



Universidad  
de Zaragoza

CARACTERÍSTICAS Y PRONÓSTICO A CORTO Y MEDIO  
PLAZO DE PACIENTES CRÍTICOS CON PRIMER EPISODIO  
DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN UCI

**Máster Universitario en “Iniciación a la investigación en Medicina”**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Curso 2018/2019**

**Autora:** Paloma Eugenia Edroso Jarne.

**Directora:** Begoña Zalba Etayo.



## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAS:	Ácido acetilsalicílico.
ACC:	Colegio Americano de Cardiología.
ACO:	Anticoagulación oral.
ACV:	Accidente cerebrovascular.
AHA:	Asociación Americana del corazón.
AIT:	Accidente isquémico transitorio.
AP:	Actividad de protrombina.
AVK:	Antivitamina K.
CEICA:	Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón.
CR:	Creatinina.
DM:	Diabetes Mellitus.
ECG:	Electrocardiograma.
ERC:	Enfermedad renal crónica.
FA:	Fibrilación auricular.
H:	Hora.
HNF:	Heparina no fraccionada.
HRS:	Sociedad del ritmo cardíaco.
HTA:	Hipertensión arterial.
IACS:	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
IC:	Insuficiencia cardíaca.

IV: Intravenoso.

LPM: Latidos por minuto.

NACO: Nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

NAV: Nodo auriculoventricular.

RSN: Ritmo sinusal normal.

SMI: Servicio de Medicina Intensiva.

TFM: Trabajo de fin de Máster.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VS: Versus.

# Índice

RESUMEN .....	7
INTRODUCCIÓN .....	10
<b>Justificación del trabajo.</b> .....	11
<b>Generalidades de la fibrilación auricular</b> .....	12
• Concepto.....	12
• Epidemiología.....	12
• Clasificación.....	13
• Factores de riesgo .....	13
• Diagnóstico.....	14
• Tratamiento .....	14
• Riesgo de ACV y anticoagulación .....	16
<b>La fibrilación auricular en las Unidades de Cuidados Intensivos</b> .....	18
• Epidemiología.....	18
• Factores de riesgo .....	18
• Morbilidad y mortalidad .....	18
• Manejo .....	18
OBJETIVOS.....	24
MATERIAL Y MÉTODOS .....	26
• Diseño.....	27
• Cronograma.....	27
• Criterios de inclusión.....	27
• Criterios de exclusión.....	28
• Variables analizadas.....	28
• Recogida y análisis de los datos. ....	29
• Aspectos éticos.....	29
RESULTADOS .....	30
DISCUSIÓN.....	36
• Fortalezas y limitaciones del estudio. ....	37
• Interpretación y comparación de resultados.....	38
CONCLUSIONES .....	42
BIBLIOGRAFÍA.....	44

## Índice de Tablas

TABLA 1. ESCALA DE RIESGO TROMBÓTICO CHAD2DS2-VASC .....23

TABLA 2. ESCALA DE RIESGO DE HEMORRAGIA MAYOR HAS-BLED .....23

# RESUMEN

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar la implicación pronóstica de la fibrilación auricular (FA) “de novo” en los pacientes críticamente enfermos durante su ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos.

**Material y métodos:** Se ha llevado a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo. La población seleccionada han sido pacientes críticamente enfermos en edad adulta, tanto varones como mujeres, que han permanecido ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza durante el periodo comprendido entre enero y septiembre de 2018. Los datos han sido obtenidos a través de revisión de historias clínicas mediante el programa informático ICIP. El análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante contraste de hipótesis, correlación y comparación de medias con el programa SPSS 19.0.

**Resultados:** Observamos que se trata de una arritmia común, especialmente presente en pacientes que ingresan por cuadro séptico. El tratamiento más empleado ha sido la Amiodarona intravenosa (IV), obteniendo mejores resultados cuando se asoció Diltiazem IV. Su inicio se produce más precozmente en los pacientes de mayor edad, con score APACHE II alto y en los que presentan patología tiroidea. Los pacientes que presentaron la arritmia y asociaron alteraciones iónicas tuvieron más complicaciones como inestabilidad hemodinámica y edema agudo de pulmón. Más de la mitad recaen en FA siendo más frecuente en mujeres de mayor edad, en pacientes con estancias más prolongadas y en aquellos tratados con cardioversión eléctrica. La mortalidad está incrementada en los pacientes con antecedentes cardiológicos y con mayor estancia en UCI. Casi un cuarto de los pacientes se anticoagularon al alta, en especial los pacientes sépticos con antecedentes cardiológicos.

**Conclusiones:** La fibrilación auricular es una arritmia común en las Unidades de Cuidados intensivos, generalmente transitoria y especialmente presente en pacientes que ingresan por cuadro séptico. La mortalidad se ve incrementada en los pacientes que presentan antecedentes cardiológicos.

**Palabras clave:** fibrilación auricular, Unidad de Cuidados intensivos, mortalidad.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the prognostic involvement of "de novo" atrial fibrillation (AF) in critical ill patients during their admission to an Intensive Care Unit (ICU).

**Material and methods:** A retrospective descriptive study has been carried out. The selected population have been critical ill patients in adulthood, both males and females, who have remained in the Intensive Care Unit (ICU) of the Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" in Zaragoza during the period between January and September of 2018. The data have been obtained through the review of clinical histories through the software ICIP. The statistical analysis was carried out by contrast of hypothesis, correlation and comparison of means with the program SPSS 19.0.

**Results:** We note that this is a common arrhythmia, especially present in patients entering the septic state. The most used treatment has been intravenous Amiodarone, obtaining better results when intravenous Diltiazem was associated. Its onset occurs more early in older patients with higher APACHE II score and in those with thyroid pathology. Ionic alterations at the time of developing the arrhythmia predispose to present greater complications such as hemodynamic instability and acute lung edema. More than half fall in FA being more frequent in older women, with longer stays and in those treated with electrical cardioversion. Mortality is increased in patients with a history of cardiology and greater ICU stay. Almost a quarter of patients were anticoagulated to discharge, especially septic with a cardiac history.

**Conclusions:** Atrial fibrillation is a common arrhythmia in intensive care units, usually transient and especially present in patients entering the septic box. Mortality is increased in patients with a cardiac history.

**Key words:** atrial fibrillation, Intensive Care Unit, mortality.

# INTRODUCCIÓN

## Justificación del trabajo.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común en el mundo, afectando de manera estimada a 20,9 millones de varones y 12,6 millones de mujeres, con mayor incidencia en los países desarrollados (1). Se prevé que en 2030 la población de pacientes con FA será de aproximadamente el 3% de los adultos de 20 o más años, con mayor prevalencia en personas mayores y pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, valvulopatía, obesidad, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica (ERC) (2). El aumento de la prevalencia de la FA se puede atribuir a una mejor detección de la FA silente, junto con el envejecimiento y otras entidades que favorecen su desarrollo. La FA se asocia de forma independiente con un aumento de 2 veces del riesgo de mortalidad por todas las causas en mujeres y de 1,5 veces en varones (3).

