



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACTULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA ANTICOAGULACION ORAL EN
PACIENTES OCTOGENARIOS CON FIBRILACION AURICULAR CRONICA
NO VALVULAR**

TESIS DOCTORAL

M^a Cristina López Ibáñez

CÓRDOBA 2012

TITULO: *EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL EN
PACIENTES OCTOGENARIOS CON FIBRILACION AURICULAR
CRONICA NO VALVULAR*

AUTOR: *CRISTINA LÓPEZ IBÁÑEZ*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba.
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA ANTICOAGULACION ORAL EN
PACIENTES OCTOGENARIOS CON FIBRILACION AURICULAR CRONICA
NO VALVULAR**

TESIS DOCTORAL presentada por M^a Cristina López Ibáñez, licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al grado de doctor por la Universidad de Córdoba.

DIRECTORES: Dr. Martín Ruiz Ortiz y Dr. José Suárez de Lezo Cruz-Conde.

CÓRDOBA 2012



TÍTULO DE LA TESIS: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA ANTICOAGULACION ORAL EN PACIENTES OCTOGENARIOS CON FIBRILACION AURICULAR CRONICA NO VALVULAR.

DOCTORANDO/A: M^a Cristina López Ibáñez

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(Se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El trabajo titulado “Efectividad y seguridad de la anticoagulación oral en pacientes octogenarios con fibrilación auricular crónica no valvular” ha sido realizado de manera satisfactoria por Dña. M^a Cristina López Ibáñez bajo mi dirección en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, en el periodo correspondiente a los años 2010-2012.

Se trata de un estudio en el que se comparan los efectos que la anticoagulación oral con acenocumarol tiene sobre la incidencia de eventos cardioembólicos y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular y edad muy avanzada. Consideramos que dicho trabajo es de gran relevancia debido a la escasa información existente sobre el beneficio del tratamiento anticoagulante oral clásico en este subgrupo de pacientes. De esta manera los resultados obtenidos aportan evidencias sobre el beneficio del dicho tratamiento, estableciendo bases científicas para su uso frente a argumentos prejuiciosos que determinan una infrautilización del mismo en pacientes octogenarios con fibrilación auricular. Durante su desarrollo, la doctoranda ha adquirido los conocimientos y habilidades necesarios para alcanzar los objetivos marcados al inicio del proyecto, sin incidencias en los plazos fijados.

En este tiempo, parte de los resultados preliminares han sido presentados públicamente en congresos nacionales e internacionales de la especialidad. Destacar además que este trabajo ha conseguido un nivel científico de suficiente relevancia como para derivar en la publicación de artículos científicos en revistas científicas indexadas con los siguientes criterios bibliométricos de calidad:

- Outcomes and Safety of Antithrombotic Treatment in Patients Aged 80 Years or Older With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, López Ibáñez C, Anguita M, Castillo JC, Arizón JM, de Lezo JS. Am J Cardiol. 2011 May 15; 107(10):1489-93. Factor de impacto: 3,368.
- Efectividad de la anticoagulación oral en la fibrilación auricular no valvular según el score CHA₂DS₂-VASC en pacientes con riesgo embólico bajo-intermedio. Martín Ruiz-Ortiz, Elías Romo, Dolores Mesa, Mónica Delgado, Cristina López-Ibáñez y José Suárez de Lezo. Rev Esp Cardiol. 2012; 65 (4): 382-3. Factor de impacto: 2,530.

A nuestro juicio reúne los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al grado de Doctor.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 23 de Noviembre de 2012

Fdo.: DR. MARTÍN RUIZ ORTIZ

F.E.A CARDIOLOGIA

Fdo.: DR. JOSE SUÁREZ DE LEZO CRUZ-CONDE

CATEDRATICO DE CARDIOLOGIA

Agradecimientos

Desde estas líneas quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que durante estos años de trabajo han estado a mi lado, amigos, familia y compañeros, y que de una u otra forma han contribuido a realizar esta tesis.

En primer lugar, agradecer al Dr. Martín Ruiz Ortiz el haberme embarcado en este proyecto y acompañado hasta el final; por su motivación y dedicación constantes.

Al Dr. José Suárez de Lezo por ser un referente de trabajo, constancia y tenacidad.

A los adjuntos del Servicio de Medicina Interna del Hospital Reina Sofía de Córdoba; gracias por haberme ayudado a dar mis primeros pasos como internista siempre con un fin común, la mejor atención médica y humana a los enfermos y a su entorno.

A los que fueron mis residentes mayores, por servirme de ejemplo cada día y ayudarme a no desfallecer. A los residentes pequeños, que me hicieron hacerme mayor y crecer en este largo camino.

A mi familia, en especial a mis padres y hermanas, por ser el pilar fundamental de todo lo que soy y por su apoyo incondicional.

A Antonio, gracias por tu infinita paciencia, por creer en mí y por tu inagotable apoyo en los malos momentos.

Por último, dar las gracias a mis amigos y compañeros de trabajo, que de un modo u otro, han respaldado este esfuerzo.

A todos, una vez más gracias.

Índice

I. Introducción.....	pág. 6
1. Epidemiología de la fibrilación auricular.....	pág. 7
1.1. Episodios cardiovasculares relacionados con la fibrilación auricular.....	pág. 9
1.2. Enfermedades cardiovasculares y otras asociadas a la fibrilación auricular.....	pág. 11
2. Mecanismos, tipos y manejo de la fibrilación auricular.....	pág. 22
2.1. Factores auriculares.....	pág. 22
2.2. Mecanismos electrofisiológicos.....	pág. 24
2.3. Conducción auriculoventricular.....	pág. 26
2.4. Cambios hemodinámicos.....	pág. 28
2.5. Tromboembolia.....	pág. 29
2.6. Tipos de fibrilación auricular.....	pág. 37
2.7. Manejo.....	pág. 40
2.7.1 Evaluación diagnóstica.....	pág. 40
2.7.2 Estrategias de tratamiento.....	pág. 43
2.7.2.1 Control de la frecuencia ventricular.....	pág. 44
2.7.2.2 Control del ritmo.....	pág. 46

3. Tratamiento antitrombótico.....	pág. 50
3.1. Estratificación de riesgo de accidentes cerebrovasculares y tromboembolia.....	pág. 54
3.2. Tratamiento antitrombótico.....	pág. 60
3.2.1. Tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K frente a control.....	pág. 61
3.2.2. Tratamiento antiplaquetario frente a control.....	pág. 65
3.2.3 Tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K frente a tratamiento antiplaquetario.....	pág. 68
3.2.4 Otros regímenes farmacológicos antitrombóticos.....	pág. 72
3.2.5. Nuevos fármacos anticoagulantes.....	pág. 74
3.3. Recomendaciones actuales para el tratamiento antitrombótico.....	pág. 79
3.4. Riesgo de sangrado.....	pág. 83
3.5. Razón normalizada internacional óptima.....	pág. 86
4. Tratamiento antitrombótico en pacientes octogenarios con fibrilación auricular.....	pág. 88
II. Objetivos.....	pág. 93
III. Material y métodos.....	pág. 95
1. Criterios de inclusión.....	pág. 95

2. Protocolo de estudio.....	pág. 95
3. Protocolo de profilaxis tromboembólica.....	pág. 97
4. Control de la anticoagulación.....	pág. 99
5. Seguimiento.....	pág. 100
6. Análisis estadístico.....	pág. 101
IV. Resultados.....	pág. 103
1. Características generales de la población.....	pág. 103
2. Factores de riesgo cardioembólicos y contraindicaciones para la anticoagulación	pág. 103
3. Características generales por grupos de tratamiento.....	pág. 106
4. Seguimiento.....	pág. 107
V. Discusión.....	pág. 114
VI. Conclusiones.....	pág. 122
VII. Bibliografía.....	pág. 124

I. Introducción

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA ANTICOAGULACION ORAL EN PACIENTES OCTOGENARIOS CON FIBRILACION AURICULAR CRONICA NO VALVULAR

I. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más común encontrada en la práctica clínica, ocasionando aproximadamente un tercio de todas las hospitalizaciones por alteraciones del ritmo cardíaco. Tiene lugar en un 1-2% de la población general y aumenta su prevalencia al doble con cada década de edad, siendo cada vez más prevalente en la población. La FA se asocia frecuentemente con cardiopatía estructural, aunque en un porcentaje elevado (30%) de los pacientes con FA no tienen cardiopatías detectables^{1,2}.

Se calcula que alrededor de 6 millones de personas en la Unión Europea y 2,3 millones en Norteamérica tienen FA paroxística o persistente^{3,4}. La FA constituye un problema de salud pública extremadamente costoso (aproximadamente 3.000 euros o 3.600 dólares por paciente/año)⁵: el coste total en la Unión Europea se aproxima a los 13.500 millones de euros.

De acuerdo con los datos del estudio Framingham, los varones tienen un riesgo 1,5 veces mayor de presentar FA que las mujeres después de ajustar la edad y las enfermedades predisponentes. De los factores de riesgo cardiovasculares estándar, la hipertensión, la diabetes y la obesidad son factores predictivos independientes y significativos de la FA. Debido a su elevada prevalencia, la hipertensión es responsable de más casos de FA en la población (14%) que cualquier otro factor de riesgo.

La FA está asociada con un incremento de la morbimortalidad (1,5 a 1,9 veces) debido a alteraciones hemodinámicas tales como el aumento de la frecuencia cardíaca, la pérdida de la sincronía auriculoventricular y una disfunción progresiva de cavidades izquierdas, además de por el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y otros eventos embólicos en relación con la formación de trombos auriculares^{6,7}. La tasa de mortalidad de pacientes con FA es mayor (casi dos veces) que la de pacientes con ritmo sinusal⁸ y está vinculada a la gravedad de la cardiopatía subyacente^{9, 10}.

Cada vez se conoce mejor que la FA es la causa principal de fenómenos embólicos, el 75% de los cuales son accidentes cerebrovasculares^{11, 12}. La FA aumenta cinco veces el riesgo de ACV¹³ y uno de cada cinco ACV se atribuye a esta arritmia. El riesgo atribuible de ACV asociado a la FA aumenta rápidamente con la edad hasta el 23,5% entre los 80 y los 89 años de edad. Los ACV isquémicos asociados a FA son a menudo fatales, y los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados por su episodio isquémico y son más propensos a sufrir recurrencias que los pacientes con otras causas de ACV. En consecuencia, el riesgo de muerte por ACV relacionado con FA así como los costes de su manejo están aumentados⁵.

1. Epidemiología de la fibrilación auricular

Durante los últimos 20 años los ingresos hospitalarios por FA se han incrementado en un 66%¹⁴ debido al envejecimiento de la población, el aumento de la prevalencia de cardiopatías crónicas, los diagnósticos más frecuentes gracias a dispositivos ambulatorios de monitorización, y otros factores.

Actualmente se estima que afecta a más de 6 millones de pacientes en Europa y a aproximadamente 2,3 millones en EE. UU.⁴, y este número sigue creciendo rápidamente debido al aumento de la proporción de la población anciana con y sin cardiopatía subyacente.

La **incidencia**, al igual que la prevalencia, se incrementa con la edad avanzada y con la presencia de enfermedad cardiovascular¹⁵⁻¹⁸. En estudios prospectivos, la incidencia de FA aumenta desde valores inferiores al 0,1% por año en personas de edad inferior a 40 años hasta más del 1,5% y 2% anual en mujeres y varones mayores de 80 años, respectivamente^{13, 17}. En pacientes tratados por insuficiencia cardiaca, la incidencia de FA a los 3 años es de cerca del 10%¹⁹. Los inhibidores de la angiotensina pueden estar asociados con una reducción de la incidencia de la FA en pacientes con insuficiencia cardiaca²⁰ e hipertensión²¹, aunque actualmente existen estudios que muestran datos contradictorios²²⁻²⁵.

La FA afecta a un 1-2% de la población, y este porcentaje probablemente aumentará en los próximos 50 años^{3, 26}. La **prevalencia** de la FA se incrementa con la edad y con la existencia de cardiopatía subyacente^{15, 27, 28}. De esta forma dicha prevalencia oscila desde el 0.5% a los 40-50 años y el 5-15% a los 80 años^{3,15,26,29}. Los varones están afectados más frecuentemente que las mujeres³⁰. La mediana de la edad de los pacientes que tienen FA es de aproximadamente 75 años, y aproximadamente el 70% está entre 65 y 85 años de edad. Aproximadamente un tercio de todos los pacientes con FA tiene 80 años o más y se estima que en 2050 la mitad estará en este grupo de edad³. De acuerdo con datos escasos, se ha descrito que el riesgo

ajustado por la edad de presentar FA en afroamericanos es menos de la mitad del riesgo de las personas blancas. La FA también es menos frecuente en afroamericanos que en pacientes blancos con insuficiencia cardiaca^{10, 17, 31, 32}.

Una explicación de la prevalencia creciente de la FA a lo largo del tiempo es que la población anciana de la actualidad tiene mayor prevalencia de enfermedades predisponentes a la FA, como diabetes, obesidad, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica y valvular y cirugía cardiaca previa. Esta tendencia, que se ha producido por los avances en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, ha dado lugar a una población de supervivientes ancianos que contiene más candidatos a FA que antes.

Debido al seguimiento de más de medio siglo de la cohorte del estudio Framingham fue posible determinar el riesgo durante toda la vida de presentar FA. Así, a la edad de 40 años, el riesgo de desarrollar FA tanto en hombres como en mujeres se sitúa en torno al 25%, si bien algo inferior en estas últimas; y este riesgo, incluso en personas sin enfermedad predisponente como insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio, resulta muy elevado llegando a padecer FA 1 de cada 6 personas³³.

1.1. Episodios cardiovasculares relacionados con la fibrilación auricular

La FA está asociada a una tasa aumentada de muerte, ACV y otros episodios tromboembólicos, insuficiencia cardiaca y hospitalizaciones, pérdida de calidad de vida, capacidad reducida para el ejercicio y disfunción ventricular izquierda³⁴.

La FA dobla la tasa de **mortalidad**, independientemente de otros predictores conocidos de mortalidad^{35, 36}. Sólo el tratamiento antitrombótico se ha demostrado capaz de reducir las muertes relacionadas con la FA³⁷⁻⁴¹.

Los **ACV** en la FA son a menudo graves y producen discapacidad a largo plazo o muerte. La FA es un importante factor de riesgo independiente y establecido de ACV embólico y de accidente isquémico transitorio; la FA se asocia a un riesgo de cuatro a cinco veces mayor que en la población no afectada⁴². Aproximadamente 1 de cada 5 ACV se debe a FA; además, la «FA silente» no diagnosticada es una causa probable de algunos ACV «criptogénicos»^{35, 43}. La FA paroxística conlleva el mismo riesgo de ACV que la FA persistente o permanente⁴⁴.

La FA explica aproximadamente el 45% de todos los ACV embólicos. El riesgo anual de ACV en octogenarios con FA está en el intervalo del 3 al 8% cada año, dependiendo de los factores de riesgo de ACV⁴². El importante efecto de la edad y de los factores de riesgo clínicos sobre el riesgo de ACV en pacientes con FA indica que se debe realizar un control vigoroso de los factores de riesgo acompañantes para reducir dicho riesgo.

Las **hospitalizaciones** debidas a FA suponen un tercio de todos los ingresos por arritmias cardíacas. Las principales causas son por angor hemodinámico, en caso de cardiopatía isquémica subyacente, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, complicaciones tromboembólicas y manejo agudo de la arritmia³⁴.

La **disfunción cognitiva**, incluida la demencia vascular, puede estar relacionada con la FA. Algunos estudios observacionales pequeños indican que los episodios embólicos asintomáticos pueden contribuir a la disfunción cognitiva en pacientes con FA en ausencia de un ACV manifiesto⁴³.

La **calidad de vida** y la **capacidad para el ejercicio** están disminuidas en los pacientes con FA. Los pacientes con FA tienen una calidad de vida significativamente peor que la de controles sanos, la población general o los pacientes con cardiopatía isquémica en ritmo sinusal⁴⁵.

La **función ventricular izquierda** a menudo está deteriorada por el ritmo ventricular irregular y rápido y por la pérdida de la función contráctil auricular y el aumento de la presión telediastólica de llenado del ventrículo izquierdo. Tanto el control de la frecuencia como el mantenimiento del ritmo sinusal pueden mejorar la función ventricular izquierda en pacientes con FA³⁴.

1.2. Enfermedades cardiovasculares y otras asociadas a la fibrilación auricular

La FA está asociada a diversas enfermedades cardiovasculares^{46, 47}. Las condiciones médicas concomitantes tienen un efecto aditivo en la perpetuación de la FA al promover la existencia de un sustrato que mantiene la FA. Las enfermedades asociadas a FA también son marcadores del riesgo cardiovascular total y/o daño cardíaco, y no sólo simples factores causales.

Edad y sexo. La FA aumenta con la edad, aumentando al doble su prevalencia y su incidencia con cada década de edad, incluso teniendo en cuenta las enfermedades predisponentes conocidas. De acuerdo con datos del

seguimiento del estudio Framingham, los varones tenían un riesgo de presentar FA 1,5 veces mayor que las mujeres después de ajustar la edad y las enfermedades predisponentes. No se ha explicado el motivo del predominio masculino del riesgo⁴⁸.

El envejecimiento aumenta el riesgo de FA, probablemente por pérdida y aislamiento del miocardio auricular dependiente de la edad y por los trastornos de conducción asociados a ello³⁴. El envejecimiento se acompaña de múltiples alteraciones cardíacas, como pérdida gradual de las fibras nodulares y aumento del tejido fibroso y adiposo en el nódulo sinoauricular, disminución de la distensibilidad ventricular por fibrosis miocárdica (que da lugar a dilatación auricular que predispone a la FA) e infiltración amiloide senil extensa del nódulo sinoauricular⁴⁹⁻⁵¹. En los pacientes que tienen FA el envejecimiento se asocia a dilatación auricular izquierda y disminución de la velocidad del flujo en la orejuela auricular izquierda, situaciones que predisponen a la formación de un trombo auricular izquierdo¹⁰. La generación de fragmentos de activación de la protrombina y de trombina también aumenta con la edad en la población general y en personas que tienen FA, lo que indica una diátesis protrombótica relacionada con la edad. La edad parece ser un factor de riesgo más potente de FA si se combina con otros factores de riesgo¹⁰. Además, el envejecimiento refleja una exposición más prolongada a las enfermedades predisponentes a la FA, e incluso en la edad avanzada algunas personas son claramente más vulnerables a la aparición de FA que otras.

La **hipertensión arterial (HTA)** es un factor de riesgo de la incidencia de FA y las complicaciones relacionadas con la FA, tales como los ACV y la

tromboembolia sistémica³⁴. En un estudio longitudinal la presencia de HTA incrementó en 1,42 veces el riesgo de desarrollar FA¹⁸. Aunque se trata de un incremento del riesgo relativamente pequeño, la alta frecuencia de HTA en la población general hace que sea el factor de riesgo subyacente más frecuente en pacientes con FA¹⁶.

La FA no se asocia comúnmente con la **cardiopatía isquémica** a menos que ésta se complique por la presencia de infarto agudo de miocardio (IAM) o insuficiencia cardiaca. La FA ocurre transitoriamente en el 6 al 10% de los pacientes con IAM, presumiblemente debido a isquemia auricular o a la distensión auricular secundaria a insuficiencia cardiaca⁵²⁻⁵⁵. Estos pacientes tienen un peor pronóstico mayoritariamente debido a comorbilidades tales como la edad y la insuficiencia cardiaca. La incidencia de FA es mucho menor en pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable^{56, 57}.

La **insuficiencia cardiaca sintomática** (clase funcional II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) está presente en un 30% de los pacientes con FA^{46,47}, y la FA se encuentra en hasta un 30-40% de los pacientes con insuficiencia cardiaca, dependiendo de la causa subyacente y la gravedad de la insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca puede ser tanto una consecuencia de la FA (p. ej., en la taquimiocardiopatía o descompensación en la fase inicial aguda de la FA) como una causa de la arritmia debida al aumento de la presión auricular y sobrecarga de volumen, disfunción valvular secundaria o estimulación neurohumoral crónica.

Las **valvulopatías** se encuentran en un 30% aproximadamente de los pacientes con FA^{46,47}. La FA causada por una distensión de la aurícula

izquierda es una manifestación precoz de estenosis y/o insuficiencia mitral. La FA ocurre en fases tardías de la valvulopatía aórtica. Mientras que la «FA reumática» era un hallazgo frecuente en el pasado, con una alta prevalencia, hoy es relativamente rara en Europa^{58, 59}.

Las **miocardiopatías**, incluidas las enfermedades cardíacas eléctricas primarias⁶⁰, suponen un riesgo aumentado de FA, especialmente en pacientes jóvenes. Ciertas miocardiopatías relativamente raras, como la miocardiopatía hipertrófica, se encuentran en un 10% de los pacientes con FA^{46, 47, 61-63}.

En cuanto a la **cardiopatía congénita**, la comunicación interauricular se ha asociado a FA en un 20% de los pacientes aproximadamente⁶⁴. Sin embargo, la incidencia de la FA está relacionada con la edad, variando en unas series del 15% en edades comprendidas entre los 40 y los 60 años, a un 61% para aquellos con más de 60 años⁶⁵. La FA también puede ocurrir en otras formas de cardiopatía congénita que afectan a la aurícula, como son la anomalía de Ebstein y el ductus arterioso persistente, y después de la cirugía de corrección de otras anomalías, incluyendo el ventrículo único, la tetralogía de Fallot, la estenosis pulmonar y la transposición de los grandes vasos.

Existen **enfermedades pulmonares** que se asocian con la FA entre las que se encuentran:

- Tromboembolismo pulmonar (TEP). La FA está presente en el 10 a 14% de los pacientes con TEP documentado^{66, 67}.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se encuentra en un 10-15% de los pacientes con FA^{68, 69}. Probablemente se trate más

de un marcador de riesgo cardiovascular total que un factor predisponente a la FA específico³⁴.

