad de su seguimiento en el ámbito de la atención primaria: estudio de la Red Centinela Sanitaria de la Comunitat Valenciana. *Atención Primaria*. 2017;49(9):534-48.
65. Machado-Alba J. ¿Inercia clínica, que tanto nos afecta? *Rev Med Risaralda*. 2013;19(1):94-6.
66. Laguna P, Martn A, del Arco C, Gargantilla P. Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: what happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med*. 2004;44(1):3-11.
67. Scott PA, Pancioli AM, Davis LA, Frederiksen SM, Eckman J. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic prophylaxis in emergency department patients. *Stroke*. 2002;33(11):2664-9.
68. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422-34.
69. Uchiyama S, Shibata Y, Hirabayashi T, Mihara B, Hamashige N, Kitagawa K, et al. Risk factor profiles of stroke, myocardial infarction, and atrial fibrillation: a Japanese Multicenter Cooperative Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(3):190-7.
70. MARQUES E, OLIVEIRA J, ROCHA TNS, PERES10 AK, LEITE11 L. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: from guidelines to practice. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):56-60.
71. Fornari LS, Calderaro D, Nassar IB, Lauretti C, Nakamura L, Bagnatori R, et al. Misuse of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients: frequent, pervasive and persistent. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(1):65-71.
72. Apostolakis S, Zubaid M, Rashed WA, Alsheikh-Ali AA, Almahmeed W, Shehab A, et al. Assessment of stroke risk in Middle Eastern patients with atrial fibrillation: the Gulf SAFE registry. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1644-6.
73. Arce M, Femenía F, Palazzolo J, Trucco E, Rodríguez C, Baranchuk A. Frecuencia de fibrilación auricular y tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con marcapasos definitivo. *Investigación Clínica*. 2011;52(1):58-68.

74. Gamra H, Murin J, Chiang C-E, Naditch-Brûlé L, Brette S, Steg PG. Use of antithrombotics in atrial fibrillation in Africa, Europe, Asia and South America: insights from the International RealiseAF Survey. *Archives of cardiovascular diseases*. 2014;107(2):77-87.
75. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med*. 2015;128(12):1300-5.e2.
76. Marzec LN, Wang J, Shah ND, Chan PS, Ting HH, Gosch KL, et al. Influence of Direct Oral Anticoagulants on Rates of Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(20):2475-84.
77. Shah RU, Rupp AB, Mowery D, Zhang M, Stoddard G, Deshmukh V, et al. Changes in Oral Anticoagulant Treatment Rates in Atrial Fibrillation before and after the Introduction of Direct Oral Anticoagulants. *Neuroepidemiology*. 2016;47(3-4):201-9.
78. Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, Fisher WD, Kong C, Ciaccia A, et al. Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008-2014. *Clin Ther*. 2015;37(11):2506-14.e4.
79. Alalwan AA, Voils SA, Hartzema AG. Trends in utilization of warfarin and direct oral anticoagulants in older adult patients with atrial fibrillation. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(16):1237-44.
80. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace*. 2015;17(2):187-93.
81. Staerk L, Fosbol EL, Gadsboll K, Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Lamberts M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation usage according to age among patients with atrial fibrillation: Temporal trends 2011-2015 in Denmark. *Sci Rep*. 2016;6:31477.
82. Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S, Shrank WH, Brill G, Pezalla EJ, et al. Patterns of initiation of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation-quality and cost implications. *Am J Med*. 2014;127(11):1075-82.e1.
83. Baker D, Wilsmore B, Narasimhan S. Adoption of direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Intern Med J*. 2016;46(7):792-7.
84. Gundlund A, Staerk L, Fosbol EL, Gadsboll K, Sindet-Pedersen C, Bonde AN, et al. Initiation of anticoagulation in atrial fibrillation: which factors are associated with choice of anticoagulant? *J Intern Med*. 2017;282(2):164-74.
85. Jobski K, Hoffmann F, Herget-Rosenthal S, Dorks M. Use of oral anticoagulants in German nursing home residents: drug use patterns and predictors for treatment choice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(3):590-601.
86. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(9):2494-503.
87. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33.

88. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(1):122-33.
89. Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Safi S, Gluud C, Jakobsen JC. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186856.
90. Badheka AO, Marzouka GR, Rathod AD, Patel NJ, Myerburg RJ, Mitrani RD. Comparison of rate versus rhythm control in patients with atrial fibrillation and a pacemaker. *Am J Cardiol.* 2013;111(12):1759-63.
91. Choi YJ, Kang KW, Kim TH, Cha MJ, Lee JM, Park J, et al. Comparison of Rhythm and Rate Control Strategies for Stroke Occurrence in a Prospective Cohort of Atrial Fibrillation Patients. *Yonsei Med J.* 2018;59(2):258-64.

## 15. ANEXOS

### Anexo 1. Aval comité de Bioética Universidad Tecnológica de Pereira



UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA  
COMITÉ DE BIOÉTICA  
NOTIFICACIÓN DE APROBACIÓN



Sello: ORIGINAL

Código: CBE-SYR-162016

Página: 1 de 1

Pereira, 12 de septiembre de 2016

Señora  
**JORGE ENRIQUE MACHADO ALBA**  
Investigadora principal

Referencia: Proyecto *“Caracterización clínica y estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular en Colombia”*.

El Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira ubicado en la Cra. 27 N° 10-02 Los Álamos, Pereira, Edificio 12, oficina 12-404B. Teléfono 3137535; en reunión ordinaria efectuada el día de hoy, según Acta No. 16 Punto 03 Numeral 32, revisó el proyecto de la referencia y consideró que puesto que se trata de una investigación sin riesgo ni incidencia directa en seres vivos, el proyecto queda exonerado de obtener aval bioético.

El Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira se acoge, y considera en la toma de sus decisiones, las normas y estándares éticos, legales y jurídicos vigentes para la investigación en seres humanos tanto nacionales como internacionales (Resolución 8430 De 1993, Resolución 2378 de 2008 y Declaración de Helsinki).

Nuestro comité cuenta con 13 miembros activos, consideramos quórum a la presencia de la mitad más 1, anexamos a esta comunicación la página de asistencia con las respectivas firmas.

Atentamente,

Claudia Patricia Cardona Triana  
Presidenta Comité de Bioética  
Universidad Tecnológica de Pereira

**Anexo 2. Aval de comité curricular de especialización en medicina interna de la Universidad Tecnológica de Pereira, para desarrollo de trabajo de grado**



**Universidad Tecnológica  
de Pereira**

Pereira, Enero 31 de 2017

Doctora  
MARTA MARULANDA ANGEL  
Vicerrectora  
Investigación, Innovación y Extensión  
Universidad Tecnológica de Pereira

Asunto: Aprobación de Trabajo de Grado.

El Comité Curricular aprobó como trabajo de grado para optar por el título de Especialista en Medicina Interna, el proyecto de investigación titulado: **“Caracterización clínica y estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular en Colombia”**, con participación como autor de **Diego Alejandro Medina Morales**, estudiante de especialización en Medicina Interna. Este trabajo fue presentado en la convocatoria interna de la Universidad Tecnológica de Pereira, año 2016, resultando elegido para financiación.

Atentamente,

Dra. TATIANA ALVAREZ VERA  
Especialista en Medicina Interna  
Directora  
Especialización en Medicina Interna  
Universidad Tecnológica de Pereira

**Anexo 3. Diagrama de distribución de 357 pacientes con diagnóstico de FA, según sexo, riesgo de tromboembolismo y prescripción de tratamiento anticoagulante, Colombia, 2011-2016**