La FA que se desarrolla en el ámbito de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) presenta factores de riesgo, desenlaces clínicos y tratamientos diferentes al escenario ambulatorio. Su incidencia en cuidados intensivos generales se encuentra alrededor del 4,5 al 15% (4) siendo frecuentemente un evento transitorio considerado un marcador de severidad de la enfermedad y un factor de riesgo para morbilidad. A pesar de ello, existen datos limitados al respecto.

Dado el impacto que presenta la fibrilación auricular en el mundo y la escasa bibliografía que encontramos en aquellos episodios que se inician en el paciente críticamente enfermo, hemos realizado un estudio donde analizamos las características de dicha arritmia, las estrategias terapéuticas que siguen en las Unidades de Cuidados Intensivos y el impacto de ésta en el pronóstico tanto a corto como a largo plazo de nuestros pacientes.

## Generalidades de la fibrilación auricular

- Concepto.

La FA es un trastorno del ritmo cardíaco englobada dentro de las taquicardias supraventriculares. Se trata de una arritmia originada y mantenida a través de estructuras situadas por encima de la división del haz de His, es decir, las aurículas y/o el nodo auriculoventricular (NAV). Como consecuencia de ello, se produce una actividad auricular desorganizada y desincronizada. La activación de fibroblastos, el aumento de depósitos de tejido conectivo y la fibrosis son los elementos más importantes en este proceso. El remodelado estructural produce una disociación eléctrica entre los haces musculares y heterogeneidad de la conducción local que favorece el fenómeno de reentrada y la perpetuación de la arritmia.

Para su reconocimiento es indispensable realizar un electrocardiograma donde se observarán ondas de actividad auricular característicamente irregulares, muy rápidas, de bajo voltaje (ondas f), con respuesta ventricular irregular (intervalos RR irregulares) y, generalmente, rápida.

- Epidemiología.

La FA es la arritmia cardíaca más frecuente en el mundo en personas adultas. En 2010, el número estimado de individuos con FA fue de 33,5 millones (20,9 millones hombres y 12,6 millones mujeres) (5) con mayor incidencia en los países desarrollados. Su prevalencia aumenta con la edad, con una prevalencia del 3,4 al 11,1 a partir de los 70 años y se estima que el número de pacientes con fibrilación auricular aumente 2,5 veces durante los siguientes 50 años, reflejando la proporción creciente de personas de edad avanzada (6).

Tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, la incidencia y la prevalencia de la FA ajustadas por edad son más bajas en las mujeres, mientras que el riesgo de muerte de las mujeres con FA es similar o mayor que el de los varones.

- Clasificación

Según la presentación, duración y terminación espontánea de los episodios de FA, se distinguen tradicionalmente 5 tipos:

- FA diagnosticada por primera vez: La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella.

- FA paroxística: autolimitada, en la mayoría de los casos en 48 horas. Algunos episodios de FA paroxística pueden durar hasta 7 días. Los episodios de FA que se revierten en los primeros 7 días se consideran paroxísticos.

- FA persistente: La FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica después de 7 o más días.

- FA permanente: El paciente y (el médico) asume la FA. Por lo tanto, por definición no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardíaco de pacientes con FA permanente. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se reclasificaría como “FA persistente de larga duración”.

- Factores de riesgo

La edad avanzada constituye uno de los factores de riesgo más importantes para padecer fibrilación auricular. Esta tendencia puede explicarse en parte por la transición demográfica a una pirámide de edad invertida. Otros autores han demostrado un aumento en la incidencia de FA con la edad como el reflejo de comorbilidades y de factores de riesgo cardiovasculares, además de otros factores tales como cambios del estilo de vida (7).

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo importante, siendo la FA 1,8 veces más frecuente en pacientes hipertensos que en la población general. Por lo tanto, un buen control de la presión arterial debería formar parte del tratamiento integral de los pacientes con FA (8).

Otros factores de importancia son: la insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad coronaria, enfermedad valvular, diabetes mellitus, obesidad y la enfermedad renal crónica.

La FA se asocia también significativamente al hipertiroidismo. Si se considera una población control, eutiroidea, el 2,3% de sus miembros presentan FA vs el 13,8% de quienes sufren un hipertiroidismo clínico.

El componente hereditario juega también un papel importante en el desarrollo de la FA, especialmente, en la que se inicia a edades tempranas. Hasta un tercio de los pacientes con FA son portadores de variantes genéticas que predisponen a ella, aunque estas conllevan un riesgo añadido relativamente bajo (9).

- Diagnóstico

El diagnóstico se establece a través del electrocardiograma (ECG). En el paciente críticamente enfermo el diagnóstico de FA no resulta tan laborioso como podría resultar en el paciente ambulatorio, ya que el 100% de los pacientes se encuentran con monitorización cardíaca continua gracias a la cual podemos evaluar su ritmo cardíaco. El ECG de 12 derivaciones está recomendado para establecer el diagnóstico, determinar la frecuencia cardíaca en la FA y explorar la presencia de defectos de conducción, isquemia y signos de cardiopatía estructural.

- Tratamiento

El tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular recae en dos aspectos fundamentales, la prevención del ictus mediante la anticoagulación oral y el control de la arritmia en sí, fundamentalmente control de la frecuencia cardíaca o del ritmo (51).

- 1- Control de la frecuencia cardíaca

El control de la frecuencia es una parte integral del tratamiento de los pacientes con FA, y normalmente, es suficiente para mejorar los síntomas relacionados con ella. El control de la frecuencia se puede lograr con tratamiento farmacológico, que incluye bloqueadores beta, digoxina, bloqueadores de los canales del calcio (diltiazem y

verapamilo) o tratamiento combinado. Algunos fármacos antiarrítmicos también tienen un efecto limitador de la frecuencia (amiodarona, dronedarona, sotalol y, en cierta medida propafenona) (10).

## 2- Control del ritmo

Los fármacos antiarrítmicos pueden restablecer el ritmo sinusal en pacientes con FA (“cardioversión farmacológica”) (10). La cardioversión farmacológica puede restaurar el ritmo sinusal en, aproximadamente, el 50% de los pacientes con FA de reciente aparición (11). La flecainida y la propafenona son eficaces para la cardioversión farmacológica (12), pero su uso está restringido a pacientes sin cardiopatía estructural. La ibutilida es una alternativa, si está disponible, pero implica un riesgo de *torsade de pointes* (13). El vernakalant se puede administrar a pacientes con IC leve (NYHA I-II), incluidos los pacientes con cardiopatía isquémica, siempre que no presenten hipotensión o estenosis aórtica grave (14). La amiodarona se puede emplear en pacientes con IC o cardiopatía isquémica. La amiodarona también ralentiza la frecuencia cardíaca en 10-12 lpm después de 8-12 horas cuando se administra por vía intravenosa (15). Tanto la amiodarona como la flecainida parecen ser más efectivas que el sotalol para la restauración del ritmo sinusal.