- Apnea obstructiva del sueño⁷⁰⁻⁷². Especialmente cuando se asocia a HTA, diabetes mellitus y cardiopatía estructural, puede ser un factor fisiopatológico de FA, debido a los aumentos de presión y el tamaño auriculares inducido por la apnea y los cambios autonómicos³⁴.

La **disfunción diastólica** es un dato acompañante frecuente en el envejecimiento, la hipertensión, la obesidad, la diabetes, la insuficiencia cardíaca y la arteriopatía coronaria en los ancianos. Los pacientes ancianos en ritmo sinusal en el momento de un estudio ecocardiográfico presentaban FA con una incidencia del 1% cuando tenían disfunción diastólica leve, en comparación con el 12% con disfunción diastólica moderada y el 20% con disfunción diastólica grave. La disfunción diastólica aporta información predictiva adicional sobre la aparición de FA en relación con la que se obtiene con los factores de riesgo clínicos. A medida que aumenta el volumen auricular izquierdo se deteriora la función diastólica, lo que aporta información predictiva sobre la aparición de FA y accidente cerebrovascular^{73, 74}. Además, el volumen auricular izquierdo es un factor predictivo de otros episodios cardiovasculares, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria, todos los cuales predisponen a FA^{75, 76}.

Los **péptidos natriuréticos** son secretados por los miocardiocitos, y tienen una función fundamental en el remodelado cardiovascular, la homeostasis del volumen y la respuesta a la isquemia. Estos péptidos natriuréticos (el péptido natriurético de tipo B y el extremo N-terminal) se

asocian a un aumento del riesgo de FA y de sus enfermedades cardiovasculares predisponentes, como insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular⁷⁷.

La **obesidad** constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de FA⁷⁸. Se observó que los individuos obesos (índice de masa corporal > 30 kg/m²) tenían significativamente más probabilidad de desarrollar FA que aquellos con índice de masa corporal normal (IMC < 25 kg/m²). Tras el ajuste de los factores clínicos de riesgo, el exceso de riesgo de FA parece relacionado con la dilatación auricular izquierda y la disfunción diastólica ventricular, factores predictivos establecidos de FA. Existe un incremento gradual del tamaño de la aurícula izquierda asociado al incremento del índice de masa corporal, además la reducción de peso se ha asociado a la regresión del crecimiento auricular izquierdo⁷⁹. Estos hallazgos señalan a una relación fisiológica entre la obesidad, la FA y los ACV, y apuntan a la interesante posibilidad de que la reducción de peso puede reducir los riesgos asociados con la FA. La obesidad se encuentra en un 25% de los pacientes con FA⁴⁷.

La **diabetes mellitus** (DM) que requiere tratamiento médico se encuentra en un 20% de los pacientes con FA y puede contribuir al daño auricular. La diabetes fue un factor predictivo independiente significativo de FA asociada a un riesgo relativo (RR) medio de 1,8¹⁰. Como la solidez de la diabetes como factor predictivo parece ser mayor en los pacientes de menor riesgo que tienen FA, se ha especulado que también se puede asociar a ACV no cardioembólicos. La diabetes es un factor predictivo independiente menos sólido que el ACV o el accidente isquémico transitorio previo, que la

hipertensión o que la edad, aunque son necesarios más análisis para refinar su valor predictivo de tromboembolia en pacientes que tienen FA.

La potencial relación entre el **síndrome metabólico** y el desarrollo de FA, evaluada en un estudio observacional y prospectivo, demostró que el riesgo de desarrollar FA fue significativamente mayor en aquellos individuos con síndrome metabólico⁸⁰.

Estatura. Se utilizaron datos de un registro multicéntrico de pacientes que tenían deterioro de la función ventricular izquierda para investigar la influencia de la estatura sobre la FA en pacientes de riesgo elevado que tenían disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo⁸¹. Como el tamaño de la aurícula izquierda se asocia mucho con la estatura, se propuso que la altura y el área superficial corporal son factores de riesgo de FA, independientemente de otras asociaciones conocidas.

En pacientes que tienen disfunción del ventrículo izquierdo, el aumento de la estatura parece asociarse a mayor riesgo de FA después de tener en consideración otros factores de riesgo tradicionales de la arritmia. Esta asociación puede explicar parte de la mayor prevalencia de FA en varones⁸¹. También se ha observado que la altura se asocia a aumento del riesgo de FA incidente en la comunidad¹⁷.

Los pacientes con **hipertiroidismo** tienen mayor riesgo de desarrollar FA^{82, 83}. El aumento del tono beta adrenérgico puede ser en parte responsable del desarrollo de FA en el hipertiroidismo y podría contribuir en este sentido a una respuesta ventricular rápida. La prevalencia de FA descrita en pacientes en

el momento del diagnóstico de un hipertiroidismo evidente varía mucho, desde el 2 hasta el 30%⁸⁴⁻⁸⁷. Se ha descrito que aproximadamente el 10-15% de las personas que tienen una enfermedad hipertiroidica evidente y FA tienen un episodio embólico arterial⁸⁷⁻⁸⁹. Una tirotropina sérica baja se asoció a un riesgo tres veces mayor de presentar FA después de ajustar otros factores de riesgo conocidos⁹⁰. El riesgo de FA también se encuentra incrementado en pacientes con hipertiroidismo suclínico⁹⁰⁻⁹². Por todo ello, los niveles séricos de hormona estimulante del tiroides debería ser solicitada como parte de la evaluación inicial en todos los pacientes con FA en los que no hay una causa presente, incluso en ausencia de síntomas de tirotoxicosis.

La FA aparece en relación con diferentes tipos de **cirugía**, siendo la incidencia mayor en pacientes sometidos a bypass o a cirugía valvular. La FA se presenta en el 30 al 40% de los pacientes en el postoperatorio inmediato de la realización de bypass coronario⁹³⁻⁹⁶, en el 37 al 50% después de la cirugía valvular^{93, 96, 97}, y en más del 60% de los que se les realiza reemplazo valvular y bypass⁹³⁻⁹⁶. La FA también ha sido descrita en el 10 al 24% de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco, a menudo en ausencia de rechazo^{96,98}. La mayoría de los episodios ocurren dentro de las dos primeras semanas, mientras que la FA que se desarrolla después de las dos primeras semanas se puede asociar con un incremento del riesgo de mortalidad^{98, 99}.

La sospecha de que la **inflamación** contribuye a algunos tipos de FA se confirma por la frecuente aparición de FA después de la cirugía cardiaca (del 25 al 40%), por estudios genéticos y por la asociación de FA con pericarditis y miocarditis. La evolución temporal de la FA después de la cirugía cardiaca es

paralela a la activación del sistema del complemento y la liberación de citocinas proinflamatorias^{100, 101}.

La **proteína C reactiva**, que es un marcador sensible de inflamación, es un factor predictivo de episodios cardiacos adversos que se ha asociado recientemente a la FA¹⁰²⁻¹⁰⁴. En el Cardiovascular Health Study, un extenso estudio poblacional de enfermedades cardiovasculares en ancianos, la proteína C reactiva se asoció independientemente a la presencia de FA en situación inicial y predijo a los pacientes que tenían aumento del riesgo de presentar FA en el futuro¹⁰⁵. No está claro si los índices de inflamación se deben considerar o no como factores de riesgo directos de FA por la producción de un estado inflamatorio auricular o si son o no marcadores de una vasculopatía aterosclerótica subyacente.

El **sistema nervioso autónomo** puede ejercer una influencia importante en la iniciación y mantenimiento de la FA. La medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca refleja cambios en la modulación autónoma relativa más que en el nivel absoluto del tono simpático y parasimpático. Sin embargo, parece que el equilibrio entre las influencias simpáticas y vagales es un importante predictor de la FA. Es particularmente importante en pacientes con FA paroxística, ya que cuanto mayor sea el tono vagal y simpático, existe mayor riesgo de iniciarse la FA. El tono vagal es predominante en corazones sanos, lo cual puede explicar que la FA por mediación vagal sea a menudo vista en hombres jóvenes atléticos, sin aparente enfermedad cardiaca, que tienen tasas bajas de frecuencia cardiaca (FC) durante el descanso o el sueño¹⁰⁶. En comparación, la FA inducida por un incremento del tono simpático

puede ser observada en pacientes con enfermedad cardíaca o durante el ejercicio u otra actividad¹⁰⁷. En pacientes con FA por mediación vagal, los bloqueadores adrenérgicos o la digital normalmente empeoran los síntomas. Para la FA de tipo adrenérgico, los bloqueadores beta son el tratamiento inicial de elección.

La FA ocurre en el 60% de los bebedores con o sin miocardiopatía alcohólica subyacente¹⁰⁸. La mayoría de los casos ocurren durante y después de los fines de semana o las vacaciones cuando la ingesta de **alcohol** se incrementa. El consumo moderado de alcohol, a largo plazo, no parece ser un factor de riesgo de FA¹⁰⁹⁻¹¹¹. En contraste, el consumo abundante de alcohol se ha asociado con un incremento en la incidencia de FA. Dos grandes estudios de cohortes encontraron un incremento de la incidencia entre hombres con consumo abusivo de alcohol^{112, 113}.

Hay una creencia generalizada de que la **cafeína**, particularmente a altas dosis, está asociada con palpitaciones y distintos tipos de arritmias, incluida la FA y ectopias ventriculares y supraventriculares. Sin embargo, a pesar de la teórica relación entre la cafeína y la arritmogénesis, no hay evidencia en humanos de que la ingestión de cafeína a las dosis habitualmente consumidas pueda provocar FA u otra arritmia espontánea^{114, 115}.

Existen ciertos **medicamentos** que pueden ser causa o contribuir al desarrollo de la FA¹¹⁶. Entre estos se incluyen las teofilinas¹¹⁷ y la adenosina¹¹⁸, ya que provocan un aumento del tono vagal, pudiendo inducir la FA¹⁰⁷. Se ha planteado la preocupación de que los bifosfonatos, fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, puedan ser causa de la FA¹¹⁹. El

peso de la evidencia sugiere que el riesgo de FA provocada por los bifosfonatos es pequeño, si es que existe¹²⁰.

La FA tiene un componente de **predisposición genética**, especialmente en la FA de inicio temprano¹²¹. Durante los últimos años, se han identificado numerosos síndromes cardíacos hereditarios asociados a la FA. Tanto el síndrome de QT largo como el síndrome de QT corto y el síndrome de Brugada están asociados a arritmias supraventriculares, que a menudo incluyen la FA¹²². La FA también ocurre frecuentemente en diversas enfermedades hereditarias, como la miocardiopatía hipertrófica, una forma familiar de preexcitación ventricular, y la hipertrofia ventricular izquierda anormal asociada a mutaciones del gen PRKAG. Otras formas familiares de FA están asociadas a mutaciones en el gen que codifica el péptido natriurético auricular¹²³, mutaciones de pérdida de función en el gen del canal cardíaco de sodio SCN5A¹²⁴ o ganancia de función en el canal cardíaco de potasio¹²⁵ que inicia y mantiene la FA por disminución de la duración del potencial de acción y el periodo refractario efectivo en los miocitos auriculares. Además, varios loci genéticos que se encuentran próximos a los genes PITX2 y ZFHX3 se asocian a FA y ACV cardioembólicos en estudios poblacionales¹²⁶. Se desconoce actualmente cuál es el papel fisiopatológico de otras anomalías genéticas en el inicio y la perpetuación de la FA¹²².

2. Mecanismos, tipos y manejo de la fibrilación auricular

2.1. Factores auriculares

Cualquier tipo de cardiopatía estructural puede desencadenar un proceso lento pero progresivo de remodelado estructural tanto en los ventrículos como en las aurículas. En las aurículas, la proliferación y diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos y el aumento del depósito de tejido conectivo y fibrosis son los marcadores distintivos de este proceso. El remodelado estructural produce una disociación eléctrica entre los haces musculares y heterogeneidad de la conducción local que facilita el inicio y la perpetuación de la FA. Este sustrato electroanatómico permite que se produzcan múltiples circuitos pequeños de reentrada que pueden estabilizar la arritmia³⁴.

La fibrosis auricular puede preceder a la aparición de FA¹²⁷ y la yuxtaposición de parches fibróticos con fibras auriculares normales puede ser la causa de una conducción no homogénea¹²⁸. La fibrosis intersticial puede ser el resultado de la apoptosis, que lleva a la sustitución de miocitos auriculares¹²⁹, pérdida de miofibrillas, acumulación de gránulos de glucógeno, interrupción de la unión celular en las uniones¹³⁰ y agregados de organelos¹³¹, y puede originarse en la dilatación auricular en cualquier tipo de cardiopatía asociada a la FA.

Los pacientes con cardiopatía valvular y fibrosis leve responden mejor a la cardioversión que aquellos con fibrosis severa, y además se cree que la fibrosis contribuye a la FA persistente¹³². La concentración de glucoproteínas

unidas a la membrana que regulan la interacción célula-célula y célula-matriz (desintegrina y metaloproteinasas) en el miocardio auricular humano se multiplica por dos durante la FA; estos cambios pueden contribuir a la dilatación auricular en pacientes con FA de larga duración. La dilatación de las aurículas activa varias vías moleculares, incluido el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA). La angiotensina II se regula en respuesta al estiramiento¹³³, y en el tejido auricular de los pacientes con FA persistente se ha observado un aumento de la expresión de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA)¹³⁴. La inhibición de la angiotensina puede prevenir la FA al reducir la fibrosis¹³⁵.

Después del inicio de la FA, se produce una serie de cambios en las propiedades electrofisiológicas, la función mecánica y la ultraestructura de las aurículas, con una evolución temporal diferente y con distintas consecuencias fisiopatológicas¹³⁶. En humanos se ha documentado un acortamiento del periodo refractario efectivo auricular en los primeros días de FA¹³⁷. El proceso de remodelado eléctrico contribuye al aumento de la estabilidad de la FA durante los primeros días después del inicio. Los principales mecanismos celulares que subyacen al acortamiento del periodo refractario son la regulación a la baja de la corriente de entrada de calcio a través de los canales de tipo L y la regulación al alza de las corrientes rectificadoras de entrada de potasio. La recuperación de la refractariedad auricular normal tiene lugar en los primeros días del restablecimiento del ritmo sinusal³⁴.

La perturbación de la función contráctil auricular también ocurre en el plazo de unos días desde el inicio de la FA. Los principales mecanismos

celulares de la disfunción contráctil auricular son la regulación a la baja de la corriente de entrada de calcio, la alteración de la liberación de calcio desde los reservorios intracelulares y alteraciones energéticas miofibrilares³⁴.

2.2. Mecanismos electrofisiológicos

Los mecanismos focales que potencialmente contribuyen al inicio y la perpetuación de la FA han sido objeto de gran atención¹³⁸. Los datos disponibles avalan la existencia de un mecanismo «focal» desencadenante que implica la automaticidad o múltiples focos de microentrada, aunque estos mecanismos no son mutuamente excluyentes y pueden coexistir.

Los mecanismos celulares de la actividad focal pueden incluir tanto la actividad desencadenada como la reentrada. Debido a la existencia de periodos refractarios más cortos y los cambios abruptos en la orientación de las fibras de miocitos, las venas pulmonares tienen un potencial mayor para iniciar y perpetuar las taquiarritmias auriculares.

La importante observación de que puede identificarse una fuente focal y que la ablación de esta fuente puede extinguir la FA¹³⁹ apoya la teoría del origen focal. Mientras que las venas pulmonares son la fuente más frecuente de los impulsos auriculares rápidos, también se han encontrado focos en la vena cava superior, en el ligamento de Marshall, en la pared libre posterior izquierda, en la cresta terminal y en el seno coronario¹³⁸⁻¹⁴¹. En estudios histopatológicos, el músculo cardíaco con las propiedades eléctricas conservadas se extiende hasta las venas pulmonares¹⁴², y el protagonismo de las venas pulmonares como desencadenantes de la FA ha propiciado el

desarrollo de numerosas investigaciones sobre las propiedades anatómicas y electrofisiológicas de estas estructuras. El tejido auricular en las venas pulmonares de los pacientes con FA tienen periodos refractarios más cortos que en los pacientes de control o que en otras partes del tejido auricular de los pacientes con FA^{143, 144}. Esta heterogeneidad de la conducción podría promover la reentrada y formar un sustrato para la FA sostenida¹⁴⁵.

La ablación de las regiones que tienen una frecuencia dominante elevada, localizadas fundamentalmente en (o cerca de) las uniones entre las venas pulmonares y la aurícula izquierda, se acompaña de una prolongación progresiva de la longitud del ciclo de FA y la conversión a ritmo sinusal en pacientes con FA paroxística, mientras que en la FA persistente las regiones con una frecuencia dominante elevada están dispersas por la aurícula entera y la ablación o conversión a ritmo sinusal es más difícil.

La hipótesis de los múltiples frentes de ondas como el mecanismo de reentrada de la FA implica que ésta se perpetúa por una conducción continuada de varias ondas independientes que se propagan por la musculatura auricular siguiendo lo que parece ser un patrón caótico. En este modelo, el número de frentes de onda en un momento dado depende del periodo refractario, de la masa y de la velocidad de la conducción en diferentes partes de las aurículas. Una gran masa auricular con un periodo refractario corto y una conducción lenta aumenta el número de frentes de onda favoreciendo la FA sostenida. Mientras el número de frentes de onda no descienda por debajo de un nivel crítico, las múltiples ondas mantienen la

arritmia. Los registros simultáneos desde múltiples electrodos apoyaron la hipótesis de los múltiples frentes de onda en seres humanos¹⁴⁶.

2.3. Conducción auriculoventricular

En pacientes con FA y un sistema de conducción normal (en ausencia de vías accesorias auriculoventriculares o disfunción His-Purkinje), el nodo auriculoventricular funciona como un filtro de frecuencia¹⁴⁷ para prevenir frecuencias ventriculares rápidas. De las múltiples entradas al nodo auriculoventricular que han sido identificadas, dos de ellas parecen dominantes: una dirigida de forma posterior a través de la cresta terminal y la otra dirigida de forma anterior a través del septo interauricular. Los principales mecanismos que limitan la conducción auriculoventricular son la refractariedad intrínseca del nodo auriculoventricular, la conducción oculta y el tono autónomo. La conducción oculta tiene un papel importante en la determinación de la respuesta ventricular durante la FA¹⁴⁸ ya que altera la refractariedad del nodo auriculoventricular y ralentiza o bloquea los impulsos auriculares, lo que podría explicar la irregularidad de la respuesta ventricular durante la FA¹⁴⁹. Cuando la frecuencia auricular es relativamente lenta durante la FA, la frecuencia ventricular tiende a ser más alta y, de forma inversa, una frecuencia auricular alta se asocia a una frecuencia ventricular lenta.

El aumento del tono parasimpático y la reducción del tono simpático tienen un efecto dromotrópico negativo en la conducción del nodo AV, mientras que se observa lo contrario en casos de reducción del tono parasimpático e incremento del tono simpático¹⁴⁸. El tono vagal también favorece los efectos cronotrópicos negativos de la conducción oculta en el nodo

auriculoventricular¹⁵⁰. Las fluctuaciones en el tono autónomo pueden producir respuestas ventriculares caóticas a la FA, que se ejemplifican por una frecuencia ventricular lenta durante el sueño pero con una respuesta ventricular rápida durante el ejercicio. La digital, que reduce la frecuencia ventricular durante la FA, fundamentalmente por la reducción del tono vagal, es más efectiva para el control de la frecuencia cardiaca en reposo durante la FA, pero es menos efectiva durante el ejercicio. Los bloqueadores beta y los antagonistas no dihidropiridínicos del calcio reducen la frecuencia ventricular tanto en reposo como durante el ejercicio.

La conducción a través de una vía accesoria durante la FA puede resultar en una frecuencia ventricular peligrosamente rápida¹⁵¹. La presencia de FA en pacientes con el síndrome de Wolff-Parkinson-White puede producir una respuesta ventricular rápida que degenera en fibrilación ventricular mortal¹⁵². Los fármacos que reducen la refractariedad y ralentizan la conducción a través del nodo auriculoventricular (como digital, verapamilo o diltiazem) no bloquean la conducción a través de la vía accesoria y pueden acelerar la frecuencia ventricular. Es por ello que estos fármacos están contraindicados en estos casos¹⁵³. Aunque la capacidad de los bloqueadores beta de potenciar la conducción a través de la vía accesoria es un tema controvertido, se extremará el cuidado cuando se utilicen estos fármacos en pacientes con FA asociada a síndromes de preexcitación. En todo caso, la aparición de FA con conducción rápida y mal tolerada por vía accesoria es una indicación clase I de ablación de vía accesoria¹⁵⁴.

2.4. Cambios hemodinámicos

Entre los factores que afectan a la función hemodinámica durante la FA se encuentran la pérdida de contracción auricular sincronizada, la frecuencia cardiaca acelerada, irregularidad de la respuesta ventricular y reducción del flujo sanguíneo miocárdico, así como alteraciones a largo plazo, como miocardiopatía auricular o ventricular. La pérdida de la contractilidad auricular coordinada tras el inicio de la FA puede reducir significativamente el gasto cardiaco, entre un 5 a un 15%, especialmente en pacientes con distensibilidad ventricular disminuida, como puede ocurrir en la estenosis mitral, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica o restrictiva, en los que la contracción auricular contribuye de forma significativa al llenado ventricular. La contractilidad miocárdica no es constante durante la FA debido a las relaciones fuerza-intervalo asociadas con las variaciones de la longitud de ciclo¹⁵⁵. En pacientes con FA persistente, la media de los volúmenes de la aurícula derecha e izquierda aumenta con el tiempo¹⁵⁶ y la restauración y mantenimiento del ritmo sinusal reduce estos volúmenes¹⁵⁷. Además, el ecocardiograma transesofágico ha demostrado que la función contráctil y la velocidad de flujo en la orejuela auricular izquierda se recuperan tras la cardioversión, de forma coherente con la miocardiopatía auricular reversible en pacientes con FA¹⁵⁸. Aunque cabría esperar que la restauración del ritmo sinusal mejorase el resto de las características hemodinámicas asociadas a la FA, no siempre es el caso¹⁵⁹.