Otra estrategia de tratamiento para restaurar el ritmo sinusal es la cardioversión eléctrica directa sincronizada. Restaura el ritmo sinusal más rápida y eficazmente que la cardioversión farmacológica y se asocia con hospitalizaciones más cortas (16). Antes de realizarla, se deberá descartar mediante ecocardiografía, preferiblemente transesofágica, la ausencia de trombos intracavitarios. La cardioversión eléctrica se puede realizar con seguridad en pacientes sedados tratados con midazolam o propofol intravenoso. Presenta mayor tasa de éxito en el paciente ambulatorio que en el crítico, el cual suele requerir la adición de un antiarrítmico para el éxito del procedimiento. Durante el procedimiento es importante la monitorización continua de la presión arterial y la oximetría (17).

- Riesgo de ACV y anticoagulación

La FA es la causa más frecuente de embolismos de origen cardíaco y el 75% de los mismos se manifiestan como *ictus* (el 20-30% de los ictus están en relación con la FA) (38). El riesgo es mayor al inicio de la FA y en el periodo de pericardioversión, y es independiente de que la FA sea paroxística, persistente o permanente. Su tasa anual en pacientes no anticoagulados es de 4.5%, aunque se sabe que este riesgo no es uniforme, siendo <1%/anual en aquellos sin ningún factor de riesgo. Esta probabilidad aumenta según se añaden factores de riesgo, lo que pone de relieve la importancia de reevaluar periódicamente la presencia de factores de riesgo. Solo el tratamiento antitrombótico ha demostrado reducir la mortalidad relacionada con la FA (32). Para la estratificación de riesgo de *ictus* en pacientes con FA no valvular (definida como FA en ausencia de estenosis mitral reumática, válvula mecánica o biológica cardíaca o reparación valvular mitral) se ha propuesto la escala CHAD2DS2-VASC (33) (*Tabla 1*) En base a esta clasificación se recomienda anticoagular a aquellos varones con una puntuación mayor o igual a uno y a aquellas mujeres con puntuación mayor o igual a dos. No se recomienda anticoagulación en varones sin factores de riesgo o en mujeres con un solo factor de riesgo.

El tratamiento con anticoagulación oral (ACO) puede prevenir la mayoría de los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos a los pacientes con FA y prolongarles la vida (39). Este tratamiento es superior a la ausencia de tratamiento o el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) para pacientes con distintos perfiles de riesgo de ACV (34). El beneficio clínico neto es prácticamente universal, con la excepción de los pacientes con un riesgo muy bajo de ACV, por lo que se debe emplear ACO en la mayoría de los pacientes con FA.

La Warfarina y otros antivitaminas K (AVK) fueron los primeros anticoagulantes empleados en pacientes con FA. Los AVK se han utilizado ampliamente en todo el mundo con buenos resultados (35). El uso de estos fármacos está limitado por el estrecho intervalo terapéutico que requiere una frecuente monitorización y ajuste de la dosis, pero cuando los AVK se administran con un adecuado tiempo en rango terapéutico, son eficaces para la prevención de ACV en pacientes con FA. Actualmente los AVK son el único tratamiento probadamente seguro en pacientes con FA y valvulopatía mitral reumática o prótesis valvular mecánica (36).

Los nuevos anticoagulantes orales no dependientes de vitamina K (NACO) como el inhibidor directo de la trombina (Dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán), son una alternativa adecuada a los AVK para la prevención de ACV en la FA. Su uso en la práctica clínica aumenta rápidamente (37). Todos los NACO tienen un efecto predecible (inicio y fin de la acción) sin necesidad de una monitorización regular de la anticoagulación.

Es fundamental antes de tomar una decisión, en lo relativo al tratamiento antitrombótico, determinar el riesgo hemorrágico del paciente, especialmente de eventos hemorrágicos mayores como la hemorragia intracraneal. Se han desarrollado varias escalas de riesgo de sangrado, fundamentalmente en pacientes tratados con AVK. Entre ellas se incluye la escala HAS-BLED (*tabla 2*). En general, una puntuación de riesgo de sangrado alta no debería ser una contraindicación a los ACO. En su lugar, Se debe identificar los factores de riesgo y corregir los factores que sean tratables.

El cierre percutáneo de la orejuela izquierda debe valorarse en aquellos pacientes con elevado riesgo tromboembólico que presenten contraindicación para la anticoagulación prolongada (38).

## La fibrilación auricular en las Unidades de Cuidados Intensivos

- Epidemiología

Se estima que la incidencia de FA en pacientes en situación crítica varía del 4,5% al 15%. En el postoperatorio de cirugía cardíaca y torácica varía del 10% al 65% y aumenta hasta el 46% en pacientes con shock séptico.

- Factores de riesgo

En el paciente críticamente enfermo, además de los factores de riesgo como la edad avanzada, hipertensión y patologías previas como el infarto de miocardio, la insuficiencia renal crónica, la obesidad, la enfermedad valvular y la diabetes mellitus, cobra especial relevancia el estrés adrenérgico y la concomitancia con ciertas condiciones como la sepsis y el shock séptico, la cardiopatía estructural, el uso de fármacos vasoactivos, la cirugía cardiovascular y torácica, los desórdenes electrolíticos y el balance hídrico positivo. Se ha encontrado que hasta un 73% de los factores de riesgo en este tipo de pacientes eran modificables.

- Morbilidad y mortalidad

La FA de novo está asociada con un aumento de la mortalidad en una variedad de poblaciones de pacientes con UCI como se ha demostrado en varios estudios. La asociación del aumento de la mortalidad en los que desarrollan FA no implica causalidad. Aunque no se puede negar que la FA de novo tiene una mortalidad atribuible, es más probable que ésta sea un marcador de severidad de la enfermedad subyacente (18).

- Manejo

## 1. Factores de riesgo modificables

El primer paso en el manejo de la FA de reciente diagnóstico en pacientes críticos es identificar los factores de riesgo que predispongan a FA. Las alteraciones electrolíticas, la hipoxemia, la sobrecarga de líquidos y la deshidratación deben corregirse. Las condiciones subyacentes deben tratarse puntualmente, incluyendo la revascularización para los pacientes con la evidencia de isquemia, antimicrobianos para los pacientes con sepsis y el tratamiento del hipertiroidismo. La sobreestimulación adrenérgica puede contribuir al desarrollo FA, y la evitación o minimización, siempre que sea posible, puede ayudar en su gestión o resolución.

## 2. Inestabilidad hemodinámica

Los pacientes hemodinámicamente inestables con FA de novo con respuesta ventricular rápida (en general, frecuencia cardíaca mayor a 150 latidos por minuto), se deben evaluar para determinar si la causa de su inestabilidad es la arritmia o la condición subyacente. Si la taquicardia es un mecanismo compensatorio, es improbable que la cardioversión sincronizada proporcione beneficios. Si la inestabilidad hemodinámica es el resultado de la FA, entonces la restauración al ritmo sinusal normal puede ser útil. Los pacientes con inestabilidad hemodinámica potencialmente mortal requieren una cardioversión eléctrica sincronizada según las pautas avanzadas de soporte cardiovascular. La cardioversión en pacientes ambulatorios tiene una tasa de éxito de 90% (19), mientras que los pacientes críticamente enfermos tienen una tasa de conversión mucho más baja (35%). Esta intervención sigue siendo adecuada en la UCI; sin embargo, las tasas de conversión a ritmo sinusal son bajas y el riesgo de recurrencia es elevado. La mayoría de los pacientes a los que se les ha realizado cardioversión volverán a FA dentro de las siguientes 48 h (20). El tratamiento durante o inmediatamente después con un antiarrítmico puede mejorar el éxito de la cardioversión y el mantenimiento del RSN (21).