Más allá de los efectos en la función auricular, la elevación persistente de la frecuencia ventricular durante la FA limita el llenado ventricular debido a un intervalo diastólico más corto pudiendo además aumentar la regurgitación

mitral y producir miocardiopatía ventricular dilatada (miocardiopatía inducida por taquicardia)^{151,160}. El retraso en la conducción intraventricular o interventricular relacionado con la frecuencia puede conducir a una desincronización del ventrículo izquierdo y posteriormente a una reducción del gasto cardiaco. Es importante reconocer esta causa de miocardiopatía, en la que la insuficiencia cardiaca es una consecuencia y no una causa de la FA, ya que el control de la frecuencia ventricular puede revertir el proceso miopático, restableciendo la función ventricular normal y pudiendo prevenir la dilatación posterior y el daño auricular. Se ha propuesto una serie de hipótesis para explicar la taquimiocardiopatía en base a la reducción de la energía miocárdica, isquemia, regulación anormal del calcio y remodelado, pero los mecanismos reales siguen sin estar claros¹⁶¹.

2.5. Tromboembolia

La FA está asociada con una sustancial morbimortalidad, en gran parte debido al tromboembolismo, particularmente al ACV. Esta complicación puede ocurrir tanto en la FA paroxística como en la FA crónica. Gran número de estudios randomizados han demostrado la eficacia de la warfarina en la reducción del riesgo durante el curso de la FA crónica y en el periodo previo y posterior a la restauración del ritmo sinusal.

Durante la FA están presentes mecanismos tromboembólicos muy complejos que implican la interacción de factores de riesgo relacionados con la estasis auricular, la disfunción endotelial y la hipercoagulación sistémica y, posiblemente, local¹⁶². Las «anomalías de flujo» en la FA se evidencian por la estasis dentro de la aurícula izquierda, con velocidad de flujo reducida en la

orejuela izquierda, y se visualizan como ecocontraste espontáneo en el ecocardiograma transesofágico. La orejuela izquierda es la fuente dominante de embolia (> 90%) en la FA no valvular¹⁶³. Las «anomalías endocárdicas» incluyen la dilatación auricular progresiva, la denudación endocárdica y la infiltración edematosa/fibroelástica de la matriz extracelular. Las anomalías de los elementos sanguíneos (células o factores humorales) están bien descritas en la FA e incluyen la activación plaquetaria y hemostática, así como la inflamación y las alteraciones del factor de crecimiento¹⁶³.

Datos procedentes de un metaanálisis demostraron que los factores de riesgo clínicos independientes para ACV, en pacientes con FA no valvular, incluían los antecedentes de HTA y diabetes¹⁶⁴. Los pacientes con insuficiencia cardiaca también presentan un alto riesgo, particularmente aquellos con disfunción ventricular izquierda o formación de aneurisma¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

La fuerte asociación entre la hipertensión y los ACV durante la FA está mediada fundamentalmente por embolias originadas en la orejuela auricular izquierda¹⁶⁸, pero la hipertensión aumenta también el riesgo de accidentes no cardioembólicos en pacientes con FA¹⁶⁹. Determinar si el control de la hipertensión reduce el riesgo de accidentes cardioembólicos en pacientes con FA es una cuestión vital.

El aumento del riesgo de ACV en pacientes con FA y edad avanzada es también multifactorial. La edad es un factor de riesgo de aterosclerosis y las placas en el arco aórtico están asociadas con los ACV independientemente de la FA¹⁷⁰. La edad es un factor de riesgo aún más potente cuando se combina con otros factores de riesgo, como la hipertensión o el sexo femenino, por lo

que las mujeres de más de 75 años de edad con FA tienen un riesgo mayor de sufrir ACV¹⁷¹.

A pesar de que los accidentes isquémicos y la oclusión arterial sistémica en la FA se atribuyen generalmente a la embolización de trombos de la aurícula izquierda, la patogénesis de las tromboembolias es compleja¹⁷². Hasta el 25% de los ACV isquémicos en pacientes con FA pueden estar causados por enfermedad cerebrovascular intrínseca, por otras fuentes de embolia cardiaca o por afección ateromatosa en la aorta proximal^{168, 173}. El riesgo anual de accidentes cerebrovasculares en pacientes con FA está en un 3-8% al año, dependiendo de otros factores de riesgo⁴². Alrededor de la mitad de los pacientes mayores con FA tiene hipertensión (un importante factor de riesgo de ACV) y, aproximadamente, el 12% tiene estenosis de las arterias carótidas¹⁷⁴. Sin embargo, la prevalencia de la aterosclerosis carotídea no es significativamente mayor en pacientes con FA y ACV que en pacientes sin FA, y probablemente constituye un factor epidemiológico menor¹⁷⁵.

Los factores de riesgo clínico para los ACV, anteriormente citados, se complementan con los hallazgos ecocardiográficos que han demostrado que la dilatación auricular izquierda, el deterioro de la función auricular izquierda, y la disfunción sistólica ventricular izquierda son factores de riesgo independientes para ACV en pacientes con FA¹⁶⁷. Los pacientes con estas anomalías son más propensos a la estasis sanguínea como demuestra la presencia de ecocontraste espontáneo en el ecocardiograma transesofágico; este incremento de la ecogenicidad se cree que representa la agregación de células rojas¹⁷⁶.

La reducción del flujo en la aurícula izquierda/orejuela auricular izquierda durante la FA se ha asociado con el fenómeno del contraste espontáneo, con la formación de trombos y accidentes embólicos^{177,178}. Concretamente, el contraste espontáneo o «humo», una especie de neblina en movimiento de intensidad variable, se puede detectar mediante ecocardiografía transtorácica o transesofágica en presencia de condiciones de flujo lento¹⁷⁹. Hay evidencia de que el contraste espontáneo es un marcador del estasis causado por la FA¹⁸⁰,¹⁸¹, sin embargo, no se ha confirmado la utilidad de este hallazgo para la estratificación prospectiva del riesgo de accidentes tromboembólicos más allá de la obtenida por la valoración clínica.

La formación de trombos como resultado del estasis en la orejuela auricular izquierda se considera la mayor causa de ACV isquémicos cardioembólicos discapacitantes en pacientes con FA. La detección de estos trombos de manera habitual mediante ecocardiografía transtorácica¹⁸² no suele ser posible, mientras que la ecocardiografía transesofágica es una técnica más sensible y específica para valorar la función de la orejuela auricular izquierda¹⁸³ y detectar la formación de trombos auriculares. Estudios seriados con ecocardiografía transesofágica de la aurícula izquierda¹⁸⁴ y de la orejuela auricular izquierda¹⁸⁵ durante la conversión de la FA a ritmo sinusal demostraron que la reducción de la velocidad del flujo en la orejuela auricular izquierda se asocia a una pérdida de contracción mecánica organizada durante la FA. Los trombos se encuentran más frecuentemente en los pacientes con FA y accidente isquémico que en los que no han sufrido un accidente isquémico¹⁸⁶. Aunque el manejo clínico se basa en la presunción de que la formación de

trombos requiere la presencia de FA durante 48 horas aproximadamente, se han identificado trombos mediante ecocardiografía transesofágica con intervalos más cortos^{187, 188}.

Tras la realización de una cardioversión efectiva, ya sea eléctrica, farmacológica o espontánea¹⁸⁹, el aturdimiento (stunning) de la orejuela auricular izquierda conlleva un aumento del riesgo de accidentes tromboembólicos. Inmediatamente tras la cardioversión, se observa el grado máximo de aturdimiento auricular, recuperándose progresivamente la función de transporte auricular durante los siguientes días, aunque en algunos casos puede necesitar 3 o 4 semanas, dependiendo de la duración de la FA^{189, 190}. Esto corrobora la observación clínica de que, tras la cardioversión, más del 80% de los accidentes tromboembólicos se presentan durante los primeros 3 días y prácticamente la mayoría ocurren durante los primeros 10 días¹⁹¹. Los estudios con ecocardiografía transesofágica verificaron la resolución de los trombos en la mayoría de los pacientes¹⁹². Otras observaciones similares han permitido definir la naturaleza dinámica de la disfunción de la aurícula izquierda y de la orejuela auricular izquierda tras la conversión de la FA, proporcionando un fundamento mecanístico para la anticoagulación durante varias semanas antes y después de la realización de cardioversión efectiva. Aunque el aturdimiento puede ser leve en presencia de otras enfermedades o tras FA de corta duración, se recomienda la anticoagulación antes, durante y después de la cardioversión durante, como mínimo, las 4 semanas posteriores en todos los pacientes con FA de más de 48 horas de duración o de duración desconocida, incluida la FA aislada, excepto cuando haya contraindicaciones.

La insuficiencia cardiaca supone por sí misma un riesgo de ACV y de tromboembolismo; el riesgo es aditivo al de la FA^{165,167,193}. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, confirmada por una historia de insuficiencia cardiaca o por la evaluación ecocardiográfica, predice los ACV isquémicos en pacientes con FA que no reciben tratamiento antitrombótico¹⁹⁴, pero no en pacientes de riesgo moderado tratados con aspirina^{195,196}. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo está asociada con trombos en la aurícula izquierda y con ACV no cardioembólicos en pacientes con FA^{168,197}. La presencia de escasa contracción y dilatación del ventrículo izquierdo es probable que promueva la estasis sanguínea y conduzca a un incremento del riesgo de formación de trombos intracardiacos y el consecuente embolismo. Los aneurismas del ventrículo izquierdo provocan disinerxia conduciendo a una severa estasis sanguínea¹⁶⁵. La incidencia de trombos dentro de los aneurismas del ventrículo izquierdo oscila en estudios postmortem entre el 14 al 68%, observación que es coherente con la incidencia del 50 al 95% en el momento de la aneurismectomía¹⁹⁸. La incidencia de embolismo sistémico en pacientes con aneurisma ventricular izquierdo varía ampliamente, desde 0 hasta el 52%¹⁹⁸⁻²⁰⁰. Los pacientes con insuficiencia cardiaca, particularmente aquellos con aneurisma ventricular izquierdo, también presentan anomalías sanguíneas, en la coagulación y en la función endotelial, sugiriendo la presencia de un estado protrombótico o de hipercoagulabilidad. Las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y del factor Von Willebrand pueden estar elevadas en la insuficiencia cardiaca, y las anomalías plaquetarias son evidentes^{201, 202}. Dado que la FA confiere un estado de hipercoagulabilidad,

esto puede ser aditivo a las anomalías hemodinámicas y hemostáticas conferidas por la insuficiencia cardíaca²⁰³.

Una serie de estudios, que midieron los índices de coagulabilidad, sugieren que la FA confiere un estado de hipercoagulabilidad, incrementando el riesgo de tromboembolismo y de ACV^{162,203-205}. Un estudio previo con pacientes diagnosticados de FA no valvular evaluó la relación de diferentes parámetros hemodinámicos obtenidos con ecocardiografía transesofágica y hemostáticos con la presencia de trombo en la aurícula izquierda²⁰⁴. Para ello se analizó en pacientes con y sin evidencia de trombo auricular la reducción de la velocidad en la orejuela auricular izquierda, el incremento de las concentraciones plasmáticas de marcadores de activación plaquetaria (β -tromboglobulina y factor plaquetario 4) y de trombogénesis (complejo trombina-antitrombina, dímero-D), y la evidencia de disfunción/daño endotelial (elevación plasmática y endocárdica de los niveles de factor Von Willebrand, liberado por daño endotelial)²⁰⁶. El análisis de regresión múltiple identificó la velocidad en la orejuela auricular izquierda, la β -tromboglobulina, y el factor Von Willebrand, pero no el ecocontraste espontáneo, como factores independientes de trombo en la aurícula izquierda²⁰⁴. Con respecto al valor predictor del ecocontraste espontáneo existen datos contradictorios ya que en un estudio posterior se reconoció este hallazgo ecocardiográfico como factor independiente de ACV y de tromboembolismo en la FA²⁰⁷.

Los niveles de dímero-D, que se encuentran elevados en pacientes con FA, se han asociado con un incremento de la tasa de eventos embólicos en pacientes con FA que se encuentran en tratamiento con anticoagulación oral²⁰⁸.

El grado de anticoagulación con warfarina parece ser importante ya que se demostró una reducción significativa del fibrinógeno y del dímero-D con dosis ajustadas de warfarina²⁰⁹.

La activación del sistema de coagulación ha sido identificada en estudios tanto de FA paroxística^{210,211} como FA crónica^{212,213}. Este efecto es independiente de la presencia o ausencia de cardiopatía estructural subyacente. Cabe apuntar que tras la reversión a ritmo sinusal se produce una normalización de los marcadores de hemostasia dentro de las 2 a 4 primeras semanas²¹⁴.

Existen datos que sugieren que la inflamación puede contribuir al estado de hipercoagulabilidad en la FA²¹⁵, así los niveles elevados de proteína C reactiva y de interleukina-6 en los pacientes con FA están independientemente relacionados con los índices del estado protrombótico en la FA²¹⁶. La proteína C reactiva también ha sido relacionada con la presencia de ecocontraste espontáneo en la aurícula izquierda o en la orejuela auricular izquierda en la ecocardiografía transesofágica²⁰⁷. Los niveles de los marcadores inflamatorios y del estado protrombótico podrían predecir los ACV y eventos vasculares en la FA^{217, 218}.

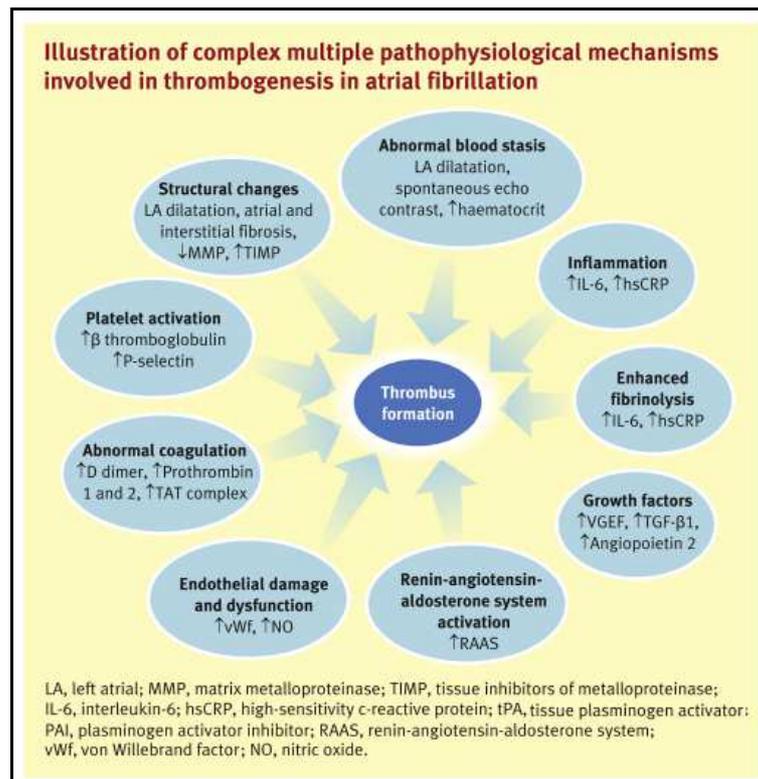


Figura 1. Fisiopatología de la trombogénesis en la FA²¹⁹.

2.6 Tipos de fibrilación auricular

Clínicamente, y según las últimas guías sobre FA de la ESC 2010, es razonable distinguir cinco tipos de FA basándose en la presentación y la duración de la arritmia³⁴: FA diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración y permanente.

1. A cada paciente que se presenta por primera vez con FA se le considera como con **FA diagnosticada por primera vez**, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la FA.
2. La **FA paroxística** es autolimitada, normalmente dentro de las 48 horas. Aunque los paroxismos de FA pueden continuar hasta 7 días, el

momento de las 48 horas es clínicamente importante: después de ese momento, la probabilidad de una conversión espontánea es baja y debe considerarse la anticoagulación.

3. Se considera **FA persistente** cuando un episodio de FA dura más de 7 días o cuando se requiere terminarlo por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica.
4. La **FA persistente de larga duración** es la que ha durado 1 año o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo.
5. Se considera que hay **FA permanente** cuando la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico). Por lo tanto, las intervenciones de control del ritmo no son, por definición, un objetivo en pacientes con FA permanente. En caso de que se adopte una estrategia de control del ritmo, se redefine la arritmia como «FA persistente de larga duración».

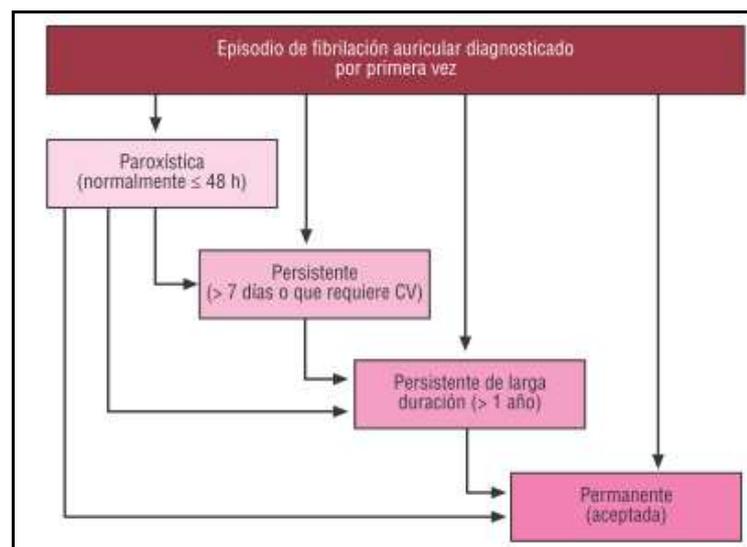


Figura 2. Tipos de fibrilación auricular³⁴.

Estas categorías no son mutuamente excluyentes, de forma que un paciente puede tener varios episodios de FA paroxística y FA persistente ocasional, o a la inversa, pero resulta muy práctico clasificar a un paciente determinado según la FA de presentación más frecuente.

Esta clasificación es útil para el manejo clínico de los pacientes con FA, especialmente cuando se tiene en cuenta también los síntomas relacionados con la FA. Muchas decisiones terapéuticas requieren una consideración cuidadosa de factores individuales adicionales y comorbilidades.

La FA silente (asintomática) se puede manifestar por una complicación relacionada con la FA (ACV isquémico o taquimiocardiopatía) o puede ser diagnosticada por un electrocardiograma oportuno. La FA silente se puede presentar en cualquiera de las formas temporales de FA.

Esta clasificación se aplica a los episodios de FA que duran más de 30 segundos y no están relacionados con una causa reversible. La FA secundaria a infarto agudo de miocardio, cirugía cardíaca, pericarditis, miocarditis, hipertiroidismo o enfermedad pulmonar aguda se consideran de forma separada. En estos casos, la FA no es el problema principal y, normalmente, el tratamiento de la enfermedad subyacente resuelve la arritmia. A la inversa, cuando la FA aparece en el curso de una enfermedad concurrente, como el hipertiroidismo bien controlado, se aplicarán los principios generales para el manejo de la arritmia.

El término FA aislada se aplica a individuos de menos de 60 años de edad sin evidencia clínica o electrocardiográfica de enfermedad

cardiopulmonar, incluida la hipertensión²²⁰. Estos pacientes tienen un pronóstico favorable en cuanto a tromboembolias y mortalidad. Con el paso del tiempo, estos pacientes abandonan la categoría de FA aislada debido al envejecimiento o al desarrollo de anomalías cardíacas, como crecimiento auricular izquierdo, que aumentan el riesgo de tromboembolias y mortalidad. El término de FA no valvular se refiere a los casos en los que no hay enfermedad reumática de la válvula mitral, prótesis valvular cardíaca o reparación valvular.

2.7. Manejo

Se debe realizar una historia clínica rigurosa en pacientes con sospecha de FA o FA conocida. El manejo agudo de los pacientes con FA se debe centrar en aliviar los síntomas y valorar el riesgo asociado a la FA. La evaluación clínica debe incluir la determinación de la clasificación de la European Heart Rhythm Association (EHRA)³⁵, la estimación del riesgo de ACV y la búsqueda de factores que predisponen a la FA y complicaciones de la arritmia. Se debe analizar el electrocardiograma de 12 derivaciones en busca de signos de cardiopatía estructural (p. ej., infarto de miocardio agudo o crónico, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama o preexcitación ventricular, signos de miocardiopatía o isquemia).

2.7.1. Evaluación diagnóstica

El diagnóstico de FA requiere documentación por electrocardiograma con al menos un registro de una derivación durante la arritmia. La evaluación inicial de un paciente con FA sospechada o probada implica la caracterización del tipo de arritmia, la determinación de las causas y la definición de factores

cardiacos y extracardiacos asociados respecto a la etiología, la tolerancia y el manejo.

Recientemente se ha propuesto una clasificación (la clasificación EHRA³⁵), aceptada por las nuevas guías de la ESC 2010, que proporciona una herramienta clínica simple para evaluar los síntomas durante la FA. La Canadian Cardiovascular Society²²¹ ha validado una escala muy similar. La clasificación EHRA sólo considera los síntomas que son atribuibles a la FA y pueden revertirse o reducirse después de la restauración del ritmo sinusal o con un control eficaz de la frecuencia.

Grado EHRA	Explicación
EHRA I	«Sin síntomas»
EHRA II	«Síntomas leves»: la actividad diaria normal no está afectada
EHRA III	«Síntomas graves»: la actividad diaria normal está afectada
EHRA IV	«Síntomas incapacitantes»: se interrumpe la actividad diaria normal

EHRA: European Heart Rhythm Association; FA: fibrilación auricular.

Tabla 1. Puntuación EHRA de los síntomas relacionados con la FA³⁴.