### 3. Control de la frecuencia vs control del ritmo

Se ha observado que la elección de una estrategia u otra no muestra diferencias en términos de mortalidad por todas las causas, arritmias, muerte cardiovascular, embolia o sangrado grave (22).

Las guías de práctica clínica del 2014 para el manejo de la FA de la AHA/ACC/HRS recomiendan el uso de betabloqueantes o de bloqueantes de canales de calcio para el control de la tasa en pacientes con FA de novo sin preexcitación.

Se ha demostrado que el esmolol, propranolol y metoprolol son efectivos (23-25), están disponibles en formulaciones intravenosas y son titulables para evitar la bradicardia excesiva y la hipotensión. Los antagonistas de los canales de calcio como verapamilo o diltiazem, son alternativas para los pacientes con contraindicaciones para el uso de betabloqueantes.

La digoxina no debe considerarse como opción de primera línea para el control de la frecuencia cardíaca debido a su lento inicio de la acción. Su mecanismo de acción es reducir la conducción a través del nódulo auriculoventricular y por estimulación vagal, disminuyendo su utilidad en épocas de estrés adrenérgico. Se puede combinar de forma segura con betabloqueantes o bloqueadores de los canales de calcio (26-27). Se debe tener cuidado en pacientes con función renal alterada debido a que la administración continuada puede causar su acumulación.

La amiodarona tiene un inicio más lento que los betabloqueantes o el diltiazem (28); sin embargo, ha demostrado ser útil para reducir con éxito la tasa ventricular y mejorar la presión arterial en pacientes críticamente enfermos con FA refractaria a otros tratamientos (29). La amiodarona es segura para los pacientes con cardiopatía estructural y tiene menos efectos inotrópicos negativos que los betabloqueantes y los bloqueadores de canales de calcio (30).

El control de la frecuencia cardíaca puede ser la mejor opción para los pacientes críticamente enfermos ya que muchos revertirán espontáneamente a RSN cuando su enfermedad aguda se resuelva.

En cuanto al empleo de la cardioversión eléctrica para el control del ritmo, es una técnica segura y sus efectos son inmediatos. Esta técnica se reservará para pacientes inestables hemodinámicamente que precisen de manera urgente cardioversión eléctrica

(CVE) para recuperar el ritmo sinusal. Las complicaciones son escasas y suelen estar relacionadas con la sedación, los dolores musculares, las quemaduras y la irritación de los electrodos. Como se mencionó anteriormente, las tasas de éxito de la cardioversión eléctrica son deficientes en comparación con la población ambulatoria; por lo tanto, la adición de un antiarrítmico puede ser requerida para la conversión y el mantenimiento exitosos del ritmo sinusal.

#### 4. Riesgo de ACV y anticoagulación.

En el ámbito de las Unidades de Cuidados Intensivos, las escalas CHAD2DS2-VASC y HAS-BLED no han sido validadas. Existe únicamente un estudio observacional retrospectivo de anticoagulación de la FA en UCI, el cual no mostró diferencias en términos de supervivencia, pero sí se observó un incremento de sangrados menores en los pacientes que se anticoagulaban (39).

En los pacientes que presentan FA persistente o paroxística de duración mayor a 48 horas, se debe iniciar tratamiento anticoagulante. En estos casos, deberán cumplir una duración de 3 semanas de anticoagulación antes de realizarse la cardioversión a ritmo sinusal, seguido de 4 semanas más de tratamiento anticoagulante. Alternativamente, se puede realizar un ecocardiograma transesofágico para descartar trombos en aurícula izquierda antes de realizar la cardioversión, seguido de 4 semanas de anticoagulación. En pacientes con FA de duración menor a 48 horas que se encuentren en bajo riesgo de eventos tromboembólicos pueden ser cardiovertidos de manera segura sin haberse anticoagulado previamente (40). En los pacientes que exista riesgo elevado de eventos tromboembólicos, se deberá anticoagular antes de la cardioversión. El riesgo más elevado de tromboembolismo es a las 72 horas tras la cardioversión y la mayoría de eventos ocurren en los siguientes 10 días (41). Los pacientes dados de alta de UCI con FA requieren anticoagulación a largo plazo.

La anticoagulación en la UCI es un reto debido a la potencial necesidad de procedimientos o cirugías urgentes, daño traumático y riesgo de coagulopatía. La heparina no fraccionada (HNF) es el tratamiento de elección para los pacientes de UCI dada su corta vida media y su reversibilidad con protamina. La Warfarina/acenocumarol se puede considerar en pacientes estables con tracto gastrointestinal intacto y que no vayan a requerir más procedimientos. Los NACO no han sido estudiados en los

pacientes de UCI, pero la falta de reversibilidad de los mismos, limita su uso en este ámbito.

Tabla 1. ESCALA DE RIESGO TROMBÓTICO CHAD2DS2-VASC

<b>FACTORES DE RIESGO MAYORES</b>	
Ictus previo, AIT o embolia sistémica	2
Edad > 75 años	2
<b>FACTORES DE RIESGO NO MAYORES</b>	
ICC, FEVI < 40%	1
HTA	1
DM	1
Sexo femenino	1
Edad 65-74 años	1
Enfermedad vascular	1

Tabla 2. ESCALA DE RIESGO DE HEMORRAGIA MAYOR HAS-BLED

HIPERTENSIÓN (sistólica > 160 mmHg)	1
<b>FUNCIÓN ANORMAL</b>	
- RENAL: Diálisis, trasplante, Cr > 2.26 mg/dL, o 200 >μmol/L	1
- HEPÁTICA: Cirrosis o Bilirrubina >2x del valor normal o AST/ALT/AP >3x del valor normal	1
ACV: historia previa de ACV	1
HEMORRAGIA: hemorragia previa importante o predisposición a hemorragia	1
INR LÁBIL	1
EDAD > 65 AÑOS	
- HISTORIA PREVIA DE USO DE FÁRMACOS O ALCOHOL	1
- USO DE MEDICACIÓN QUE PREDISPONEN A HEMORRAGIAS: (ANTIPLAQUETARIOS, AINES)	1

# OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son los siguientes:

1. Describir las características sociodemográficas de la muestra.
2. Describir la frecuencia del evento en dicha muestra y los factores de riesgo presentes.
3. Describir la morbilidad derivada del evento.
4. Describir la adecuación del tratamiento.
5. Conocer la mortalidad durante el ingreso y a los tres meses de seguimiento

# MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño.

Se ha llevado a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Lozano Blesa desde enero de 2018 a septiembre de 2018 con seguimiento a los tres meses del alta de UCI.

- Cronograma.

<b>FASE</b>	<b>Nov 18</b>	<b>Dic 18</b>	<b>Ene 19</b>	<b>Feb 19</b>	<b>Mar 19</b>	<b>Abr 19</b>	<b>May 19</b>	<b>Jun 19</b>	<b>Jul 19</b>
<b>Revisión bibliográfica</b>									
<b>Planteamiento y diseño del estudio</b>									
<b>Obtención de los casos</b>									
<b>Recogida de variables</b>									
<b>Procesamiento y análisis</b>									
<b>Redacción y elaboración del trabajo</b>									
<b>Depósito TFM</b>									
<b>Presentación TFM</b>									

- Criterios de inclusión.

- Estar ingresado en la UCI del Hospital Clínico Lozano Blesa en el periodo descrito.
- Edad igual o superior a 18 años.
- Presentar uno o más episodios de FA durante su estancia en UCI.
- No presentar antecedentes de FA.

- Criterios de exclusión.

- a) Fibrilación auricular paroxística o crónica diagnosticada.
- b) Ingresa fuera del período anteriormente descrito.

- Variables analizadas.

- Edad.
- Sexo: Hombre/mujer.
- APACHE.
- HTA: Si/no.
- Diabetes Mellitus: si/no.
- Obesidad: si/no.
- Enfermedad coronaria: si/no.
- Enfermedad tiroidea: si/no.
- Patología neurológica previa: si/no.
- Motivo ingreso en UCI: coronario/séptico/respiratorio/otros.
- Fecha ingreso en UCI.
- Fecha alta de UCI.
- Estancia en UCI.
- Día inicio fibrilación auricular.
- Tratamiento administrado: Amiodarona/cardioversión eléctrica/Digoxina/Diltiazem/beta-bloqueante/ninguno.
- Revierte a ritmo sinusal: si/no.
- Recae a fibrilación auricular: si/no.
- CHA2DS2-VASc.
- HASBLED.
- Estado al alta de UCI: vivo/fallecido.
- Anticoagulación al alta de UCI: si/no.
- Anticoagulación a los 3 meses del alta de UCI si/no.
- Estado a los 3 meses del alta de UCI vivo/fallecido.
- Causa fallecimiento a los 3 meses del alta de UCI sepsis/coronario/respiratorio/otros.

- Recogida y análisis de los datos.

Los datos se han obtenido mediante la revisión de historias clínicas a través del programa informático ICIP. Los datos obtenidos han sido registrados la base de datos creada para tal fin a partir del programa SPSS versión 19.

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo de la muestra, utilizando para los datos cuantitativos medidas de tendencia central y de dispersión, y para los datos cualitativos medidas de distribución de frecuencias.

Las prevalencias se especifican por el total de la muestra. Todas las estimaciones van acompañadas del intervalo de confianza del 95%.

Para el análisis de los factores de riesgo asociados se ha empleado la prueba de Chi cuadrado para los datos cualitativos y la prueba de T-Student y no paramétricas para los datos cuantitativos según la prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov. Se ha usado el programa estadístico SPPSS, versión 19.

- Aspectos éticos.

Se ha solicitado la autorización de la dirección médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa para el uso de las historias clínicas de los pacientes (aprobada).

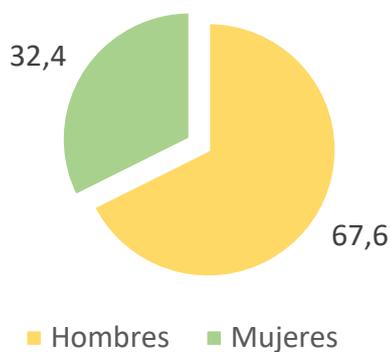
Se ha solicitado la autorización del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) (dictamen favorable).

La directora garantiza la confidencialidad de la información, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

Los sujetos han sido registrados con datos impersonales y la recogida de datos ha sido realizada por personal sujeto al secreto profesional.

# RESULTADOS

Hemos registrado un total de 71 pacientes, entre los que se encuentran 48 hombres (67,6%) y 23 mujeres (32,4%) que suponen el 0,06% de los ingresos totales en 9 meses (*figura 1*).

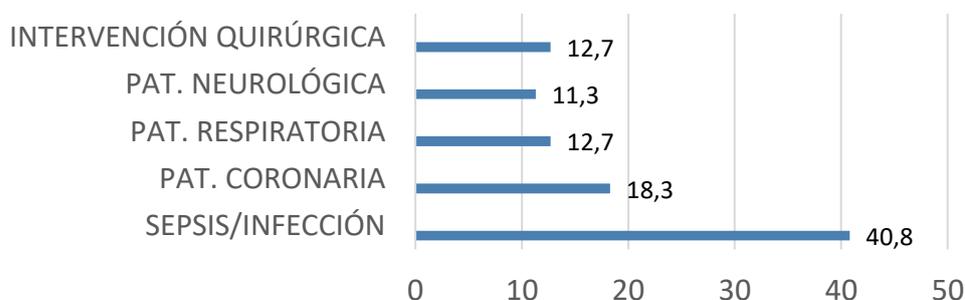


*Figura 1. Discriminación por sexo.*

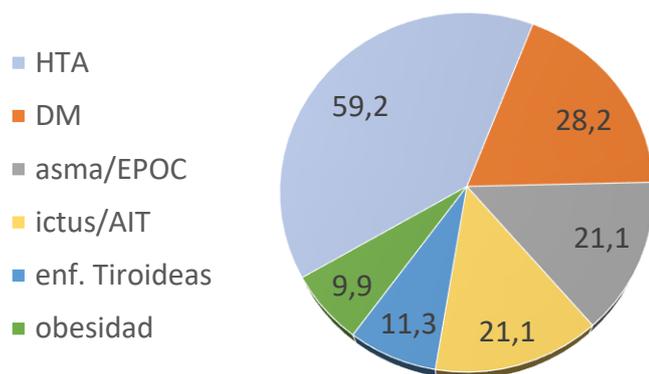
La edad media ha sido de 74 años (DE 8,9), puntuación APACHE 18,11 (DE 7) con una estancia media de 17,46 días (mediana 10).

El 40,8% de los pacientes ingresaron en UCI por cuadro séptico siendo la mayoría varones de forma significativa ( $p$  0,020). El 18,3% ingresaron por patología coronaria, 12,7% por patología respiratoria, 12,7% fueron pacientes postoperados, y un 11,3% ingresaron por patología neurológica (*figura 2*).

*Figura 2. Motivos de ingreso en UCI*



Los antecedentes clínicos más relevantes fueron: hipertensión arterial (59,2%) con 42 casos, diabetes mellitus (28,2%), enfermedades respiratorias como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (21,1%), las enfermedades neurológicas previas como *ictus* o accidente isquémico transitorio (AIT) (21,1%), enfermedades tiroideas (11,3%) y, por último, patología cardíaca previa (8,5%) con 6 casos. El 9,9% eran obesos (*figura 3*).



*Figura 3.* Antecedentes clínicos más relevantes.

El inicio de la FA fue a los 4,56 días del ingreso de media (Mediana 3), siendo más precoz en los pacientes de mayor edad (p 0,014), con APACHE más alto (p 0,041) y con patología tiroidea (p 0,021).