El trabajo de diagnóstico inicial debe guiarse por la presentación inicial. Se debe establecer el momento de inicio del episodio de arritmia para definir el tipo de FA. La mayor parte de los pacientes con FA de menos de 48 horas de duración pueden ser cardiovertidos con heparina de bajo peso molecular sin riesgo de ACV. Si la duración de la FA es > 48 horas o hay dudas sobre su duración, se puede utilizar la ecocardiografía transesofágica para descartar la presencia de trombos intracardiacos previamente a la cardioversión²²², aunque puede ser difícil en pacientes que se encuentren inestables y puede no estar

disponible en los servicios de urgencias. El ecocardiograma transtorácico puede aportar información útil para guiar la decisión clínica, aunque no puede excluir la presencia de un trombo en la orejuela izquierda. La detección de trombos en la aurícula izquierda o en su apéndice en el caso de ACV o de embolia sistémica constituye una evidencia convincente de la existencia de un mecanismo cardiogénico¹⁸⁸.

Los pacientes con FA y signos de insuficiencia cardiaca aguda requieren un control urgente de la frecuencia y, a menudo, cardioversión. Se debe realizar un ecocardiograma de urgencia en pacientes con deterioro hemodinámico para evaluar la función del ventrículo izquierdo, las válvulas cardiacas y la presión del ventrículo derecho.

Se debe realizar un diagnóstico inmediato en pacientes con sospecha de ACV o ataque isquémico transitorio, normalmente por tomografía computarizada de urgencia, y proceder al tratamiento adecuado.

Se debe valorar el riesgo de ACV. La mayoría de los pacientes con FA aguda necesitan anticoagulación, a menos que tengan un riesgo bajo de complicaciones tromboembólicas (sin factores de riesgo de ACV) y no necesiten cardioversión (p. ej., cuando la FA termina dentro de las 24-48 horas).

Después del manejo inicial de los síntomas y las complicaciones, se debe buscar las causas subyacentes de FA. La radiografía torácica es útil básicamente para detectar alguna enfermedad pulmonar intrínseca y evaluar la vasculatura pulmonar. Es importante la determinación de la función tiroidea

(normalmente determinación sérica de la tirotropina), renal (con análisis de proteinuria) y hepática, electrolitos séricos y hemograma por lo menos una vez durante la evaluación del paciente⁹², además de la determinación de la presión arterial y una prueba para diabetes mellitus (normalmente determinación de glucosa en ayunas). El ecocardiograma es útil para detectar enfermedad ventricular, valvular y auricular, así como algunas formas raras de cardiopatía congénita. Es razonable realizar una prueba de estrés en pacientes con signos o factores de riesgo de cardiopatía isquémica. Los pacientes con signos persistentes de disfunción ventricular izquierda o signos de isquemia miocárdica son candidatos para angiografía coronaria.

2.7.2. Estrategias de tratamiento

Independientemente de la necesidad de anticoagulación, las dos estrategias de manejo de la FA son el control de la frecuencia ventricular y el restablecimiento y mantenimiento del ritmo sinusal.

La opción preferible a largo plazo es todavía objeto de debate, a pesar de la publicación de grandes ensayos clínicos²²³⁻²²⁶. Ningún estudio ha demostrado diferencias entre las dos estrategias en términos de mejoría de síntomas²²³, mortalidad²²⁶ o un objetivo combinado incluyendo mortalidad y embolia sistémica²²³. No obstante, los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos requirieron más ingresos^{223,224} y presentaron más efectos adversos relacionados con el tratamiento^{223, 225, 226}. Sin embargo, a pesar de que el ensayo original AFFIRM²²⁷ demostró una supervivencia similar en pacientes asignados de forma aleatoria a estrategias de control de la frecuencia ventricular o control del ritmo, un estudio *post-hoc* posterior

demonstró que el ritmo sinusal fue un predictor independiente de mejoría de la supervivencia, sugiriendo que si existiera un método eficaz para el mantenimiento del ritmo sinusal que no tuviera los efectos secundarios del tratamiento antiarrítmico, podría ser beneficioso²²⁷. Hallazgos similares se observaron al analizar la incidencia del objetivo primario en el estudio STAF²²⁴.

Así la eficacia poco consistente y la toxicidad potencial de las terapias antiarrítmicas, ha hecho que se explore un gran espectro de alternativas no farmacológicas para la prevención y control de la FA, como la ablación con radiofrecuencia.

La estrategia terapéutica se escogerá en función de factores diversos, como la edad, el tipo de FA (paroxística, persistente o permanente) y la duración del episodio, la presencia de síntomas y la existencia de cardiopatía estructural asociada. De este modo, favorecen la decisión de control de ritmo la edad joven, la FA paroxística o persistente, la duración breve, los síntomas limitantes y la cardiopatía estructural ausente o mínima.

2.7.2.1. Control de la frecuencia ventricular

El primer paso para el tratamiento de la FA es controlar la respuesta ventricular. No obstante el nivel óptimo de control de la frecuencia cardíaca en cuanto a morbilidad, mortalidad, calidad de vida y síntomas sigue siendo desconocido. Las Guías previas recomendaban un control estricto de la frecuencia cardíaca hasta alcanzar un valor entre 60 y 80 latidos por minuto en reposo y 90-115 latidos por minuto durante el ejercicio moderado, basándose en el tipo de tratamiento aplicado en el estudio AFFIRM²²⁷. Recientemente se

ha publicado un estudio (RACE II) en el que no se ha identificado un beneficio del control estricto de la frecuencia frente a un control más laxo²²⁸. El control laxo de la frecuencia consideró un valor de frecuencia cardíaca en reposo menor de 110 latidos por minutos en la FA como diana terapéutica, mientras que el control estricto de la frecuencia tenía como objetivo alcanzar una frecuencia cardíaca en reposo menor de 80 lpm y un aumento adecuado de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio moderado²²⁸.

En pocos pacientes se precisa un control urgente de la frecuencia cardíaca, pero en estos casos puede ser preferible la cardioversión inmediata. Si se opta por frenar la conducción auriculoventricular con fármacos, -en ausencia de preexcitación ventricular-, se recomienda la administración intravenosa de un β -bloqueante o un antagonista del calcio no dihidropiridínico (verapamil, diltiazem), teniendo cuidado en caso de hipotensión arterial o insuficiencia cardíaca.

En pacientes con conducción anterógrada a través de vía accesorio (síndrome de Wolff-Parkinson-White) durante FA, la digoxina y los calcioantagonistas están contraindicados, debido a que favorecen la conducción por la vía accesorio, aumentando por consiguiente la frecuencia ventricular y promoviendo su degeneración a fibrilación ventricular. En estos pacientes se puede recurrir a la cardioversión eléctrica o antiarrítmicos del grupo I (disopiramida, procainamida, flecainida o propafenona) o del grupo III (ibutilida o amiodarona).

En el contexto agudo, la amiodarona y la digoxina intravenosas solo están indicadas de primera elección en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada y disfunción ventricular.

Los fármacos de primera línea para el control de la frecuencia ventricular de forma crónica son los β -bloqueantes, los calcioantagonistas no dihidropiridínicos y la digoxina vía oral. Los β -bloqueantes son especialmente útiles en presencia de un tono adrenérgico aumentado o isquemia miocárdica.

Por otro lado los calcioantagonistas deberían ser evitados en pacientes con disfunción sistólica debido a su efecto inotrópico negativo. En caso de pacientes sedentarios, con insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular, se puede recurrir a la digoxina vía oral. En caso de control insuficiente de la respuesta ventricular en reposo o durante el ejercicio, se puede usar una combinación entre digoxina y un β -bloqueante o un antagonista del calcio.

2.7.2.2. Control del ritmo

Cardioversión farmacológica de la FA

En pacientes con FA persistente, generalmente se intenta restablecer el ritmo sinusal mediante una cardioversión programada, aunque en ocasiones aisladas puede ser preciso realizarla de urgencia cuando la arritmia es causa de insuficiencia cardiaca, hipotensión o angina de pecho (debido a la respuesta ventricular rápida o a la ausencia de contribución de la contracción auricular al llenado ventricular), o bien en presencia de preexcitación ventricular con intervalos RR muy cortos que pudieran favorecer la aparición de fibrilación ventricular.

A la hora de seleccionar el fármaco antiarrítmico, se debe tener en cuenta no solo su eficacia, sino también las contraindicaciones y su perfil de seguridad.

Entre los fármacos antiarrítmicos para la cardioversión farmacológica, en ausencia de cardiopatía estructural, se recomienda la administración de flecainida, dofetilida, propafenona o ibutilida. Como alternativa, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular, la amiodarona puede ser útil por su menor efecto inotrópico negativo y su capacidad de frenar la conducción auriculoventricular. En los pacientes que se administre un fármaco del grupo Ic (flecainida, propafenona), se asociará un agente modulador de la conducción auriculoventricular (β -bloqueante o calcioantagonista no dihidropiridínico) para prevenir la respuesta ventricular rápida en caso de producirse un flutter auricular.

La eficacia de los fármacos antiarrítmicos para revertir la FA depende de la duración de la arritmia, siendo más eficaz si se instaura dentro de los 7 primeros días del inicio de la misma²²⁹. Para la cardioversión farmacológica de FA de menos de 7 días de duración, la flecainida, propafenona, ibutilida y dofetilida son los fármacos de primera elección. En caso de mayor duración de la FA (mayor de 7 días), las guías recomiendan el uso de dofetilida, amiodarona, o ibutilida^{10, 34}.

Mantenimiento del ritmo sinusal

No está claro que pacientes se benefician de la administración de tratamiento antiarrítmico antes de la cardioversión, aunque parece sensato

administrarlo en aquéllos en los que la cardioversión eléctrica ha fracasado previamente. Los antiarrítmicos que han demostrado su eficacia en la prevención de recurrencias inmediatas tras la cardioversión son la flecainida, propafenona, quinidina, amiodarona, sotalol e ibutilida^{10, 34}.

Estos fármacos, a excepción de la ibutilida, son eficaces en la prevención de recurrencias precoces, así como los β -bloqueantes^{10, 230}. Por otro lado, aquellos pacientes que recuperan el ritmo sinusal tras una cardioversión (eléctrica o farmacológica) deben recibir tratamiento antiarrítmico para el mantenimiento del ritmo sinusal, ya que la supervivencia libre de arritmia en caso de no hacerlo es inferior al 10%²³¹. Desafortunadamente, a pesar de la administración de antiarrítmicos y la realización de cardioversiones adicionales, el mantenimiento del ritmo sinusal a los 4 años es solo del 30%²³¹.

Antes de la instauración del tratamiento antiarrítmico, se recomienda el tratamiento de las causas precipitantes o reversibles de la FA. Por otro lado, dado el riesgo de proarritmia y otros efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos, es primordial tener en cuenta el perfil de seguridad a nivel individual, desaconsejándose en aquellos pacientes con factores de riesgo de proarritmia. Asimismo, se desaconseja el uso de los mismos en pacientes con trastornos significativos del sistema eléctrico de conducción, salvo en aquellos pacientes que sean portadores de un marcapasos definitivo.

Entre los fármacos antiarrítmicos para el mantenimiento del ritmo sinusal, y siguiendo las guías de la ESC^{10, 34}, en ausencia de cardiopatía estructural, se recomienda la administración de flecainida, propafenona, dronedarona y sotalol. Este último no se usa para la cardioversión

farmacológica de la FA dada su escasa eficacia, pero puede ser una buena opción para el mantenimiento del ritmo sinusal, en especial en presencia de enfermedad coronaria (siempre que el intervalo QT sea menor de 460 ms, los electrolitos séricos sean normales y no haya riesgos asociados de proarritmia relacionada con fármacos de clase III). La disopiramida, con efectos anticolinérgicos marcados, puede ser útil en la FA de origen vagal²³².

En caso de hipertrofia ventricular izquierda se debe evitar el sotalol ya que puede asociarse a proarritmia. Por otro lado, la flecainida y propafenona pueden usarse aunque deberían evitarse en caso de grososres mayores de 14 mm y cardiopatía isquémica. En este caso una opción adecuada sería el uso de amiodarona o dronedarona³⁴.

El sotalol o la dronedarona son los fármacos de elección en pacientes con cardiopatía isquémica, dejando la amiodarona como segunda elección debido a sus efectos secundarios extracardiacos. En estos pacientes, se debería evitar la flecainida y propafenona³⁴.

El único fármaco disponible en Europa que puede ser administrado con seguridad en pacientes con insuficiencia cardiaca es la amiodarona. Con respecto a la dronedarona inicialmente se contempló su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional I-II de la NYHA, pero recientemente y como precaución tanto la Agencia Europea del Medicamento como la Española, han incluido como contraindicación de la dronedarona en su ficha técnica la insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o antecedentes de éstas en cualquier grado^{233, 234}.

Finalmente, hay que resaltar que dados los efectos proarrítmicos de estos fármacos y a su eficacia limitada, en los últimos años el tratamiento de la FA mediante ablación con catéter ha experimentado un aumento significativo. Sin embargo, a falta de depuración de la técnica y estudios aleatorizados que demuestren su superioridad, esta opción queda reservada a pacientes sintomáticos (o con secuelas de la FA, como taquimiocardiopatía), en los que la terapia antiarrítmica no sea tolerada o sea ineficaz.

3. Tratamiento antitrombótico

El manejo de los pacientes con FA tiene tres objetivos que no son mutuamente excluyentes: el control de la frecuencia cardiaca, la prevención de tromboembolias y la corrección de las alteraciones del ritmo cardiaco. Las decisiones iniciales deben dirigirse a establecer una estrategia de control de la frecuencia y el ritmo cardiacos. En la estrategia de control de la frecuencia cardiaca, la frecuencia ventricular se controla sin compromiso de restaurar o mantener el ritmo sinusal. La estrategia de control del ritmo cardiaco pretende restaurar y/o mantener el ritmo sinusal, sin desatender el control de la frecuencia. Dependiendo de la evolución del paciente, si la estrategia inicialmente elegida fracasa se adoptará la estrategia alternativa. Independientemente de la estrategia inicialmente escogida, se prestará atención al tratamiento antitrombótico para la prevención de tromboembolias.

La prevención de las complicaciones tromboembólicas es uno de los principales objetivos de la estrategia terapéutica de la FA².

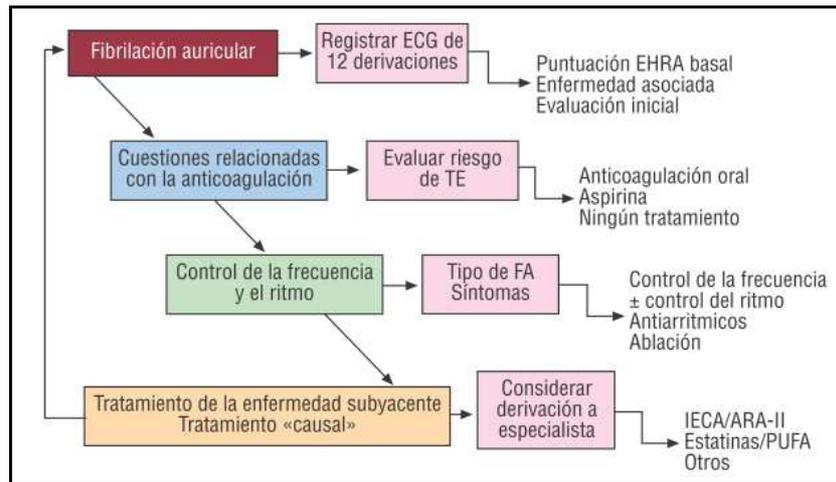


Figura 3. Manejo de los pacientes con FA³⁴.

El análisis conjunto de los datos de 5 estudios controlados y aleatorizados (BAATAF, CAFA, SPINAF, AFASAK, SPAF)²³⁵⁻²³⁹ demuestra que el tipo de FA, paroxística o crónica, no afecta al riesgo embólico, mientras que éste parece ser mayor tras el inicio de la FA, durante el primer año e inmediatamente después de la cardioversión. El análisis adicional realizado por The Atrial Fibrillation Investigators de los 5 estudios ha demostrado que los predictores de ACV, en el análisis multivariante, son: historia previa de ACV o accidente isquémico transitorio; edad superior a 65 años; historia de HTA, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o diabetes mellitus; la disfunción del ventrículo izquierdo, y dilatación de aurícula izquierda. El riesgo de ACV de los pacientes con FA paroxística se debe considerar similar al de los pacientes con FA persistente o permanente en presencia de factores de riesgo.

Los pacientes de menos de 60 años con FA «aislada», es decir, sin historia clínica previa o evidencia ecocardiográfica de enfermedad

cardiovascular, tienen un riesgo acumulado de ACV muy bajo, calculado en un 1,3% a los 15 años. La incidencia anual de ictus es inferior al 1%, porcentaje que aumenta a un 5% con la presencia de dilatación de la aurícula izquierda o disfunción de ventrículo izquierdo, a un 7,2% si existe insuficiencia cardíaca, ictus previo o HTA, y a un 17,6% cuando están presentes dos o tres factores clínicos de riesgo^{166, 167, 240}. La probabilidad de ACV en los pacientes jóvenes con FA aislada parece aumentar con la edad o el desarrollo de hipertensión, lo que pone de relieve la importancia de reevaluar periódicamente los factores de riesgo de ACV.

Como se ha dicho anteriormente, el riesgo de accidente cerebrovascular no es el mismo para todos los pacientes que tienen FA. Así, los principales factores de riesgo reconocidos del accidente cerebrovascular en pacientes con FA son ACV o accidente isquémico transitorio previo, hipertensión, edad de 75 años o más, insuficiencia cardíaca con mala función ventricular izquierda, y diabetes^{164,166}. Otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular reconocidos incluyen válvula protésica mecánica, estenosis mitral, enfermedad arterial coronaria, edad de 65 a 74 años, tirotoxicosis y sexo femenino¹⁰. Se deben tener en cuenta todos estos factores cuando se consideren las indicaciones de la anticoagulación oral. Como se señala en las directrices revisadas en 2006 para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular del American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC), no todos los factores de riesgo de accidente cerebrovascular tienen el mismo grado de asociación con el accidente cerebrovascular en pacientes con FA¹⁰.

Dos recientes revisiones sistemáticas han abordado la evidencia sobre los factores de riesgo de ACV en la FA^{241,242}, y han concluido que los antecedentes de un ACV/ataque isquémico transitorio/tromboembolia, la edad, la hipertensión, la diabetes mellitus y la cardiopatía estructural son factores de riesgo importantes. La presencia de disfunción sistólica ventricular izquierda de moderada a grave en la ecocardiografía transtorácica es el único factor independiente ecocardiográfico de riesgo de ACV en un análisis multivariable. Mientras que el riesgo de tromboembolia cuando hay un deterioro sistólico de moderado a grave es claro, el riesgo de tromboembolia en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada está menos definido²⁴¹⁻²⁴³. En la ecocardiografía transesofágica, los predictores independientes de ACV y tromboembolia son la presencia de un trombo en la aurícula izquierda (riesgo relativo [RR] = 2.5; p= 0.04), las placas aórticas complejas (RR = 2.1; p < 0,001), el ecocontraste espontáneo (RR = 3.7; p < 0,001) y las velocidades bajas en la orejuela izquierda (≤ 20 cm/s) (RR = 1.7; p < 0,01).

La presencia de enfermedad vascular aterosclerótica puede contribuir al riesgo de ACV. En la mayoría de los estudios (aunque no en todos) se observa un aumento del riesgo de ACV y tromboembolia cuando ya ha habido previamente infarto de miocardio²⁴⁴, pero un diagnóstico de «angina» per se es poco fiable, ya que la mayoría de este tipo de pacientes no tiene enfermedad coronaria. La FA confiere un mal pronóstico a los pacientes con enfermedad arterial periférica, y la presencia de placas aórticas complejas en la aorta descendente en la ecocardiografía transesofágica es un factor de riesgo independiente de ACV y tromboembolia.

El sexo femenino tiene un RR de tromboembolia ajustado de 1,6 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.3-1.9). El análisis de sexos a partir de estudios poblacionales, estudios de cohortes, cohortes de estudios clínicos y registros también indica mayores tasas de tromboembolia en mujeres.

En un análisis reciente, la proteinuria aumentó el riesgo de tromboembolia en un 54% (RR= 1.54; intervalo de confianza del 95%, 1.29-1.85), con mayor riesgo de ACV con una tasa estimada de filtración glomerular < 45 ml/min. Por lo tanto, la enfermedad renal crónica puede aumentar el riesgo de tromboembolia en la FA, aunque este tipo de pacientes también tiene un mayor riesgo de hemorragias y mortalidad y no se les ha estudiado en ensayos clínicos prospectivos.

Los pacientes con tirotoxicosis se encuentran en riesgo de sufrir FA, pero el riesgo de ACV puede estar más relacionado con la presencia de factores clínicos asociados de riesgo de ACV.

3.1. Estratificación de riesgo de accidentes cerebrovasculares y tromboembolia

En un pequeño estudio retrospectivo y poblacional realizado en el Condado de Olmsted (Minnesota, Estados Unidos) durante 3 décadas, la tasa acumulativa a los 15 años de accidentes cerebrovasculares en pacientes con FA aislada (definida como FA en pacientes menores de 60 años sin historia médica o signos ecocardiográficos de enfermedad pulmonar) fue del 1,3%²²⁰. En los estudios SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III), la tasa anual de accidentes isquémicos durante el tratamiento con aspirina fue similar en los

pacientes con FA paroxística (3,2%) y permanente (3,3%)²⁴⁵. Los pacientes con ACV o accidente isquémico transitorio previos tuvieron una tasa de accidentes posteriores del 10 al 12% anual cuando fueron tratados con aspirina; estos pacientes se benefician claramente de la anticoagulación oral a dosis ajustadas²⁴⁶. Además de la tromboembolia previa, la insuficiencia cardiaca, la hipertensión, la edad avanzada y la diabetes mellitus se han constituido en factores independientes de riesgo de accidente isquémico asociado a la FA no valvular¹⁹⁵. Otros factores, tales como sexo femenino, una presión sanguínea sistólica mayor de 160 mmHg y disfunción del ventrículo izquierdo, se han asociado de forma variable con la aparición de ACV¹⁹⁵. En los pacientes con FA no valvular, el ACV o el accidente isquémico transitorio previo constituyen el mayor factor independiente de predicción de ACV, asociado significativamente a ACV en los 6 estudios en los que se evaluó, con un incremento del riesgo relativo entre 1,9 y 3,7 (media, 3,0 aproximadamente). Todos los pacientes con ACV o accidente isquémico transitorio previos tienen que recibir anticoagulación, excepto cuando haya contraindicaciones. La edad es un factor independiente y constante de predicción de ACV, pero los pacientes mayores también tienen un riesgo mayor de complicaciones de sangrado relacionadas con la anticoagulación²⁴⁷, por lo que para establecer un tratamiento profiláctico efectivo de los ACV hay que prestar especial atención a estas consideraciones²⁴⁸.