El 43,7% de ellos estaban en tratamiento con drogas vasoactivas y el 46,5% estaban intubados y conectados a ventilación mecánica invasiva en el momento de inicio de la FA. El 32,3% presentaban alteraciones iónicas (*figura 4*), siendo la hipopotasemia la más común (19,7%), seguido de hiperpotasemia (8,5%) y la hipomagnesemia en el 4,2% (*figura 5*). Este subgrupo presentó más complicaciones derivadas de la arritmia, entre ellas inestabilidad hemodinámica (21,1%) y edema agudo de pulmón (2,8%) (p 0,05).

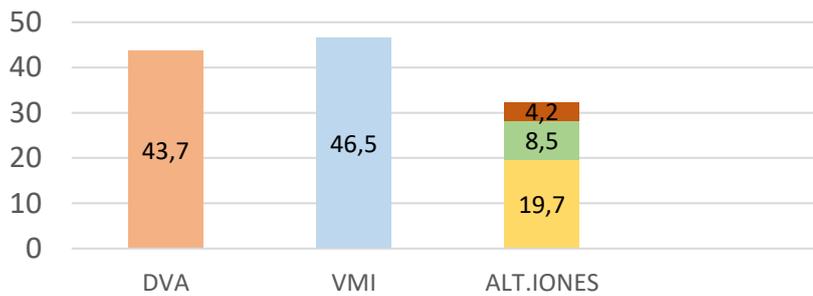


Figura 4. Situación en el momento de desarrollar la FA.



Figura 5. Alteraciones iónicas en el momento de desarrollar la FA.

En el 87,3% de los pacientes se trató la arritmia. El 12,7% restante no recibió tratamiento al revertir espontáneamente la arritmia o no provocar inestabilidad hemodinámica.

El fármaco más empleado fue amiodarona IV (85,9%). 8,5% se cardiovertieron eléctricamente siendo éstos los que presentaron mayores tasas de recaída (p 0,026). En el 5,6% y en el 7% se asoció además digoxina y diltiazem IV respectivamente. 4,2% recibieron tratamiento beta bloqueante (figura 6). El tratamiento resultó efectivo en el 83,1% especialmente en aquellos a los que se añadió diltiazem (p 0,008). El 16,9% permanecieron en FA (figura 7). Como efecto secundario al tratamiento el 8,1% presentaron bradicardia.

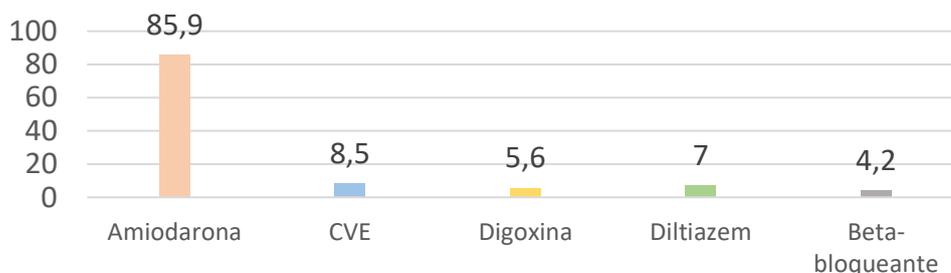


Figura 6. Tratamiento empleado.

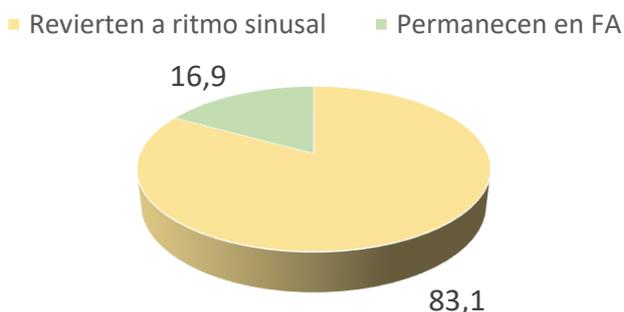


Figura 7. Efectividad del tratamiento.

El 50,8% de ellos recayeron posteriormente en FA, siendo más frecuente las recaídas en mujeres (p 0,014), en los pacientes de mayor edad (p 0,028) y aquellos con mayor estancia en UCI (p 0,042).

El 38% de los pacientes de nuestra muestra fallecieron en UCI, especialmente aquellos con una puntuación en la escala APACHE más alta (p 0,080), con antecedentes cardiológicos (p 0,017), ventilación mecánica (p 0,080) y con estancia más larga en UCI (p 0,001).

Al alta de la UCI se calcularon las escalas CHA2DS2-VASc y HASBLED en pacientes con ACxFA permanente. Se anticoagularon 20,5%, de forma significativa los pacientes con antecedentes cardiológicos (p 0,046) y aquellos que ingresan por cuadro séptico (p 0,034) (figura 8). A los 3 meses estaban anticoagulados el 25% (figura 9).

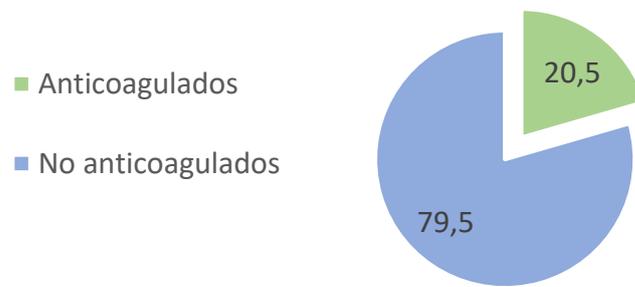


Figura 8. Anticoagulación al alta de UCI.

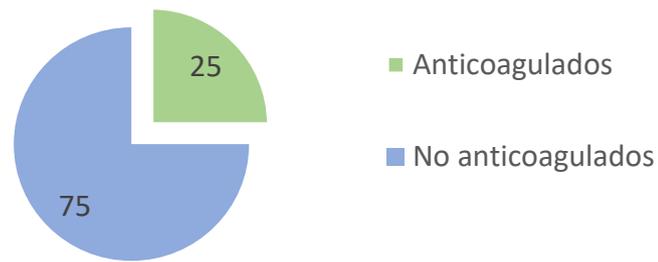


Figura 9. Anticoagulación a los 3 meses

El 7,7% presentó clínica de patología vascular periférica tras el alta hospitalaria y 5,1% presentaron patología neurológica como AIT/ACV. El 17,1% habían fallecido a los 3 meses siendo la causa más frecuente de fallecimiento la sepsis (57,1%).

# DISCUSIÓN

Existe una escasez de evidencia de alta calidad que guíe las intervenciones a los pacientes que presentan fibrilación auricular durante la enfermedad crítica y la mayoría de las conductas son tomadas de estudios observacionales y del manejo de la fibrilación auricular aguda en el paciente ambulatorio. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, esta entidad muestra factores desencadenantes, morbilidad, mortalidad y desenlaces que son diferentes, y merece un enfoque distinto de otros escenarios.

Con la finalidad de realizar una búsqueda bibliográfica rigurosa y actualizada que permitiera recoger el conocimiento científico sobre el tema hasta la fecha, se han usado bases de datos internacionales como Pubmed, que mediante su thesaurus (MeSH) y filtrado por fechas, nos ha ofrecido los artículos citados en el apartado de bibliografía y que han supuesto el punto de partida para la realización de este trabajo.