La identificación de varios factores de riesgo de ACV clínicos ha llevado a la publicación de diversos esquemas de riesgo de ACV. La mayoría de ellos ha categorizado (artificialmente) el riesgo de ACV en «elevado, moderado y

bajo». El esquema más simple de evaluación de riesgo es la clasificación CHADS₂. El índice de riesgo CHADS₂ (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes mellitus, ACV [doble]) se ha desarrollado a partir de los criterios de los investigadores del AF Investigators and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF), y se basa en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia de ACV o ataque isquémico transitorio y 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad mayor de 75 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus o insuficiencia cardiaca reciente²⁴⁹. La incidencia ajustada de accidente cerebrovascular por cada 100 paciente-años aumenta a medida que aumenta la puntuación CHADS₂²⁵⁰.

De esta forma, el esquema de estratificación de riesgo de CHADS₂ puede usarse como una forma inicial, rápida y fácil de memorizar para valorar el riesgo de ACV. En pacientes con una clasificación CHADS₂ ≥ 2 , se recomienda tratamiento de anticoagulación oral crónico con antagonistas de la vitamina K ajustando la dosis para alcanzar una razón normalizada internacional (INR) de 2,5 (intervalo, 2-3), a menos que esté contraindicado. Este enfoque parece dar mejores resultados clínicos en los pacientes con FA en la práctica habitual^{37, 40, 251}.

Hay una clara relación entre la clasificación CHADS₂ y la tasa de ACV²⁴⁹. La validación original de este esquema ha clasificado la puntuación CHADS₂ de 0 como riesgo bajo, 1-2 como riesgo moderado y > 2 como riesgo elevado.

La puntuación de riesgo de Framingham²⁵² utiliza cinco pasos para predecir el riesgo de accidente cerebrovascular a los 5 años en la FA. Estos

pasos consideran la edad, el sexo, la tensión arterial sistólica, la diabetes y el ACV o el accidente isquémico transitorio previo y asignan puntos dependiendo de sus factores. Se suman los puntos de los pasos 1 a 5. Después se determina el riesgo predicho de accidente cerebrovascular a los 5 años para cada persona en ausencia de tratamiento anticoagulante a partir de una tabla. Esto puede ser útil para sopesar las opciones terapéuticas disponibles e incluso para ayudar a los pacientes a comprender la necesidad del tratamiento anticoagulante en primer lugar.

Las últimas guías de práctica clínica de la ESC 2010 ha intentado restar protagonismo al uso de categorías de riesgo «bajo, moderado y elevado», teniendo en cuenta el pobre valor predictivo de este tipo de categorías artificiales, y reconocer que el riesgo es un continuo. Por lo tanto, se ha realizado un enfoque basado en los factores de riesgo para una valoración más detallada del riesgo de ACV que permita recomendar un tratamiento antitrombótico según la presencia o ausencia de factores de riesgo de ACV³⁴.

El respaldo para este tipo de enfoque procede de varios análisis publicados, donde incluso los pacientes con «riesgo moderado» (actualmente definidos como clasificación CHADS₂ = 1, es decir, un factor de riesgo) todavía obtengan un beneficio significativo del tratamiento con anticoagulantes orales por encima de la aspirina, a menudo con tasas bajas de hemorragias mayores⁴⁰. Es importante señalar que la prescripción de un fármaco antiplaquetario no se asoció a menor riesgo de episodios adversos. Además, la clasificación CHADS₂ no incluye muchos factores de riesgo de ACV, y es

necesario considerar otros «modificadores del riesgo de ACV» para una evaluación integral del riesgo de ACV.

Los **factores de riesgo «mayores»** (previamente denominados factores de riesgo «elevado») son el ACV o ataque isquémico transitorio previos, la tromboembolia y la edad avanzada (≥ 75 años). La presencia de algunos tipos de valvulopatías (estenosis mitral o prótesis valvular) también puede categorizar a los pacientes con FA «valvular» como pacientes en «riesgo elevado».

Los **factores de riesgo «clínicamente relevantes no mayores»** (previamente denominados factores de riesgo «moderado») son la insuficiencia cardiaca (especialmente la disfunción sistólica ventricular izquierda de moderada a grave, definida arbitrariamente como fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$), hipertensión o diabetes mellitus.

Otros **factores de riesgo «clínicamente relevantes no mayores»** (previamente considerados «factores de riesgo menos validados») incluyen el sexo femenino, la edad de 65-74 años y la enfermedad vascular (específicamente, infarto de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica).

Es importante subrayar que los factores de riesgo son acumulativos, y la presencia simultánea de dos o más factores de riesgo «clínicamente relevantes no mayores» justificaría un riesgo de ACV lo suficientemente elevado para requerir anticoagulación.

El enfoque basado en factores de riesgo para los pacientes con FA no valvular puede expresarse también como un acrónimo, **CHA₂DS₂-VASc** (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 [doble], diabetes mellitus, ACV [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años y categoría de sexo [femenino])²⁵³. Este esquema está basado en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia clínica de ACV o ataque isquémico transitorio o edad ≥ 75 años y se asigna 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad 65-74 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca reciente, enfermedad vascular (infarto de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica, incluida revascularización previa, amputación debida a enfermedad arterial periférica o evidencia angiográfica de enfermedad arterial periférica) y sexo femenino. Dicho score, **CHA₂DS₂-VASc**, ha sido validado en cohortes observacionales distintas de la original^{254, 255}. Por lo tanto, el acrónimo amplía el esquema CHADS₂ considerando factores de riesgo adicionales de ACV que pueden influir en la decisión de anticoagular o no.

La ecocardiografía es útil para definir el origen de la FA (al detectar valvulopatía mitral reumática o miocardiopatía hipertrófica) y puede proporcionar información útil para la estratificación del riesgo tromboembólico. En los pacientes de alto riesgo con FA, el trastorno de la función sistólica del ventrículo izquierdo identificado mediante ecocardiografía transtorácica, los trombos, el fenómeno de contraste espontáneo denso o la reducción de la velocidad de flujo en la orejuela auricular izquierda y la presencia de placa ateromatosa compleja en la aorta torácica identificada mediante

ecocardiografía transesofágica se han asociado con los accidentes tromboembólicos; en este tipo de pacientes, la anticoagulación oral reduce efectivamente el riesgo de ACV. El diámetro de la aurícula izquierda y las anomalías endocárdicas fibrocalcificadas parecen tener una menor asociación con tromboembolias. No se ha establecido si la ausencia de estas anomalías ecocardiográficas permite identificar a un grupo de pacientes de bajo riesgo en los que se podría evitar la anticoagulación sin correr riesgos. Por ello, la utilidad de la ecocardiografía para determinar la necesidad de anticoagulación crónica en los pacientes con FA es limitada.

A pesar de que estos métodos de estratificación del riesgo de ACV permiten identificar a los pacientes que pueden obtener el mayor/menor beneficio con la anticoagulación, el umbral para el uso del tratamiento anticoagulante sigue siendo un tema controvertido, especialmente en los pacientes de riesgo intermedio (tasa anual de ACV del 3-5%). Algunos expertos apoyan el uso de anticoagulantes en pacientes con esta tasa de ACV²⁵⁶, mientras que otros abogan por una anticoagulación más selectiva entre los pacientes de riesgo intermedio, sopesando el riesgo individual de complicaciones de sangrado y las preferencias del paciente²⁵⁷. El umbral de beneficio en el que los pacientes prefieren el tratamiento anticoagulante varía, algunos pacientes con riesgo intermedio escogen la anticoagulación y otros no²⁵⁸.

3.2. Tratamiento antitrombótico

Aunque las dosis convencionales de warfarina reducen el riesgo de embolización en la FA comparado con el no uso de warfarina, su utilización es

difícil porque requiere de la monitorización de la razón internacional normalizada, la necesidad de evitar las interacciones dietéticas y medicamentosas, el riesgo de sangrado mayor, incluida la hemorragia intracraneal, y una subóptima eficacia en la población real^{259, 260}. La decisión del uso de tratamiento antitrombótico, para prevenir la embolización en pacientes con FA no valvular, se basa en la evaluación comparativa de los riesgos y beneficios de dicha terapia de forma individualizada.

Por estas razones, se han estudiado un número de alternativas, incluidas las aspirina, bajas dosis de warfarina más aspirina, y clopidogrel más aspirina. La warfarina ha sido superior a estas alternativas en pacientes con alto riesgo de ictus, mientras que la aspirina es considerada una opción razonable en pacientes con bajo riesgo de tromboembolismo.

Nuevos inhibidores del factor Xa e inhibidores directos de la trombina están siendo evaluados en cuanto a eficacia y seguridad comparados con la warfarina.

3.2.1. Tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K frente a control

De los 5 ensayos aleatorizados y controlados con placebo sobre la eficacia de la anticoagulación en prevención primaria de episodios embólicos en pacientes con FA no valvular generalmente crónica, cuatro de ellos, AFASAK²³⁵, BAATAF²³⁶, SPAF²³⁷ y SPINAF²³⁹, fueron suspendidos prematuramente porque la incidencia de ictus era significativamente mayor en

el grupo placebo, y el quinto estudio, CAFA²³⁸, se suspendió por los resultados positivos de los otros estudios.

Existen cinco grandes estudios clínicos aleatorizados publicados entre 1989 y 1992 que han evaluado la eficacia de los antagonistas de la vitamina K principalmente para la prevención primaria de tromboembolia en pacientes con FA no valvular. Hay un sexto estudio clínico que se ha centrado en la prevención secundaria en pacientes que han sobrevivido a un ACV o ataque isquémico transitorio no discapacitante.

Un metaanálisis de estos estudios demuestra una incidencia global de ictus del 4,5% anual en el grupo control, que era reducida a un 1,4% con anticoagulación (reducción del riesgo del 68%)¹⁶⁴. La incidencia anual de hemorragias mayores con anticoagulación era del 1,3% respecto a un 1% en el grupo control. Estos datos demuestran claramente el beneficio de la anticoagulación respecto al placebo en la prevención primaria de ictus en la población general con FA no valvular, con un leve incremento en el riesgo de hemorragias mayores⁸.

En un metaanálisis, la reducción del RR con los antagonistas de la vitamina K fue muy significativa y llegó hasta un 64%, lo que corresponde a una reducción absoluta anual del riesgo en todos los ACV de un 2,7%²⁶¹. Cuando se consideraron únicamente los ACV isquémicos, el uso de antagonistas de la vitamina K con la dosis ajustada se asoció a una reducción del RR del 67%. Esta reducción fue similar para la prevención primaria y la secundaria y para los ACV discapacitantes y no discapacitantes. Es importante señalar que muchos ACV que tuvieron lugar en pacientes tratados con antagonistas de la

vitamina K ocurrieron cuando estos no estaban tomando el tratamiento o cuando estaban anticoagulados de forma subterapéutica. La mortalidad por cualquier causa se redujo significativamente (26%) en el grupo con antagonistas de la vitamina K con dosis ajustadas comparadas con los controles. El riesgo de hemorragia intracraneal fue bajo.

En cuanto a la prevención secundaria de ACV, existe un estudio aleatorio y controlado que compara warfarina, aspirina y placebo en pacientes con FA no valvular que han tenido un episodio embólico cerebral, ictus o accidente isquémico transitorio en los 3 meses previos, que es el EAFT²⁶². En esta población, el riesgo de recurrencia era del 12% en el grupo placebo, significativamente mayor que en la población global de FA no valvular, demostrándose con la anticoagulación una reducción del riesgo relativo del 66%, similar a la de los estudios previos, pero al tener un mayor riesgo el beneficio absoluto es mayor. Aunque el riesgo de hemorragias está aumentado en esta población, la ratio riesgo/beneficio está fuertemente a favor de la anticoagulación⁸.

En los pacientes que han tenido un episodio embólico el riesgo de recurrencia es muy elevado en los meses siguientes, por lo que la anticoagulación debe iniciarse lo más tempranamente posible; sin embargo, existe el riesgo de transformación hemorrágica del infarto cerebral. Basándose en la revisión de la bibliografía y en un estudio clínico aleatorizado, se recomienda iniciar el tratamiento anticoagulante en pacientes con infartos cerebrales de probable origen embólico, de tamaño pequeño y moderado, si en la tomografía axial computerizada realizada a las 24 horas no se objetiva

hemorragia, mientras que en los pacientes con infartos de tamaño grande se recomienda que la anticoagulación se retrase hasta que una tomografía axial computerizada efectuada a los 7 días excluya hemorragia^{263, 264}.

Cuatro de estos estudios clínicos estaban controlados con placebo; de los dos que tenían diseño doble ciego respecto a la anticoagulación, uno se interrumpió precozmente debido a evidencia externa de que la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K era superior al placebo, y el otro no incluyó a mujeres. En tres de los estudios clínicos, la dosis de antagonistas de la vitamina K se reguló según el cociente del tiempo de protrombina, mientras que dos estudios usaron intervalos objetivos de INR de 2,5-4 y 2-3.

Según los resultados de estos estudios clínicos, el tratamiento con antagonistas de la vitamina K se debe considerar en los pacientes con FA con al menos un factor de riesgo de ACV siempre que no haya contraindicaciones, realizando una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio y teniendo en cuenta las preferencias del paciente.

El tratamiento anticoagulante óptimo debe encontrar el equilibrio entre la prevención de ACV isquémicos a la vez que se evitan complicaciones hemorrágicas. El ajuste de la dosis mínima de anticoagulación para minimizar el riesgo de sangrado es particularmente importante en los pacientes mayores con FA. La máxima protección contra ACV isquémicos en pacientes con FA se alcanza posiblemente con un INR de 2,0 a 3,0³⁷. A pesar de que hoy día un número mayor de pacientes ancianos con FA reciben tratamiento anticoagulante, las tasas de hemorragia cerebral son considerablemente menores que en el pasado, entre el 0,1 y el 0,6% en los últimos estudios

publicados. Estos datos podrían derivarse de una menor intensidad de la anticoagulación, un mayor cuidado en el ajuste de las dosis o un mejor control de la hipertensión²⁶⁵⁻²⁶⁷.

A pesar de las indicaciones reconocidas del uso de warfarina y su evidente eficacia en la prevención del accidente cerebrovascular, el tratamiento con warfarina sigue siendo utilizado de forma insuficiente²⁶⁸. La mayoría de los estudios indica que se utiliza entre el 40% y el 60% en pacientes con FA y factores de riesgo de accidente cerebrovascular. Además, aunque el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta claramente al aumentar la edad, el uso de warfarina disminuye a medida que envejecen los pacientes²⁶⁸. Los que menos utilizan warfarina son los ancianos. En este grupo el motivo principal sigue siendo el miedo a una hemorragia intracraneal. Aunque las decisiones de si utilizar o no warfarina se deben individualizar de unos casos a otros, los riesgos de posible hemorragia intracraneal o hemorragia grave habitualmente son superados significativamente por los riesgos de accidente cerebrovascular o de embolia sistémica, por lo que la mayoría de las veces está justificado el tratamiento con warfarina^{269, 270}.

3.2.2. Tratamiento antiplaquetario frente a control

Ocho estudios clínicos independientes aleatorizados y controlados, que incluyeron en conjunto a 4.876 pacientes, han explorado los efectos profilácticos del tratamiento antiplaquetario, fundamentalmente aspirina frente a placebo, en el riesgo de tromboembolia en pacientes con FA²⁶¹.

Cuando se comparó la aspirina sola frente a placebo o ausencia de tratamiento en siete estudios clínicos, el tratamiento con aspirina se asoció a una reducción no significativa del 19% (intervalo de confianza del 95%, -1% a 35%) en la incidencia de ACV. La aspirina produjo una reducción del riesgo absoluto del 0,8% anual en los ensayos clínicos de prevención primaria y un 2,5% anual en la prevención secundaria²⁶¹. La aspirina también se asoció a una reducción del 13% (intervalo de confianza del 95%, -18% a 36%) en los ACV discapacitantes y una reducción del 29% (intervalo de confianza del 95%, -6% a 53%) en los ACV no discapacitantes. Cuando sólo se consideraron los ACV clasificados como isquémicos, la aspirina produjo una reducción en la aparición de ACV del 21% (intervalo de confianza del 95%, -1% a 38%). Cuando se incluyeron los resultados de todas las comparaciones de fármacos antiplaquetarios y los grupos placebo o control en un metaanálisis, el tratamiento antiplaquetario redujo los ACV en un 22% (intervalo de confianza del 95%, 6% a 35%)²⁶¹. Si bien estos resultados muestran una tendencia a una menor tasa de eventos en el grupo de aspirina, sólo el ensayo clínico SPAF-I evidenció una reducción estadísticamente significativa de los mismos.

La dosis de aspirina difiere marcadamente entre los estudios, desde 50 a 1.300 mg diarios, y no hay heterogeneidad significativa entre los resultados de los distintos ensayos clínicos individuales. Como se ha dicho, una parte importante del efecto beneficioso de la aspirina se debe a los resultados de un único estudio clínico positivo, el estudio SPAF-I²³⁷, que describe un 42% de reducción del riesgo de ACV con aspirina 325 mg frente a placebo. En ese estudio hay heterogeneidad interna, con ciertas inconcordancias en cuanto al

efecto de la aspirina entre los resultados de los brazos del estudio en los que el uso de warfarina era posible (reducción del RR del 94%) y en los que no (reducción del RR del 8%). Además, la aspirina tuvo menor efecto en las personas mayores de 75 años y no previno los ACV graves o recurrentes. El ensayo clínico SPAF-I también se interrumpió precozmente y sus resultados pueden estar exagerados. Desde el punto de vista farmacológico, con 75 mg de aspirina se alcanza una inhibición plaquetaria casi completa. Además, las dosis bajas de aspirina < 100 mg son más seguras que las dosis altas (como 300 mg), teniendo en cuenta que las tasas de hemorragia con dosis altas de aspirina son significativas. Por lo tanto, si se usa aspirina, es razonable utilizar dosis en el extremo inferior del intervalo permitido (75-100 mg diarios).

La magnitud de la reducción de ACV en el grupo de aspirina frente a placebo en el metaanálisis (19%)²⁶¹ es más o menos similar a la observada cuando la aspirina se administra a pacientes vasculares. Teniendo en cuenta que la FA coexiste habitualmente con vasculopatías, el moderado beneficio observado con la aspirina en la FA probablemente se deba a su efecto en ellas.

En el estudio Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial²⁷¹, se aleatorizó a los pacientes con FA aislada a un grupo de aspirina (150-200 mg/día) o un grupo control sin tratamiento anticoagulante ni antiplaquetario. El estudio se interrumpió prematuramente al no esperarse beneficio derivado de la administración de aspirina en el grupo de intervención, con tasas para el evento principal de análisis (muerte cardiovascular, ACV o accidente isquémico transitorio) del 3,1% y 2,4% anual en el grupo de intervención y control, respectivamente. Por otro lado, el tratamiento con aspirina produjo más riesgo

de hemorragias mayores (1,6%) que el control (0,4%), aunque no de manera significativa.

3.2.3. Tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K frente a tratamiento antiplaquetario

En varios ensayos clínicos^{235,237,262,272-277} se ha realizado una comparación directa entre los efectos de los antagonistas de la vitamina K y la aspirina que ha demostrado que estos son significativamente superiores, con una reducción del RR del 39%, como se desprende de los resultados del metanálisis de Hart et al²⁶¹. En él se incluyen los principales ensayos clínicos que compararon el tratamiento anticoagulante con antagonistas de las vitamina K frente a tratamiento antiplaquetario. Entre ellos destacan el estudio AFASAK I, SPAF I y II, y el EAFT por su tamaño muestral.

En el estudio AFASAK I²³⁵ se incluyeron a 1007 pacientes con FA no valvular crónica que fueron aleatorizados a recibir warfarina, aspirina o placebo. Se estableció como endpoint primario la aparición de complicaciones tromboembólicas (ACV, accidente isquémico transitorio o complicaciones embólicas viscerales o en extremidades), mientras que el endpoint secundario fue la mortalidad. La incidencia de complicaciones tromboembólicas y mortalidad cardiovascular fue significativamente menor en el grupo de la warfarina que en el de la aspirina y grupo placebo, los cuales no difieren significativamente. Por lo tanto, la anticoagulación con warfarina puede ser recomendada para prevenir las complicaciones tromboembólicas en pacientes con FA no valvular crónica.

El estudio Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF I)²³⁷, estudio multicéntrico y randomizado, comparó aspirina o warfarina con placebo para la prevención de ictus isquémicos y embolia sistémica (eventos primarios), e incluyó a 1330 pacientes hospitalizados y ambulatorios con fibrilación auricular intermitente o permanente. Durante el seguimiento, la tasa de eventos primarios en los pacientes asignados al grupo placebo fue del 6,3% por año que se redujo en un 42% en aquellos asignados al grupo de aspirina (3.6% por año; $p = 0.02$; 95% intervalo de confianza, 9-63%). En el subgrupo de la warfarina (la mayoría menores de 76 años), con dosis ajustadas de warfarina para prolongar el tiempo de protrombina de 1,3 a 1,8 veces, se redujo el riesgo de eventos primarios en un 67% (warfarina versus placebo, 2.3% versus 7.4% por año; $p = 0.01$; 95% intervalo de confianza, 27-85%). Los eventos primarios o la mortalidad disminuyeron en un 58% ($p = 0,01$) en el grupo de la warfarina y un 32% ($p = 0,02$) en el de la aspirina. El riesgo de sangrado significativo fue del 1,5%, 1,4%, y 1,6% por año en pacientes asignados a warfarina, aspirina, y placebo, respectivamente.