Los pacientes que desarrollan FA durante su estancia en la UCI del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa representan un porcentaje bajo respecto del total de ingresos (0,06% en 9 meses) pero el porcentaje no desdeñable de eventos adversos como son el ACV, la insuficiencia cardíaca (IC), muerte súbita y morbilidad cardiovascular que conlleva la fibrilación auricular per se, hacen de esta arritmia un evento importante que merece ser estudiado de manera detallada.

Por ello con este estudio, he intentado plasmar la realidad de dicho evento en una UCI de un hospital de tercer nivel, basándome tanto en las características de los pacientes con FA de novo, obteniendo de la forma más precisa posible las variables asociadas a dicho evento, como en la descripción del manejo y el pronóstico de los pacientes a corto y medio plazo.

- Fortalezas y limitaciones del estudio.

## **FORTALEZAS**

- Se trata de un tema con limitados estudios al respecto y con una importante falta de evidencia de alta calidad para guiar el manejo de los pacientes por lo que su estudio puede mejorar el conocimiento de este evento en las Unidades de Cuidados Intensivos.

- Conocer el perfil de estos pacientes puede ser útil de cara a prevención primaria.

- Los pacientes han sido registrados de manera pormenorizada al encontrarse todos ellos con monitorización electrocardiográfica continua, llevándose a cabo de esta manera un registro asequible y veraz.

## **LIMITACIONES**

- La muestra a estudio representa sólo a la población de los pacientes críticos atendidos en un único centro, el Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza. Por lo que las conclusiones obtenidas, en sentido estricto, podrían no ser extrapolables a otros Servicios de Medicina Intensiva (SMI) diferentes. Aun así, parece lógico pensar que sí podrían serlo en una gran parte, ya que los resultados son similares a los obtenidos en otros registros.

- El tamaño de la muestra fue reducido, pues el periodo de estudio no es largo. No obstante, este punto podría corregirse ampliando el intervalo de tiempo recogido, para aumentar el tamaño de la muestra.

- Se trata de una UCI sin Servicio de Cirugía Cardíaca, por lo tanto, sin pacientes postoperados cardíacos, un grupo de pacientes más vulnerables que el resto de pacientes críticos para desarrollar FA de novo.

- Interpretación y comparación de resultados.

Durante el período a estudio (del 1 de enero de 2018 hasta el 30 de septiembre de 2018) ingresaron en UCI 1183 pacientes, de los cuales 71 desarrollaron FA de novo (0,06%) que se incluyeron en el estudio de forma retrospectiva. Dichos resultados son inferiores a los registrados en diversos estudios nacionales e internacionales, que sitúan la incidencia de la arritmia entre un 5% y un 46%. Parte importante de esta diferencia

radica probablemente en la falta de inclusión de pacientes postoperados cardíacos, donde el riesgo de FA puede elevarse hasta un 50% (43).

La incidencia y prevalencia de la FA son más bajas en las mujeres, al igual que en nuestra muestra, en la que el porcentaje de mujeres que desarrollan FA de novo es del 32,4% frente al 67,6% de los hombres.

La edad media de los pacientes fue 74 años, más frecuente entre aquellos con diagnóstico previo de HTA, DM y enfermedades respiratorias como asma o EPOC. Di Marco estudió una serie de 4060 pacientes con edad media de 69.7 años, HTA asociada en 71% y evidencias clínicas de enfermedad coronaria e ICC, en el 39% y 23% de los casos (44). Prystowky E. reportó un estudio de 404 pacientes con FA con edad media de 65.2 años (45); Naccarelli G, encontró una edad media de 63.5 años y afirmó que FA estaba inducida o perpetuada por afecciones clínicas que determinaban el pronóstico, entre ellas Diabetes Mellitus tipo 2, HTA, SCA y dislipidemias. Vemos por tanto, que nuestros pacientes presentan antecedentes clínicos similares a las series publicadas, pero presentan una edad media de inicio de la arritmia más tardío.

El estrés adrenérgico, la sepsis o el shock séptico, la cardiopatía estructural y el uso de fármacos vasoactivos constituyen los factores de riesgo más importantes en el paciente crítico para desarrollar una FA de novo. En nuestra muestra el 40,8% de los pacientes ingresaron en UCI por cuadro séptico, seguido de un 18,3% que ingresaron por patología coronaria. El 43,7% de los pacientes estaban en tratamiento con drogas vasoactivas en el momento de aparición de la arritmia (12).

El 11,3% de los pacientes que desarrollaron FA presentaban antecedentes médicos de enfermedad tiroidea, en especial, hipertiroidismo. Es ampliamente conocida la relación entre esta afección y el desarrollo de FA. El estudio llevado a cabo por el Doctor Gunnar Hilmar Gislason puso de manifiesto, en una muestra basada en la población de pacientes de atención primaria que fueron sometidos a análisis de sangre de la función tiroidea, que existía una relación dependiente del nivel TSH entre el grado de disfunción tiroidea y el riesgo de fibrilación auricular de nueva aparición. Sus resultados mostraron que incluso el hipertiroidismo subclínico discreto se asoció con un mayor riesgo de fibrilación auricular. Estos resultados apoyan la detección a largo plazo de la fibrilación auricular en pacientes con enfermedad tiroidea (49).

En cuanto al tratamiento de la FA, en la gran mayoría de pacientes se optó por la estrategia de control de ritmo (87,3%), empleando Amiodarona IV como fármaco antiarrítmico. En la literatura, no se especifica un agente farmacológico ideal para el tratamiento de la FA de reciente inicio en UCI, aunque si es cierto que la Amiodarona es la droga más efectiva para preservar el RS, donde se ha demostrado un índice de recurrencia menor y al carecer de efecto deletéreo sobre la contractilidad miocárdica, se sitúa en franca ventaja con respecto a otras drogas a la hora de tratar pacientes con ICC o cardiopatía isquémica.

Encontramos, además, que el control de la frecuencia puede ser una buena opción en los enfermos críticamente enfermos dado que, muchos de ellos, pueden revertir de manera espontánea a ritmo sinusal tras la resolución de su patología aguda.

El empleo de la CVE es una técnica muy eficaz en el paciente ambulatorio, sin embargo, La FA es una arritmia con elevadas tasas de recurrencia especialmente en aquellos pacientes en los que no se asocia un antiarrítmico (el 66-75% de los pacientes no tratados con antiarrítmicos recurren al año) (46). Los únicos factores predictivos independientes del éxito de la CVE son el tamaño auricular izquierdo y la edad del paciente, lo que tiene implicaciones prácticas evidentes. En el paciente crítico las tasas de éxito son deficientes. En nuestra muestra se cardiovirtieron eléctricamente el 8,5% de los pacientes con FA, siendo éstos los que presentaron mayores tasas de recaída.

Se ha observado que la adición de un antiarrítmico, en especial, la amiodarona, puede mejorar estos resultados como muestra el estudio realizado por Chun y Gold, que publicaron unos magníficos resultados, con cifras de recurrencia en torno al 20% en pacientes con FA crónica tratada con amiodarona y sometidos a CVE (47-48).