En el primer estudio de prevención de ictus en fibrilación auricular (SPAF I)²³⁷, la comparación directa de warfarina con aspirina estuvo limitada por el pequeño número de eventos tromboembólicos. El estudio SPAF II²⁷² se realizó con la finalidad de abordar esta cuestión y también para evaluar los efectos diferenciales de los dos tratamientos según la edad. Se comparó warfarina (ratio de tiempo de protrombina 1.3-1.8, INR 2.0-4.5) con aspirina 325 mg diarios para la prevención de ictus isquémico y embolia sistémica (eventos primarios) en dos ensayos paralelos aleatorizados que incluyeron 715

pacientes de 75 años o menos y 385 pacientes mayores de 75 años. En los pacientes más jóvenes, la warfarina disminuyó la tasa absoluta de eventos primarios en un 0,7% por año (95% intervalo de confianza -0,4 a 1,7). La tasa de eventos primarios por año fue del 1,3% con warfarina y 1,9% con aspirina (riesgo relativo [RR] 0.67, 95% intervalo de confianza 0.34 a 1.3; $p = 0.24$). La tasa absoluta de eventos primarios en el subgrupo de pacientes menores de 75 años y bajo riesgo (sin hipertensión, insuficiencia cardíaca o tromboembolismo previo) tratados con aspirina fue muy baja (0,5% anual). Entre los pacientes de mayor edad, warfarina disminuyó la tasa absoluta de eventos primarios en un 1,2% por año (95% intervalo de confianza -1,7 a 4,1). La tasa de eventos primarios por año fue del 3,6% con warfarina y del 4,8% con aspirina (RR 0.73, 95% intervalo de confianza 0.37 a 1.5; $p = 0.39$). En este grupo de mayor edad, la tasa de todos los ictus con déficit residual (isquémico o hemorrágico) fue del 4,3% por año con aspirina y del 4,6% por año con warfarina (RR 1.1, 95% intervalo de confianza 0.55 a 2.1; $p = 0.82$). Warfarina puede ser más eficaz que aspirina para la prevención de ictus isquémicos en pacientes con fibrilación auricular, pero la reducción absoluta en la tasa de accidente cerebrovascular por warfarina es pequeña. Los pacientes más jóvenes sin factores de riesgo, tratados con aspirina, presentaron una tasa de accidentes cerebrovasculares muy baja. En los pacientes de mayor edad la tasa de ictus (isquémico y hemorrágico) fue sustancial, con independencia de cuál fuera el tratamiento administrado. Por lo tanto, la edad del paciente y el riesgo inherente deben ser considerados en la elección de la profilaxis antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular.

En el estudio EAFT (European Atrial Fibrillation Trial)²⁶² pacientes que habían sufrido un accidente isquémico transitorio reciente o un infarto isquémico fueron randomizados a recibir anticoagulación o tratamiento con aspirina o placebo. Los pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación fueron randomizados a recibir antiagregación o placebo. Se consideraron como eventos la mortalidad por enfermedad vascular, cualquier ictus, infarto de miocardio o embolismo sistémico. Durante el seguimiento la tasa de eventos fue del 8% en pacientes asignados al grupo de la anticoagulación versus 17% en el grupo placebo (hazard ratio [HR] 0.53; 95% intervalo de confianza 0.36-0.79; $p = 0.001$). El riesgo de ictus se redujo de un 12% a un 4% por año (HR 0.34; 95% intervalo de confianza 0.20-0.57; $p < 0.001$). Entre todos los pacientes que recibieron aspirina, la incidencia anual de eventos fue del 15%, frente al 19% del grupo placebo (HR 0.83; 95% intervalo de confianza 0.65-1.05; $p = 0.12$). La anticoagulación fue significativamente más eficaz que la aspirina (HR 0.60; 95% intervalo de confianza 0.41-0.87; $p = 0.008$). La incidencia de sangrado mayor fue baja, tanto en el grupo de anticoagulación (2,8% por año) como en el de aspirina (0,9% por año). No se identificaron sangrados intracraneales en pacientes que recibieron anticoagulación. Dicho estudio concluye que la anticoagulación es efectiva en la reducción del riesgo de eventos vasculares recurrentes en pacientes con FA no valvular con accidente isquémico transitorio reciente o ictus isquémico. En términos absolutos: 90 eventos vasculares (principalmente ictus) son prevenidos si 1000 pacientes son tratados con anticoagulación oral durante 1 año. La aspirina es segura, aunque menos eficaz, siendo una alternativa

cuando la anticoagulación está contraindicada; previne 40 eventos vasculares cada año por cada 1000 pacientes tratados.

3.2.4. Otros regímenes farmacológicos antitrombóticos

En el ensayo clínico Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events-Warfarin arm (ACTIVE W)²⁷⁸, que comparó la terapia combinada de clopidogrel y aspirina frente a antagonistas de la vitamina K, el tratamiento anticoagulante fue superior a la combinación de clopidogrel más aspirina (reducción del RR del 40%; intervalo de confianza del 95%, 18%-56%), sin diferencias en los episodios hemorrágicos entre los brazos de tratamiento²⁷⁸. Los resultados del estudio clínico en el brazo de aspirina (ACTIVE A)²⁷⁹, comparación de terapia combinada de clopidogrel más aspirina frente a aspirina sola a la misma dosis, indicaron que los episodios vasculares mayores se redujeron en los pacientes que recibieron aspirina-clopidogrel que con la monoterapia de aspirina (RR = 0.89; intervalo de confianza del 95%, 0.81-0.98; p = 0.01), principalmente por una reducción relativa del 28% en la tasa de ACV en el tratamiento combinado²⁷⁹. La hemorragia mayor aumentó significativamente (el 2 frente al 1.3% anual; RR = 1.57; intervalo de confianza del 95%, 1.29-1.92; p < 0.001), de forma similar a lo observado en el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Es importante señalar que el 50% de los pacientes fueron incluidos en el ensayo clínico debido a la «percepción» del médico de que eran inadecuados para el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, el 23% tenía un factor de riesgo de hemorragia cuando se les incluyó en el estudio, y el 26% por preferencia del paciente. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con antecedente de úlcera péptica

en los 6 meses previos, que presentasen trombocitopenia significativa, hemorragia intracraneal previa, o consumo abusivo de alcohol. Por lo tanto, el tratamiento de aspirina más clopidogrel quizá se pueda considerar una medida provisional en pacientes de alto riesgo cuando el tratamiento con antagonistas de la vitamina K es poco apropiado (falta de acceso para una adecuada monitorización del INR, amplias fluctuaciones y dificultad para el control del INR, o por preferencia del paciente a pesar de explicar las ventajas de la anticoagulación oral), pero no como una alternativa al tratamiento con antagonistas de la vitamina K en pacientes que tengan riesgo elevado de hemorragias.

Se han estudiado otros fármacos antiplaquetarios para el tratamiento de la FA, como el indobufeno y el triflusal, con resultados que indican cierto beneficio, aunque son necesarios más datos. Se han estudiado las combinaciones de antagonistas de la vitamina K (INR 2-3) con tratamiento antiplaquetario, pero no se han observado efectos beneficiosos en los ACV isquémicos o episodios vasculares, aunque se ha evidenciado una mayor tasa de hemorragia. Por lo tanto, en pacientes con FA que sufren un ACV isquémico a pesar de la dosis ajustada de antagonistas de la vitamina K (INR 2-3), se puede considerar aumentar la intensidad de la anticoagulación hasta un intervalo de INR más elevado, de 3-3,5, en vez de añadir un fármaco antiplaquetario, teniendo en cuenta que el riesgo apreciable de hemorragias mayores se inicia con $INR > 3,5$.

3.2.5 .Nuevos fármacos anticoagulantes

Se están desarrollando varios fármacos anticoagulantes nuevos para la prevención de los ACV en la FA, que pueden agruparse en dos clases, los inhibidores orales directos de la trombina (como el dabigatrán etexilato y AZD0837) y los inhibidores orales del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán, YM150, etc.). En cuanto a los nuevos anticoagulantes citados decir que tanto dabigatrán etexilato como rivaroxabán se encuentran ya disponibles para su uso en España.

El estudio Randomized Evaluation of Longterm anticoagulant therapy with dabigatrán etexilate (RE-LY)^{280, 281}, es un estudio de no inferioridad en el que los pacientes que presentaban FA con riesgo de ictus fueron randomizados a recibir dosis fijas de dabigatrán, 110 mg o 150 mg dos veces al día, o dosis ajustadas de warfarina. Los resultados mostraron que dabigatrán etexilato en dosis de 110 mg dos veces al día no fue inferior y dabigatrán etexilato en dosis de 150 mg dos veces al día fue superior a warfarina para la prevención de ictus y embolismo sistémico. La tasa de sangrado mayor fue significativamente más baja en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato 110 mg comparado con warfarina. La tasa de ictus hemorrágico fue 0,38% en el grupo de warfarina comparado con 0,12% con dabigatrán etexilato 110 mg y 0,10% con dabigatrán etexilato 150 mg. Sin embargo, hubo una mayor tasa de abandono de tratamiento en el grupo de dabigatrán etexilato (probablemente debido a efectos adversos graves gastrointestinales) y un pequeño aumento no significativo en la tasa de infarto de miocardio^{259, 281}. Aunque aproximadamente el 80% de la dosis de dabigatrán etexilato se elimina por vía renal, el análisis

por subgrupos reveló que no hubo una interacción significativa en el efecto del tratamiento con dabigatrán entre los diferentes niveles basales de aclaramiento de creatinina teniendo en cuenta que se incluyeron pacientes con aclaramiento ≥ 30 ml/min²⁸⁰. Además los análisis de subgrupos mostraron que ambas dosis de dabigatrán etexilato (110 mg y 150 mg dos veces al día), en comparación con la warfarina, tenían bajo riesgo de sangrado intracraneal y extracraneal en pacientes < 75 años. Sin embargo, en los pacientes > 75 años, el riesgo de sangrado intracraneal fue menor, pero el riesgo de sangrado extracraneal fue similar o superior con la dosis de dabigatrán etexilato comparado con warfarina²⁸².

La eficacia y seguridad de rivaroxabán en el estudio Rivaroxabán versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation (ROCKET AF)²⁸³, administrado en dosis de 20 mg diarios o 15 mg en pacientes con CrCl = 30-49 ml/min, fue comparada con dosis ajustada de warfarina (objetivo INR 2,5 [rango 2,0-3,0]) para la prevención de ictus y embolismo periférico. Los criterios de participación incluían ictus previo, accidente isquémico transitorio, o embolismo sistémico, o dos o más de los siguientes factores de riesgo: insuficiencia cardíaca y/o fracción de eyección de ventrículo izquierdo $\leq 35\%$, hipertensión, edad ≥ 75 años o diabetes mellitus²⁸³. El endpoint primario de eficacia fue el compuesto por ictus o embolismo periférico. En cuanto a la seguridad el principal endpoint fueron los eventos de sangrado mayor y no mayor, clínicamente relevantes. Los resultados mostraron que el rivaroxabán no fue inferior a warfarina en el estudio por intención de tratar. Durante el periodo de tratamiento, rivaroxabán tuvo un bajo riesgo de ictus y embolismo periférico

versus warfarina. Aunque no hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto al riesgo de sangrado mayor, tanto el sangrado intracraneal como el sangrado fatal ocurrieron menos frecuentemente en el grupo de rivaroxabán. Los análisis por subgrupos revelaron que el efecto de rivaroxabán, comparado con warfarina, fue consistente en los diferentes subgrupos de análisis considerados, incluyendo la edad (< 75 años y \geq 75 años) y la función renal (CrCl > 80, 50-80 o < 50 ml/min)²⁸³.

El estudio Apixabán VERSus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES (AVERROES) se interrumpió debido a una evidencia clara de reducción de ACV y embolia sistémica con 5 mg de apixabán b.i.d. comparado con 81-324 mg de aspirina una vez al día en pacientes intolerantes o no adecuados para antagonistas de la vitamina K, con un perfil de seguridad aceptable²⁸⁴. El estudio Apixabán versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)²⁸⁵ incluyó un total de 18.201 sujetos con FA y al menos un factor de riesgo para ictus siendo asignados a recibir apixabán 5 mg dos veces al día o warfarina (INR 2-3). El estudio fue diseñado inicialmente para testar la no inferioridad de apixabán respecto a warfarina en cuanto a eficacia. Los investigadores encontraron que apixabán no fue solo no inferior a warfarina sino que mostró superioridad en cuanto a la reducción del riesgo de ictus o embolia sistémica en un 21% y el riesgo de sangrado mayor en un 31%. Apixabán, comparado con warfarina, también redujo la mortalidad por cualquier causa en un 11%²⁸⁵. En el análisis por subgrupos los efectos fueron consistentes en todos ellos, incluyendo los pacientes \geq 75 años.

Estos estudios en los que se compara dabigatrán, rivaroxabán y apixabán con warfarina mostraron resultados similares en cuanto a la reducción significativa del riesgo de ictus hemorrágico. De estos tres fármacos solo el dabigatrán a dosis de 150 mg demostró tener una significativa reducción del riesgo de ictus isquémico comparado con warfarina; sin embargo, incluso en este caso, hubo una mayor influencia en los ictus hemorrágicos que en los accidentes cerebrovasculares isquémicos. Del mismo modo, el riesgo de sangrado mayor se redujo con cada uno de los tres fármacos, comparado con warfarina, y apixabán también demostró reducción de las tasas de sangrado mayor por todas las causas. Por lo tanto, los nuevos anticoagulantes cuentan con mejores perfiles de sangrado comparados con warfarina en pacientes con FA.

En cuanto a la mortalidad apixabán es el primer anticoagulante nuevo que demostró una reducción significativa en el riesgo de muerte por cualquier causa comparado con warfarina. Dabigatrán mostró una reducción borderline en el riesgo de muerte por cualquier causa comparada con warfarina. Por lo tanto hay una reducción de aproximadamente el 10% en el riesgo de muerte por cualquier causa a través de estos tres ensayos en los cuales los nuevos anticoagulantes son comparados con warfarina en pacientes con FA.

A pesar de estas similitudes, hay importantes diferencias en el diseño de los estudios y la administración de los fármacos. En el estudio RE-LY²⁸⁰, la asignación a dabigatrán o warfarina no fue ocultada. En contraste, ROCKET AF²⁸³ y ARISTOTLE²⁸⁵ fueron estudios a doble ciego. En el estudio RE-LY y ARISTOTLE, dabigatrán y apixabán fueron administrados dos veces al día;

mientras que en el estudio ROCKET AF, rivaroxabán fue administrado una vez al día. Los sujetos en los estudios RE-LY y ARISTOTLE podían tener un solo factor de riesgo de ictus, mientras que en el estudio ROCKET AF incluyó a población de alto riesgo. El porcentaje medio de tiempo en el que el INR estuvo en rango terapéutico de 2 a 3, una medida que evalúa la calidad de las dosis de warfarina, fue del 64% en el estudio RE-LY, 55% en el estudio ROCKET AF, y 62% en el estudio ARISTOTLE. Además hubo diferencias entre los estudios en cuanto al análisis estadístico y la potencia.

Los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa han superado la necesidad de la monitorización rutinaria de sangre, siendo los resultados de los estudios alentadores de forma general y por subgrupos. Sin embargo, el cambio por un nuevo fármaco puede que no sea necesario para aquellos pacientes en los que el INR ha sido bien controlado con warfarina durante años. Además, aunque los nuevos anticoagulantes tienen un inicio y fin de acción más rápido que la warfarina, los agentes para revertir el efecto de estos fármacos todavía no han sido desarrollados y no están disponibles.

Además se espera que la warfarina genérica sea más barata que estos nuevos fármacos, incluso con el gasto asociado de la monitorización del INR, por lo que es probable que los datos acerca del coste-eficacia influyan en la toma de decisiones clínicas. Por lo tanto, a pesar de que los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa son una alternativa atractiva, la warfarina continuará siendo utilizada mundialmente en pacientes con FA.

La investigación inicial para reemplazar a la warfarina comenzó con la búsqueda de fármacos que simplemente fueran no inferiores a warfarina. El

estudio ARISTOTLE, conjuntamente con los estudios RE-LY y ROCKET AF, sugieren que apixabán, dabigatrán y rivaroxabán han llegado aún más lejos. En estos tres grandes estudios con diferentes poblaciones de pacientes con FA, los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa han demostrado tener un perfil favorable en cuanto al riesgo de sangrado y ser al menos tan eficaces como la warfarina.

3.3. Recomendaciones actuales para el tratamiento antitrombótico

Los estudios controlados han demostrado que la anticoagulación con warfarina reduce de forma significativa la incidencia de ictus isquémico. Sin embargo, se incrementa el riesgo de hemorragias, por lo que la ratio riesgo-beneficio debe ser evaluada en cada paciente²⁸⁶.

Los pacientes con una historia de accidente isquémico transitorio o ictus previo tienen un elevado riesgo de recurrencia y deben ser anticoagulados. La anticoagulación también debe considerarse en todos los pacientes con FA, sobre todo si existen factores de riesgo de episodios embólicos, ya sean clínicos o ecocardiográficos. En la FA paroxística, la indicación de anticoagulación también debe basarse en la presencia y tipo de enfermedad cardíaca subyacente y otros factores predisponentes, recomendándose el mismo abordaje que en la FA establecida hasta que se disponga de nuevos datos sobre su riesgo²⁸⁶.

El American College of Chest Physicians recomienda la anticoagulación crónica con warfarina en la FA no valvular con un INR para la mayoría de los pacientes entre 2 y 3²⁸⁷. En pacientes ancianos y en aquellos con mayor riesgo

de hemorragia cerebral, posiblemente la ratio riesgo-beneficio sea mayor con un INR inferior, próximo a 2, aunque no está aceptado por todos los autores. En pacientes con mayor riesgo embólico se requieren niveles más elevados de anticoagulación, como en prevención secundaria de embolias (INR de 3).

En cuanto al tratamiento antiagregante con aspirina, debe considerarse en los pacientes con muy bajo riesgo embólico, pacientes menores de 60 años, sin enfermedad cardíaca ni otros factores predisponentes, en los que por su bajo riesgo la aspirina es preferible a la anticoagulación, aunque en este subgrupo también sería aceptable no iniciar tratamiento antitrombótico alguno. También podría considerarse el tratamiento con aspirina en aquellos pacientes con indicación de anticoagulación en la que, por el riesgo elevado de hemorragia u otras razones, se desestime la misma²⁸⁶.

Los tratamientos combinados de anticoagulación con warfarina a bajo nivel y aspirina no proporcionan beneficios, por lo que son desestimados en el momento actual²⁸⁶.

Las recomendaciones para el tratamiento antitrombótico deben basarse en la presencia o ausencia de factores de riesgo de ACV y tromboembolia, más que en una clasificación artificial en categorías de riesgo elevado, moderado o bajo³⁴.

La decisión de recomendar anticoagulación, aspirina, o ningún tratamiento se basa en la evaluación del riesgo de embolia sin tratamiento y el riesgo de sangrado con tratamiento antitrombótico.

En las últimas guías de práctica clínica sobre FA europeas y americanas se recomienda el empleo del esquema CHADS₂^{34, 288}. El esquema CHADS₂ de estratificación de riesgo de ACV se debe utilizar como una herramienta inicial simple, y fácil de recordar, de evaluación de riesgo de ACV, especialmente adaptada para los médicos de atención primaria y no especialistas. En pacientes con una clasificación CHADS₂ ≥ 2, se recomienda un tratamiento crónico con anticoagulantes orales con dosis ajustadas, por ejemplo antagonistas de la vitamina K, con el objeto de alcanzar un valor INR en el intervalo 2-3, a menos que esté contraindicado³⁴.

Los pacientes con puntuación 0 en la clasificación CHADS₂ presentan bajo riesgo y por lo tanto pueden ser tratados con aspirina (dosis diaria entre 75-325 mg).

Los pacientes con una clasificación CHADS₂ de 0-1 se encuentran en un riesgo intermedio de ictus y deberían ser tratados con warfarina (INR 2-3) o aspirina (75-325 mg diarios). La elección entre las dos terapias dependerá de muchos factores, incluido la evaluación clínica del riesgo de ACV, para ello se recomienda usar un enfoque más integral, basado en los factores de riesgo, que incorpore otros factores de riesgo de tromboembolia³⁴. El enfoque basado en los factores de riesgo puede expresarse también como un sistema de puntuación, la clasificación CHA₂DS₂-VASC²⁸⁹. Éste es considerado por las guías europeas mientras que las americanas y canadienses no lo incluyen^{288, 290}. Muchos estudios clínicos contemporáneos sobre prevención de ACV en la FA han incluido algunos de los factores de riesgo adicionales como parte de sus criterios de inclusión²⁷⁸⁻²⁸⁰.

En todos los casos en que se considere la anticoagulación oral, es necesario discutir ventajas e inconvenientes con el propio paciente, evaluar el riesgo de complicaciones hemorrágicas, tener capacidad para mantener de forma segura una anticoagulación crónica ajustada y considerar las preferencias del paciente. En algunos pacientes —p. ej., mujeres < 65 años sin otros factores de riesgo, es decir, una clasificación CHA₂DS₂-VASc de 1—, se puede considerar el tratamiento con aspirina en vez de la anticoagulación oral³⁴. Aunque las guías europeas dan un grado de evidencia A (datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis) a la prescripción de anticoagulación oral en pacientes con CHA₂DS₂-VASc ≥ 1, hasta donde sabemos no existe ni un solo ensayo que haya evaluado este score en el contexto de una comparación entre anticoagulantes orales y antiplaquetarios. Los únicos artículos que describen la incidencia de eventos embólicos en pacientes con FA no valvular y CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 provienen de dos estudios: uno de ellos observacional, basado en la cohorte del EuroHeart Survey for Atrial Fibrillation en pacientes no anticoagulados²⁵³, y el otro un análisis post-hoc de los pacientes anticoagulados²⁸⁹ incluidos en dos ensayos clínicos que compararon anticoagulación oral y ximelagatrán. En el primero, se observó 1 evento embólico en 164 pacientes no anticoagulados seguidos durante 1 año (0,6/100 pacientes-año), y en el segundo, 3 eventos en 653 pacientes-año anticoagulados (0,46/100 pacientes-año), sin que se describan las tasas de hemorragia. Ruiz et al, aún con la limitación del reducido número de pacientes, confirman el beneficio de la anticoagulación oral en pacientes de la práctica clínica diaria con FA no valvular y score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, pero no en aquellos con score CHA₂DS₂-VASc de 1, siendo en estos el beneficio de

anticoagular dudoso y, en todo caso, pequeño²⁹¹. En contraposición con los resultados del estudio anterior se ha publicado recientemente un estudio observacional, para determinar la eficacia y seguridad de los antagonistas de la vitamina K y aspirina en pacientes con FA no valvular, en el que se evaluó el riesgo de ictus y sangrado mediante la utilización de los esquemas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED. Hubo un beneficio clínico neutro o positivo (ictus isquémico versus sangrado intracraneal) con antagonistas de la vitamina K en pacientes con score CHADS₂ ≥ 0 y CHA₂DS₂-VASc ≥ 1²⁹².

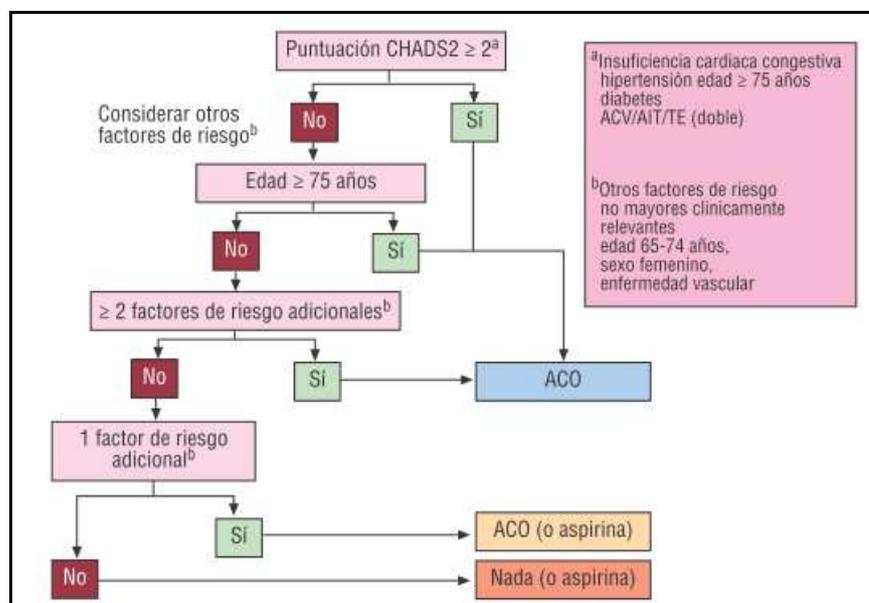


Figura 4. Diagrama de uso de anticoagulación oral para la prevención de accidentes cerebrovasculares en la FA³⁴.

3.4. Riesgo de sangrado

La evaluación del riesgo de sangrado debe formar parte de la evaluación del paciente antes de comenzar la anticoagulación. A pesar de que la anticoagulación se está realizando en pacientes con FA de edades más avanzadas, las tasas de hemorragia intracerebral son considerablemente

inferiores que en el pasado, típicamente un 0,1-0,6% en los estudios actuales. Esto puede reflejar una menor intensidad de anticoagulación, una regulación más cuidadosa de la dosis o un mejor control de la hipertensión. Las hemorragias intracraneales aumentan con valores de INR $> 3,5-4$, y no se produce aumento del riesgo de hemorragia con valores de INR en 2-3 respecto a valores de INR inferiores. Los principales factores de riesgo para la hemorragia intracraneal son la edad avanzada y el ictus previo^{293, 294}.

El principal problema de seguridad relacionado con el uso de warfarina es el riesgo de sangrado mayor. El sangrado mayor incluye aquel sangrado que requiere hospitalización, transfusión o cirugía, o implica localizaciones anatómicas particularmente sensibles. El sangrado intracraneal es la complicación hemorrágica más grave, dado que la probabilidad de mortalidad o discapacidad es sustancialmente mayor que el sangrado en otras localizaciones²⁹⁵. La sobrecoagulación (definida como un INR supraterapéutico), el uso concomitante de aspirina, y la edad son los tres predictores más importantes de sangrado mayor^{10, 296}.

Se han validado varias clasificaciones del riesgo de hemorragia para establecer ese riesgo en los pacientes anticoagulados, pero todas tienen diferentes modalidades en cuanto a la valoración del riesgo y su categorización en bajo, moderado y alto de hemorragia mayor. Parece razonable suponer que el riesgo de hemorragia elevado con aspirina es similar al riesgo con los antagonistas de la vitamina K, sobre todo en pacientes de edad avanzada²⁹⁷. El miedo a que se produzcan caídas puede ser exagerado, ya que un paciente tiene que caerse unas 300 veces por año para que el riesgo de hemorragia

intracraneal supere al beneficio de los anticoagulantes orales en la prevención de ACV.

A partir de una cohorte del «mundo real» formada por 3.978 sujetos europeos con FA del EuroHeart Survey, se ha establecido una clasificación nueva y simple del riesgo de sangrado, el HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anormal, ACV, historia o predisposición de sangrado, INR lábil, edad avanzada [> 65 años], fármacos/alcohol simultáneamente)²⁹⁸. Parece razonable utilizar la clasificación HAS-BLED para valorar el riesgo de sangrado en pacientes con FA, teniendo en cuenta que una puntuación ≥ 3 indica «riesgo elevado» y que hay que tener precaución y controlar regularmente al paciente después de iniciar un tratamiento antitrombótico, ya sea con antagonistas de la vitamina K o con aspirina.

Debe ser evitado el tratamiento simultáneo con aspirina y warfarina, para prevenir la embolización en FA, dada la falta, de beneficio añadido en la prevención de ictus o eventos cardiacos y el hecho de que el sangrado aumenta sustancialmente²⁹⁹.

Letra	Característica clínica*	Puntos
H	Hipertensión	1
A	Función renal y hepática alteradas (un punto cada una)	1 o 2
S	Accidente cerebrovascular	1
B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada (> 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (un punto cada uno)	1 o 2
		Máximo 9 puntos

INR: razón normalizada internacional.

*«Hipertensión» se define como presión arterial sistólica > 160 mmHg. «Función renal alterada» se define como la presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica $\geq 200 \mu\text{mol/l}$. «Función hepática alterada» se define como enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, en asociación con aspartato aminotransferasa/alaninaminotransferasa/fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal, etc.). «Sangrado» se refiere a historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado, p. ej., diátesis, anemia, etc. «INR lábil» se refiere a valor de INR inestable/elevado o poco tiempo en el intervalo terapéutico (p. ej., < 60%). «Fármacos o alcohol» se refiere al uso concomitante de fármacos, como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol, etc.

Tabla 2. Características clínicas del sistema de puntuación de sangrado HAS-BLED³⁴.

3.5. Razón normalizada internacional óptima

Actualmente, el nivel de anticoagulación se expresa como INR, que se calcula a partir del cociente entre el tiempo de protrombina actual y el obtenido a partir de un suero control estandarizado.

Teniendo en cuenta el equilibrio entre el riesgo de tener un ACV con un INR bajo y el aumento del riesgo de sangrado con un INR elevado, se ha establecido como intervalo óptimo más probable un INR en 2-3 para prevenir los ACV y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular^{10, 37, 267, 300-302}.

Uno de los múltiples problemas con la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K es la alta variabilidad individual e interindividual en el valor de INR. Además, los antagonistas de la vitamina K tienen muchas interacciones con otros fármacos, alimentos y alcohol. Como media, los pacientes pueden estar dentro del intervalo deseado de INR de 2-3 durante un 60-65% del tiempo

en los ensayos clínicos controlados, pero muchos estudios de «la vida real» indican que este valor puede ser $< 50\%$. De hecho, tener a los pacientes por debajo del intervalo terapéutico menos del 60% del tiempo puede contrarrestar completamente el beneficio de los antagonistas de la vitamina K.

Se ha propuesto un intervalo de INR más bajo (1,8-2,5) para los pacientes ancianos, pero esto no se apoya en ninguna evidencia obtenida en estudios clínicos grandes. Los estudios de cohortes indican que el riesgo de ACV se duplica cuando el INR está en 1,5-2 y, por lo tanto, no se recomienda un valor de INR < 2 .

El mantenimiento, la seguridad y la eficacia del intervalo de INR pueden estar influidos por la farmacogenética del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, especialmente el gen del citocromo P450 2C9 (CYP2C9) y el gen de la epóxido reductasa de vitamina K del complejo 1 (VKORC1). Los genotipos de CYP2C9 y VKORC1 pueden influir en los requerimientos de la dosis de warfarina, mientras que las variantes en el genotipo CYP2C9 se asocian a episodios de sangrado. Normalmente no es necesario realizar la genotipificación sistemática, que además tiene pocas posibilidades de ser rentable desde el punto de vista del coste-eficacia en el caso de los pacientes típicos con FA no valvular, aunque puede ser rentable en pacientes con riesgo elevado de hemorragias que están iniciando un tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

La frecuencia de la monitorización del INR poco después del inicio de tratamiento con warfarina viene determinada por la rapidez con la que el paciente alcance el objetivo de INR. Los tres primeros meses hasta alcanzar la

dosis ajustada de warfarina es un periodo particularmente de alto riesgo de sangrado; por lo tanto, se requiere una monitorización estrecha durante este periodo³⁰³.

Tras la estabilización en un nivel terapéutico, el INR debería ser monitorizado al menos mensualmente, incluso después del alcanzar la estabilidad, y más frecuentemente si ha habido algún cambio en la medicación o en la dieta que pueda alterar el efecto de la warfarina.

4. Tratamiento antitrombótico en pacientes octogenarios con fibrilación auricular.

Aunque las guías de práctica clínica de la ACC/AHA/ESC⁹ recomiendan la anticoagulación oral en pacientes ≥ 75 años con FA no valvular y sin contraindicación para la misma, su infrautilización en este subgrupo de pacientes es conocida³⁰⁴. Por otra parte, esta población ha estado escasamente representada en los ensayos clínicos, el único que incluyó una alta proporción de pacientes mayores²⁷² mostró resultados equívocos: una reducción de eventos embólicos, pero con un incremento de sangrado severo, especialmente intracraneal, que contrarrestó el beneficio obtenido.

El beneficio del tratamiento anticoagulante en la FA está más que demostrado^{164,305}. Los antagonistas de la vitamina K (warfarina y dicumarínicos) reducen el riesgo de accidente cerebrovascular en un 68% y la mortalidad en un 33%, y también parece que reducen los accidentes cerebrovasculares más graves^{37, 306}, pero a pesar de su eficacia, como el margen terapéutico es estrecho y el riesgo hemorrágico es percibido con

frecuencia como elevado, el manejo de este tratamiento se hace difícil en la práctica clínica; desafortunadamente, suelen ser los ancianos los enfermos en los que más se desecha su empleo, y algunos autores han observado que aproximadamente un 40% de los enfermos en los que estaría indicado su uso y no es prescrito son ancianos³⁷. El empleo de los anticoagulantes desciende conforme aumenta la edad³⁰⁷. De todas maneras, desde los primeros años de la década de los años noventa hasta el final de siglo XX, el uso de anticoagulantes en la FA ascendió del 28 al 41% y el ascenso más importante se registró en ancianos³⁰⁸. Las razones aducidas para no iniciar o retirar un tratamiento anticoagulante son diversas; destacan un mal cumplimiento supuesto o comprobado, la presencia de deterioro cognitivo que dificulta o imposibilita la comprensión y el seguimiento del tratamiento, antecedentes de hemorragia digestiva, la existencia de una hipertensión grave, una historia de hemorragia cerebral, la polimedicación, el riesgo de interacciones y las caídas recurrentes. Todas estas situaciones son prevalentes en ancianos.

Ruiz Ortiz et al³⁰⁹ realizaron un estudio observacional con el fin de demostrar que la anticoagulación oral en pacientes de edad ≥ 75 años con FA no valvular es efectiva y segura en la práctica clínica diaria. Para ello se incluyeron 279 pacientes de los cuales fueron finalmente anticoagulados 163 de ellos. Por tanto, el 58% de la serie recibió anticoagulación siendo una de las tasas más altas de prescripción de anticoagulantes en esta población en los estudios observacionales. En este trabajo a pesar de un peor perfil cardioembólico los pacientes anticoagulados de edad ≥ 75 años con FA no valvular presentaron una tasa inferior de eventos embólicos y de mortalidad, sin

diferencias significativas en cuanto a sangrado mayor, respecto a los pacientes que no fueron anticoagulados.

El estudio Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged (BAFTA)²⁹⁷ ha demostrado que en pacientes ≥ 75 años los antagonistas de la vitamina K (objetivo INR 2-3) son superiores a 75 mg/día de aspirina para reducir el objetivo principal de ACV fatal o discapacitante (isquémico o hemorrágico), hemorragia intracraneal o embolia arterial clínicamente significativa en un 52%, sin diferencias en el riesgo de hemorragias mayores entre warfarina y aspirina²⁹⁷. Este resultado concuerda con los del pequeño estudio clínico Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians with AF (WASPO)²⁷⁷, en el que se produjeron significativamente más efectos adversos con la aspirina (33%) que con la warfarina (6%) ($p = 0,002$), incluida la hemorragia mayor. Cuando se consideraron los estudios clínicos realizados previamente al estudio BAFTA, el riesgo de hemorragia intracraneal con las dosis ajustadas de warfarina era el doble que con aspirina, aunque el aumento de riesgo absoluto era pequeño (el 0,2% anual)²⁶¹.

Poli et al³¹⁰, llevaron a cabo un estudio multicéntrico observacional para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes muy mayores (≥ 80 años) en tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Si bien las tasas de sangrado fueron mayores en los pacientes de edad ≥ 85 años, el porcentaje de sangrado en este grupo fue bajo, siendo las únicas variables asociadas de manera independiente al sangrado la presencia de cáncer activo, las caídas y los antecedentes de sangrado.

Las limitaciones de los anticoagulantes actualmente disponibles, han llevado al desarrollo de nuevos anticoagulantes orales que actúan selectivamente sobre un punto o factor específico, en la vía de la coagulación, en un intento de encontrar fármacos eficaces pero más seguros. Entre los nuevos fármacos orales, los inhibidores directos del factor Xa rivaroxabán y apixabán y el inhibidor directo de la trombina dabigatrán etexilato han demostrado ser prometedores en los grandes ensayos clínicos. Sin embargo, hasta ahora no se han descrito los resultados de estos nuevos anticoagulantes en el subgrupo de pacientes ≥ 80 años.

II. Objetivos

II. Objetivos.

- Evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K, utilizado de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas, en la reducción de la tasa de complicaciones tromboembólicas en una población de pacientes octogenarios con FA no valvular de la práctica clínica diaria.
- Analizar el perfil clínico de los pacientes octogenarios atendidos en una consulta general de Cardiología de un Hospital de tercer nivel, con especial interés en los factores de riesgo cardioembólicos, las contraindicaciones a la anticoagulación y el tratamiento antitrombótico indicado.
- Realización de un análisis comparativo entre los subgrupos de pacientes de 80-84 años versus 85 años o más, y entre aquellos pacientes con una puntuación en la escala CHADS₂ de 1 (únicamente la edad como factor de riesgo cardioembólico) versus los que tiene una puntuación en la escala CHADS₂ ≥ 2.

III. Material y métodos

III. Material y métodos

1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes consecutivos con FA no valvular permanente revisados desde el 1 de Febrero de 2000 hasta el 30 de Junio de 2009 en una consulta ambulatoria de Cardiología dependiente del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, recibiendo pacientes procedentes de Atención Primaria, del Servicio de Urgencias y de las plantas de hospitalización de Cardiología y Medicina Interna. En cada paciente se valoró la posibilidad de cardioversión farmacológica o eléctrica, excluyendo a todos aquellos en que finalmente se ha conseguido la reversión a ritmo sinusal. Aunque la reversión a ritmo sinusal no modifica el riesgo embólico en estos pacientes, se decidió excluirlos para obtener una población de estudio más homogénea. El presente análisis se refiere a todos los pacientes de 80 años o más incluidos en el estudio. Se realizó un protocolo prospectivo de estudio y profilaxis tromboembólica en cada paciente. El proyecto recibió la aprobación del Comité Ético Local y los pacientes dieron su consentimiento informado.

2. Protocolo de estudio

Nuestros protocolos de estudio y de profilaxis tromboembólica, descritos en publicaciones anteriores^{40,41, 249, 250, 309, 311}, fueron establecidos por consenso entre los investigadores, después de revisar las guías de la Sociedad Española de Cardiología para el tratamiento antitrombótico en Cardiología³¹², publicadas antes del diseño del estudio, y la evidencia científica disponible en ese momento. Durante el curso del estudio, se publicaron las guías del American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of

Cardiology sobre FA^{9, 10} y las guías de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas²⁸⁶. Tras revisar atentamente dichos documentos, el protocolo no se modificó, ya que se consideró que era coherente con los principios básicos de esas recomendaciones.

En todos los pacientes se realizó un estudio completo, que incluyó una historia clínica, con exploración física, análisis de sangre (que incluía hematemetría, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas y estudio de coagulación), electrocardiograma y radiografía de tórax. Además se realizó un ecocardiograma a todo paciente en el que se sospechaba una cardiopatía estructural y siempre que la decisión de anticoagular estuviera influenciada por el resultado de éste (pacientes sin contraindicación para la anticoagulación oral y sin factores de riesgo cardioembólico clínicos aparte de la edad avanzada).

Se recogió para cada paciente la existencia de factores de riesgo cardioembólico y contraindicaciones para la anticoagulación. Como factores de riesgo cardioembólico se han considerado, de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas^{9, 10, 286, 312}, los siguientes: edad ≥ 75 años (obviamente, presente en todos los pacientes del estudio puesto que se trata de un criterio de inclusión), hipertensión arterial, diabetes mellitus, evento cardioembólico previo (definido como infarto cerebral, accidente isquémico transitorio o embolismo periférico), historia de cardiopatía isquémica o de insuficiencia cardíaca, dilatación auricular izquierda (diámetro anteroposterior ≥ 50 mm) y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $\leq 0,45$). Los factores ecocardiográficos citados se incluyeron en el

protocolo por ser referidos en las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas²⁸⁶. Sin embargo, estudios posteriores han confirmado el valor predictor independiente de eventos embólicos de la disfunción ventricular izquierda, mientras la dilatación auricular izquierda se ha mostrado un factor menos útil¹⁰. Los investigadores, a lo largo del desarrollo del estudio, aunque mantuvieron formalmente el protocolo inicial, fueron calibrando el peso de cada factor de riesgo a la luz de la evidencia disponible en cada momento, pasando la dilatación auricular izquierda a ser considerada un elemento de menor importancia.

Con los datos de la visita basal se calculó el índice CHADS₂ para cada paciente. El índice CHADS₂^{42,313, 314} es un score predictor de eventos embólicos en pacientes con FA no valvular, que asigna un punto a la presencia de insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus y edad ≥ 75 años, y dos puntos a la historia de ictus previo, con un valor correspondiente a la suma de todos los puntos presentes en cada paciente.

3. Protocolo de profilaxis tromboembólica

A los pacientes con contraindicación absoluta para la anticoagulación oral, se les inició tratamiento con aspirina, otros antiagregantes o ningún tratamiento antitrombótico a criterio del médico responsable. Al resto, sin contraindicación absoluta para la anticoagulación oral y con al menos ≥ 1 factor de riesgo cardioembólico adicional (además de la edad ≥ 75 años), se les ofreció la anticoagulación oral. A lo largo de la evolución del estudio, la dilatación auricular izquierda cambió en su consideración de factor de riesgo cardioembólico adicional a elemento de menor importancia, como hemos

descrito anteriormente. Se dedicó tiempo suficiente a explicar las ventajas del tratamiento, con vistas a evitar las negativas por información incompleta o inadecuada. En los que, sin tener contraindicación absoluta, sólo presentaron la edad avanzada como factor de riesgo cardioembólico, se dejó la decisión de anticoagulación oral a criterio del cardiólogo responsable, quien realizó una valoración individualizada y tuvo en cuenta las preferencias del paciente debidamente informado a la hora de decidir. El protocolo no pretendió ser una norma rígida de obligado cumplimiento, sino una herramienta útil en la valoración del riesgo embólico y hemorrágico, y una ayuda en el proceso de decisión del tratamiento, que siempre fue indicado por el cardiólogo responsable teniendo en cuenta toda la información adicional disponible del paciente. Finalmente, se registró el tratamiento empleado en cada paciente.

Se han definido como contraindicaciones absolutas para la anticoagulación oral las hemorragias severas previas recientes, la hipertensión arterial mal controlada, la patología digestiva con alto riesgo de sangrado, el probable incumplimiento terapéutico, la anemia severa no filiada y la alta probabilidad de traumatismos frecuentes. Se consideró patología digestiva con alto riesgo de sangrado a la úlcera péptica, varices esofágicas, diverticulosis colónica y hernia de hiato, siempre que hubieran sangrado de forma importante en el último mes o el gastroenterólogo recomendara evitar la anticoagulación (se consultó siempre con el servicio de Digestivo antes de contraindicar la anticoagulación oral por este motivo). Se consideró probable el incumplimiento terapéutico si en el paciente concurrían algunos de los siguientes factores: incumplimiento terapéutico persistente en el pasado, analfabetismo, déficits

visuales o cognitivos serios con carencia de soporte familiar o social adecuado. Se registraron prospectivamente todos los factores de riesgo cardioembólico y las contraindicaciones absolutas para la anticoagulación.