La FA de novo está asociada con un incremento de la mortalidad en los pacientes de UCI. El 38% de nuestra muestra fallecieron en UCI, especialmente aquellos que presentaban una puntuación en la escala APACHE más alta, antecedentes cardiológicos, ventilación mecánica y una estancia más larga en UCI.

Por último, como se ha comentado anteriormente, las escalas CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y HAS-BLED no han sido validadas en pacientes de UCI. No obstante, por lo general en nuestra muestra, se aplicaron ambas escalas para decidir iniciar o no tratamiento anticoagulante, valorando de esta forma tanto el riesgo trombótico como el riesgo de hemorragia mayor. La decisión, por tanto, radica en la presencia de

antecedentes como ictus, AIT, embolia sistémica o hemorragia importante previa, la edad y el sexo de los pacientes, el tratamiento con fármacos que predisponen a hemorragia, la ICC, la FEVI, la función renal, y antecedentes clínicos como HTA o DM. En nuestra muestra, el 20,5% de los pacientes se fue de alta de UCI con tratamiento anticoagulante, y a los 3 meses el 25% permanecía anticoagulado.

# CONCLUSIONES

1. La fibrilación auricular de novo es una arritmia común en las Unidades de Cuidados intensivos, especialmente en los varones que ingresan por cuadro séptico.
2. Su inicio se produce más precozmente en los pacientes de mayor edad, con APACHE más alto y en los que presentan patología tiroidea.
3. Los pacientes con arritmia y alteraciones iónicas presentaron más complicaciones como inestabilidad hemodinámica y edema agudo de pulmón.
4. Se trata por lo general de una arritmia transitoria, siendo el tratamiento más utilizado la Amiodarona, obteniendo mejores resultados cuando se asoció Diltiazem.
5. Más de la mitad recaen en FA siendo más frecuente la recaída en mujeres de mayor edad, pacientes con estancias más prolongadas y en aquellos tratados con cardioversión eléctrica.
6. La mortalidad está incrementada en los pacientes con antecedentes cardiológicos y mayor estancia en UCI.
7. Casi un cuarto de los pacientes se anticoagularon al alta, especialmente los sépticos con antecedentes cardiológicos.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129:837–47.
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6:213–20.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946–52.
4. Yoshida T. Epidemiology, prevention and treatment of new-onset atrial fibrillation in critically ill: asystematic review. *J intensive Care*. 2015; 3:19.
5. Sumeet S. Chugh, Rasmus Havmoeller, Kumar Narayanan, David Singh, Michiel Rienstra Emelia J. Benjamin, Richard F. Gillum, Young-Hoon Kim, John H. McAnultyJr, Zhi-Jie Zheng, Mohammad H. Forouzanfar, Mohsen Naghavi, George A. Mensah, Majid Ezzati, Christopher J.L. Murray. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2013; 129:837–847.
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *DE.JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370-5.
7. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial

- fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837–47.
8. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, Narkiewicz K, Parati G, Redon J, Schmieder R, Tsioufis C, Mancia G. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group ‘Hypertension Arrhythmias and Thrombosis’ of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:239–52.
  9. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:917–21.
  10. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:760–73.
  11. Dankner R, Shahar A, Novikov I, Agmon U, Ziv A, Hod H. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. *Cardiology*. 2009;112:270–8.
  12. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;87:121–8.

13. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation*. 1996;94:1613–21
14. Torp-Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN, Dickinson G, Beatch GN. Vernakalant: conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;166:147–51.
15. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:255–62.
16. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martin A, Ponikowski P, Rosenqvist M, Sanders P, Scanavacca M, Bash LD, Chazelle F, Bernhardt A, Gitt AK, Lip GY, Le Heuzey JY. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol*. 2014;172:588–94.
17. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart*. 2015;101:1526–30.
18. Chen AY, Sokol SS, Kress JP, et al. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of mortality in medical intensive care unit patients. *Ann Pharmacother* 2015;49:523-7.

19. Joglar JA, Kowal RC. Electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:101-11.
20. Mayr A, Ritsch N, Knotzer H, et al. Effectiveness of direct-current cardioversion for treatment of supraventricular tachyarrhythmias, in particular atrial fibrillation, in surgical intensive care patients. *Crit Care Med* 2003;31:401-5.
21. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849-54.
22. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, et al. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. *Int J Cardiol* 2006;110:27-32.
23. Abrams J, Allen J, Allin D, et al. Efficacy and safety of esmolol vs propranolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias: A multicenter double-blind clinical trial. *Am Heart J* 1985;110:913-22.
24. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;63:925-9.
25. Demircan C, Cikrikler HI, Engindeniz Z, et al. Comparison of the effectiveness of intravenous diltiazem and metoprolol in the management of rapid ventricular rate in atrial fibrillation. *Emerg Med J* 2005;22:411-4.

26. Koh KK, Kwon KS, Park HB, et al. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;75:88-90.
  
27. Kochiadakis GE, Kanoupakis EM, Kalebubas MD, et al. Sotalol vs metoprolol for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation who have undergone digitalization: A single-blinded crossover study. *Europace* 2001;3:73-9.
  
28. Siu CW, Lau CP, Lee WL, et al. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med* 2009;37:2174-9.
  
29. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, et al. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:594-8.
  
30. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001;29:1149-53.
  
31. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.

32. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijs HJ, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J*. 2014;35: 3365–76.
  
33. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, Gillis AM, SamuelWann L, Camm AJ. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J*. 2013;34:1471–4.
  
34. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;147:590–2.
  
35. Raunso J, Selmer C, Olesen JB, Charlot MG, Olsen AM, Bretler DM, Nielsen JD, Dominguez H, Gadsboll N, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33: 1886–92.
  
36. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y,

- Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van deWerf F, RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206–14.
37. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Europace*. 2015;17:187–93.
38. Budera P, Straka Z, Osmancik P, Vanek T, Jelinek S, Hlavicka J, Fojt R, Cervinka P, Hulman M, Smid M, Maly M, Widimsky P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J*. 2012;33:2644–52.
39. Darwish OS, Strube S, Nguyen HM, et al. Challenges of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with severe sepsis. *Ann Pharmacother* 2013;47:1266-71.
40. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
41. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: The Fincv (Finnish Cardioversion) study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1187-92.

42. Cosin-Sales J, Olalla J. Tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular. Antiarrítmicos y anticoagulantes orales. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016;16(A):33-9.
43. Echahidi N, Pibarot P, Ohara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 793-801.
44. Di Marco; Jung F. Treatment strategies for Atrial Fibrillation. *Am J Med* 1998; 104: 272-286.
45. Prystowsky EN y col. Management of patients with Atrial Fibrillation. A statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology. American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 1262-1277.
46. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilts WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991; 68: 41-46.
47. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nadermanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995; 76: 47-50.
48. Gold RL, Haffajee CI, Charos G, Sloan K, Bajer S, Alpert JS. Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1986; 57: 124-127.
49. Christian Selmer, Jonas Bjerring Olesen, Morten Lock Hansen, Jesper Lindhardsen, Anne-Marie Schjerning Olsen, Jesper Clausager Madsen, Jens Faber, Peter Riis Hansen, Ole Dyg Pedersen, Christian Torp-Pedersen, Gunnar Hilmar Gislason. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345-789.