El tratamiento de cada paciente se registró prospectivamente y se realizaron dos grupos de estudio: aquellos que recibían anticoagulación oral, y aquellos que no la recibían, independientemente del uso de inhibidores de la agregación plaquetaria. También se consideraron dos subgrupos de análisis: aquellos pacientes con edad comprendida entre los 80-84 años versus los de 85 años o más, y aquellos pacientes con una puntuación en la escala CHADS₂ de 1 (únicamente la edad como factor de riesgo cardioembólico) versus los que tienen una puntuación en la escala CHADS₂ ≥ 2 .

4. Control de la anticoagulación

Los pacientes asignados para recibir anticoagulación fueron derivados al Servicio de Hematología del Hospital. La inmensa mayoría de ellos recibió acenocumarol y sólo una minoría, warfarina. Las extracciones sanguíneas para determinar el INR fueron realizadas en el hospital o en los centros de salud de los pacientes y las muestras fueron enviadas al Servicio de Hematología, donde los resultados fueron evaluados por Hematólogos expertos que desconocían la realización del estudio. En general, el INR objetivo fue entre 2 y 3, más cercano a 2 en los pacientes cuyo único factor de riesgo era la edad avanzada, y más próximo a 3 en los que tenían un evento embólico previo o varios factores de riesgo. El INR obtenido, junto con el plan de tratamiento, era recogido por los pacientes en el Servicio de Hematología o enviada por fax al centro de salud correspondiente en el mismo día.

5. Seguimiento

Se realizó un seguimiento clínico anual de los pacientes, registrándose la ocurrencia de eventos embólicos (ictus, accidente isquémico transitorio o embolismo periférico), sangrados severos, y muerte. Para el diagnóstico de ictus o accidente isquémico transitorio se exigió un déficit neurológico agudo de más o menos de 24 horas de duración, respectivamente, que no fuera explicado por otras etiologías (por ejemplo hemorragia, traumatismo, infección, etc.), con al menos una prueba de imagen (tomografía computerizada o resonancia magnética) compatible con el diagnóstico y que fuera confirmado por un Neurólogo. El diagnóstico de embolia periférica fue definido como la presencia de una clínica compatible y un émbolo identificado por ecografía vascular, examen intraoperatorio o hallazgos anatomopatológicos, confirmado siempre por un Cirujano Cardiovascular. Se consideraron sangrados severos aquellos que requerían transfusión, ingreso hospitalario o que causaron la muerte. Después de cada ingreso hospitalario a consecuencia de un evento, se examinó la historia clínica para su confirmación. Si el paciente presentó un posible evento cardioembólico que no había sido estudiado (por ejemplo, síntomas sugestivos de accidente isquémico transitorio o embolismo periférico), se solicitó consulta con el especialista indicado. La causa de la muerte (cardiovascular versus no cardiovascular) fue establecida después de revisar la historia clínica de los pacientes fallecidos en el hospital o de la información recibida de los Médicos de Atención Primaria o de los familiares. Al final del estudio, los pacientes perdidos en el seguimiento fueron buscados activamente, por correo o entrevista telefónica con ellos o sus médicos.

6. Análisis estadístico

Todos los datos basales y de seguimiento se introdujeron en una base de datos creada con el software SPSS (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Los datos cuantitativos se presentan como la media \pm 1 desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (datos paramétricos y no paramétricos, respectivamente). Los parámetros cualitativos se expresan en porcentajes. Las tasas de eventos fueron calculadas por cada 100 pacientes-año de seguimiento. La comparación entre subgrupos se realizó con el test de la t de Student para variables cuantitativas paramétricas, con el test de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas y con el test de la χ^2 para variables cualitativas, empleando el Test exacto de Fisher cuando fue preciso. La probabilidad de supervivencia libre de eventos embólicos y de sangrado a lo largo del seguimiento en cada subgrupo fue calculada por el método de Kaplan-Meier, y los resultados se compararon con la prueba de log-rank. El análisis multivariante se realizó utilizando el método de riesgos proporcionales de Cox, siendo los eventos cardioembólicos y hemorrágicos así como la mortalidad por cualquier causa variables dependientes y la anticoagulación oral como variable independiente. Dicho análisis se ajustó por todas aquellas covariables que mostraron diferencias ($p < 0.20$) entre los pacientes tratados con anticoagulación oral y el resto de la serie. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos. Se utilizó el programa estadístico SPSS para el análisis estadístico.

IV. Resultados

IV. Resultados

1. Características generales de la población

Desde el 1 de febrero de 2000 hasta el 30 de junio de 2009 fueron incluidos 269 pacientes. Su edad media fue de 83 ± 3 años, con el 32% de varones. Por edades, el 73% tenía entre 80 y 84 años, el 21% entre 85 y 89 años, y sólo el 6% tenía 90 años o más. El 78% de pacientes estaban asintomáticos, el 18% presentaban disnea, el 2% palpitaciones y el 2% angor.

2. Factores de riesgo cardioembólicos y contraindicaciones para la anticoagulación

La FA no valvular se asoció más frecuentemente con hipertensión arterial (73%), y en segundo lugar, con la ausencia de cardiopatía estructural (24%), seguida por la cardiopatía isquémica (7%), la miocardiopatía (4%) y otras cardiopatías (1%). Los factores de riesgo cardioembólico más frecuentes, aparte de la edad avanzada, han sido la hipertensión arterial, seguida de la diabetes (tabla 1). La mayoría de la muestra estudiada tenía un índice CHADS₂ de 2 o 3, y sólo el 18% tenía un índice de CHADS₂ igual a 1 (tabla 2). En toda la serie, 65 pacientes (24%) tenían al menos una contraindicación para la anticoagulación oral. Las contraindicaciones para la anticoagulación oral están reflejadas en la tabla 3. La más frecuente ha sido el probable incumplimiento terapéutico.

Tabla 1. Frecuencia de factores de riesgo cardioembólicos en la serie.

Factores de riesgo cardioembólico	Toda la serie	Anticoagulados	No anticoagulados	P
	N= 269	N= 164	N = 105	
Hipertensión	195 (73)	126 (77)	69 (66)	< 0.05
Diabetes mellitus	66 (25)	46 (28)	20 (19)	0.09
Insuficiencia cardiaca	45 (17)	28 (17)	17 (16)	0.85
Evento cardioembólico previo	42 (16)	30 (18)	12 (11)	0.13
Dilatación auricular	31 (12)	23 (14)	8 (8)	0.13
Disfunción ventricular izquierda	12 (9)	8 (5)	4 (4)	0.46
Cardiopatía isquémica	24 (9)	21 (13)	3 (3)	< 0.01

Datos expresados como números absolutos (porcentajes).

Tabla 2. Distribución del índice CHADS₂ en la muestra y frecuencia de anticoagulación en cada estrato.

	Toda la serie		Pacientes sin contraindicación	
	Total	Anticoagulados*	Total	Anticoagulados*
	269 (100)	164 (61)	204 (100)	164 (80)
CHADS ₂ = 1	49 (18)	23 (47)	38 (19)	23 (61)
CHADS ₂ = 2	117 (43)	71 (61)	80 (39)	71 (89)
CHADS ₂ = 3	53 (20)	35 (66)	45 (22)	35 (78)
CHADS ₂ ≥ 4	50 (19)	30 (70)	41 (20)	35 (85)

Datos expresados como números absolutos (porcentajes).

*Los porcentajes de pacientes anticoagulados están calculados sobre los pacientes en cada estrato de CHADS₂.

Tabla 3. Contraindicaciones absolutas para anticoagulación en la población estudiada.

Contraindicaciones	Pacientes, N (%)
Alta probabilidad de incumplimiento terapéutico	44 (51)
Anemia severa	5 (8)
Enfermedad gastrointestinal con alto riesgo de sangrado severo	4 (6)
Sangrado severo reciente	4 (6)
Alta probabilidad de traumatismos frecuentes y/o severos	3 (5)
Hipertensión severa descontrolada	3 (5)
Otras	2 (3)
Total	65

Porcentaje de anticoagulación

De los 204 pacientes sin contraindicación para la anticoagulación oral, 14 rechazaron la misma y finalmente fueron anticoagulados 164 pacientes (80% de los que no tenían contraindicaciones y un 61% del total de la muestra). En la tabla 2 podemos ver el porcentaje de anticoagulación según el índice CHADS₂. Han sido anticoagulados el 47% de los pacientes con un CHADS₂ = 1 y el 64% de aquellos con CHADS₂ ≥2, y el 61 y el 85%, respectivamente, si excluimos a los pacientes con contraindicaciones. Los 14 pacientes que rechazaron la anticoagulación oral presentaron valores de CHADS₂ de 1 (3 pacientes), 2 (4 pacientes), 3 (4 pacientes) y ≥4 (3 pacientes). Los 26 pacientes que sin contraindicación y sin negativa expresa por su parte no fueron anticoagulados presentaron valores de CHADS₂ de 1 (13 pacientes), 2 (5 pacientes), 3 (6 pacientes) y ≥4 (2 pacientes). El motivo de no anticoagular en estos casos fue por decisión del cardiólogo (pacientes con CHADS₂ = 1) y por

una combinación de contraindicaciones relativas no tabuladas en la base de datos y de preferencias personales de los pacientes en el resto.

3. Características generales por grupo de tratamiento

Los pacientes anticoagulados presentaron una menor edad (83 ± 3 años frente a 84 ± 4 años, $p < 0.01$), y una mayor frecuencia de hipertensión arterial (77% frente a 66%, $p = 0.04$) y cardiopatía isquémica (13% frente a 3%, $p < 0.01$) que los pacientes no anticoagulados (tabla 4), y su índice CHADS₂ fue mayor (2.59 ± 1.14 frente a 2.24 ± 1.05 , $p = 0.01$). Por otra parte, presentaron una menor frecuencia de FA no valvular aislada (18% frente a 33%, $p < 0.01$). No encontramos diferencias significativas en cuanto a la frecuencia del sexo femenino (65% frente a 72%, $p = 0.19$), ni a la de otros factores de riesgo cardioembólico (tabla 4). Los pacientes no anticoagulados fueron antiagregados en un 95%, fundamentalmente con aspirina (87% de los que no recibieron anticoagulación oral).

Tabla 4. Características basales de los pacientes de edad ≥ 80 años con fibrilación auricular no valvular estratificados por tratamiento.

Variable	Anticoagulación		P
	Si N = 164	No N= 105	
Edad (años)	83 \pm 3	84 \pm 4	< 0.01
Sexo varón	58 (35)	29 (28)	0.19
Hipertensión	126 (77)	69 (66)	0.04
Diabetes mellitus	46 (28)	20 (19)	0.09
Insuficiencia cardíaca	28 (17)	17 (16)	0.85
Evento embólico previo	30 (18)	12 (11)	0.13
Cardiopatía isquémica	21 (13)	3(3)	< 0.01
Dilatación auricular	23 (14)	8 (8)	0.13
Disfunción ventricular izquierda	8 (5)	4 (4)	0.46
CHADS ₂ score	2.59 \pm 1.15	2.24 \pm 1.05	0.01
1	23 (14)	26 (25)	
2	71 (43)	46 (44)	
3	35 (21)	18 (17)	
≥ 4	35 (21)	15 (14)	0.09

Datos expresados como la media \pm DS o en números absolutos (porcentajes).

4. Seguimiento

Después de $2,8 \pm 1,9$ años de seguimiento, 1 paciente se perdió durante el seguimiento (0,37%) y 736 pacientes-año de observación habían sido acumulados. Se produjeron un total de 27 eventos embólicos (13 accidentes isquémicos transitorios, 11 ictus, y 3 casos de embolismo periférico), 17 casos de hemorragia grave, y 60 muertes. La tasa cruda de eventos embólicos fue significativamente menor en pacientes que habían recibido anticoagulación

oral, con una tasa no significativa mayor de episodios de sangrado (tabla 5). La tasa de eventos embólicos y hemorrágicos combinados y la mortalidad por todas las causas también fue menor en este subgrupo. Se encontraron tasas más bajas de ictus no fatal, ictus fatal, y muerte cardiovascular en el grupo de anticoagulación oral, con tendencia no significativa hacia tasas más bajas de accidentes isquémicos transitorios y embolismo periférico y hacia una mayor incidencia de hemorragias graves no fatales y fatales. La probabilidad de supervivencia libre de eventos embólicos o hemorrágicos en el seguimiento (figura 7) fue mayor para los pacientes en el grupo de anticoagulación oral (82.27% versus 66.10%, $p = 0.004$).

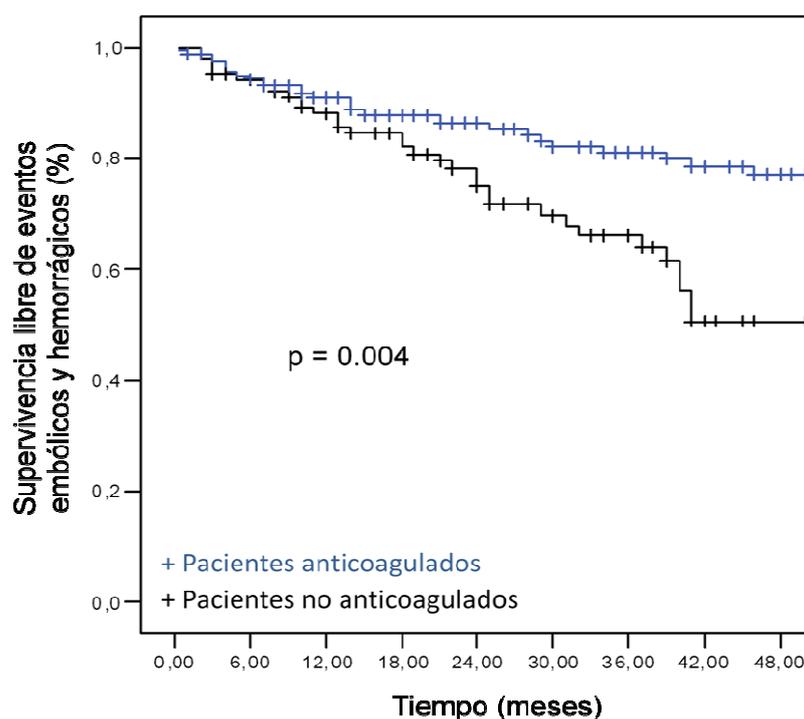


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de eventos embólicos o hemorrágicos.

Las mujeres presentan hallazgos similares al resto de la serie; sin embargo, las diferencias en los eventos entre hombres anticoagulados y no anticoagulados no alcanzaron significación estadística (tabla 6). Los resultados fueron similares cuando se consideró el score CHADS₂ por subgrupos (≥ 2 versus 1), aunque las diferencias en las tasas crudas de mortalidad por todas las causas no alcanzaron significación estadística en cada subgrupo (tabla 6). Los pacientes de 80 a 84 años presentan los mismos hallazgos que el resto de la serie; sin embargo, aquellos pacientes ≥ 85 años que habían recibido anticoagulación oral mostraron una tendencia no significativa hacia tasas más bajas de eventos embólicos y mayor riesgo de hemorragia grave, con un efecto neutro en la tasa de eventos embólicos y hemorrágicos combinados y mortalidad por cualquier causa (tabla 6).

La mayoría de eventos embólicos fueron ictus en pacientes no anticoagulados (10 de 20, 50%) y accidentes isquémicos transitorios en pacientes anticoagulados (5 de 7, 71%). El INR medio al ingreso de los 7 pacientes anticoagulados con eventos embólicos fue $1,69 \pm 0,42$ (intervalo de 1,22 a 2,04). La mayoría de las hemorragias graves no fatales fueron de origen gastrointestinal en ambos grupos (8 de 12, 67%). Sin embargo, hubo 2 casos de hemorragia intracraneal no fatal, ambos en pacientes anticoagulados. Cinco pacientes murieron por sangrado (tres de hemorragia digestiva y dos de hemorragia intracraneal), todo en pacientes anticoagulados. El INR medio en el ingreso de 14 pacientes anticoagulados con hemorragia grave fue $6,17 \pm 2,5$ (rango 1,6 a 8,8). En el análisis multivariante, después de ajustar por edad, género, score CHADS₂, y enfermedad coronaria, la anticoagulación oral predijo

de forma independiente los eventos embólicos (hazard ratio [HR] 0.17, 95% intervalo de confianza 0.07 a 0.41, $p < 0.001$) y mortalidad por todas las causas (HR 0.52, 95% intervalo de confianza 0.31 a 0.88, $p = 0.01$). Ninguna de las otras covariables mostraron valor predictivo independiente de eventos embólicos; sin embargo, el score CHADS₂ predijo de forma independiente la mortalidad por cualquier causa (HR 1.32, 95% intervalo de confianza 1.01 a 1.73, $p = 0.04$). No observamos asociación entre el tratamiento anticoagulante y la hemorragia grave (HR 2.66, 95% intervalo de confianza 0.76 a 9.32, $p = 0.13$). De hecho, no hemos podido encontrar ninguna asociación entre las covariables utilizadas y las complicaciones hemorrágicas.

Tabla 5. Tasa de eventos

Variable	Anticoagulación		P
	Si N = 164	No N = 105	
Accidente isquémico transitorio	5 (1.08)	8 (3.32)	0.07
Ictus no fatal	1 (0.22)	4 (1.66)	0.05
Ictus fatal	0 (0)	6 (2.49)	< 0.01
Embolismo periférico	1 (0.22)	2 (0.83)	0.27
Todos los eventos embólicos	7 (1.52)	20 (8.30)	< 0.01
Sangrado no fatal	9 (1.95)	3 (1.25)	0.76
Sangrado fatal	5 (1.08)	0 (0)	0.17
Todos los sangrados graves	14 (3.03)	3 (1.25)	0.14
Todos los eventos embólicos y hemorrágicos	21 (4.55)	23 (9.55)	< 0.01
Mortalidad cardiovascular	8 (1.67)	15 (5.86)	< 0.01
Mortalidad por otras causas	24 (5)	13 (5.08)	0.99
Mortalidad por todas las causas	32 (6.67)	28 (10.94)	0.04

Datos expresados como número de eventos (tasa por 100 pacientes/año)

Tabla 6. Tasa de eventos estratificados por género, edad y riesgo embólico, estimado utilizando el score CHADS₂.

Variable	Anticoagulados	No anticoagulados	p	HR* (95% IC)	P
Eventos embólicos					
Hombres	2/58 (1.20)	4/29 (6.06)	0.06	0.21 (0.04-1.17)	0.08
Mujeres	5/105 (1.70)	16/76 (9.14)	< 0.001	0.18 (0.06-0.49)	0.001
Edad 80-84 años	6/129 (1.56)	14/66 (9.59)	< 0.01	0.14 (0.05-0.37)	< 0.001
Edad ≥ 85 años	1/35 (1.29)	6/39 (6.32)	0.13	0.29 (0.03-2.69)	0.27
CHADS ₂ score					
1	0/23 (0)	7/26 (10.47)	0.01	0.02 (0.00-6.55)	0.18
≥ 2	7/141 (1.77)	13/79 (7.47)	< 0.01	0.22 (0.09-0.57)	0.002
Todos los pacientes	7/164 (1.52)	20/105 (8.30)	< 0.01	0.17 (0.07-0.41)	< 0.001
Sangrado severo					
Hombres	4/58 (2.40)	2/29 (3.03)	0.68	0.82 (0.15-4.66)	0.83
Mujeres	10/105 (3.40)	1/76 (0.57)	0.06	0.9 (0.78-47.75)	0.09
Edad 80-84 años	11/129 (2.87)	3/66 (2.06)	0.76	1.47 (0.40-5.41)	0.57
Edad ≥ 85 años	3/35 (3.86)	0/39 (0)	0.09	103.40 (0.01-1.5 x 10 ⁶)	0.34
CHADS ₂ score					
1	0/23 (0)	0/26 (0)	0.99		
≥ 2	14/141 (3.55)	3/79 (1.7)	0.24	2.23 (0.63-7.82)	0.21
Todos los pacientes	14/164 (3.03)	3/105 (1.25)	0.14	2.66 (0.76-9.32)	0.13
Eventos hemorrágicos y embólicos					
Hombres	6/58 (3.59)	6/29 (9.09)	0.10	0.41 (0.13-1.30)	0.13
Mujeres	15/105 (5.10)	17/76 (9.71)	0.08	0.51 (0.26-1.03)	0.06
Edad 80-84 años	17/129 (4.43)	17/66 (11.65)	< 0.01	0.35 (0.18-0.70)	0.003
Edad ≥ 85 años	4/35 (5.15)	6/39 (6.32)	0.99	1.62 (0.37-7.20)	0.52
CHADS ₂ score					
1	0/23 (0)	7/26 (10.47)	0.01	0.02 (0.00-6.55)	0.18
≥ 2	21/141 (5.32)	16/79 (6.90)	0.08	0.56 (0.29-1.08)	0.09
Todos los pacientes	21/164 (4.55)	23/105 (9.55)	< 0.01	0.46 (0.25-0.83)	0.01
Mortalidad por todas las causas					
Hombres	14/58 (7.87)	4/29 (5.48)	0.51	2.50 (0.66-9.51)	0.18
Mujeres	18/105 (5.94)	24/76 (13.11)	0.006	0.38 (0.20-0.72)	0.003
Edad 80-84 años	24/129 (5.98)	18/66 (11.39)	0.03	0.42 (0.22-0.79)	0.007
Edad ≥ 85 años	8/35 (10.20)	10/39 (10.23)	0.99	1.49 (0.53-4.17)	0.45
CHADS ₂ score					
1	2/23 (3.00)	6/26 (8.73)	0.27	0.25 (0.04-1.63)	0.15
≥ 2	30/141 (7.26)	22/79 (11.76)	0.07	0.60 (0.34-1.85)	0.08
Todos los pacientes	32/164 (6.67)	28/105 (10.94)	0.04	0.52 (0.31-0.88)	0.01

Datos expresados como número de eventos/número de pacientes en cada subgrupo (tasas por cada 100 pacientes/año).

*HR para el tratamiento anticoagulante (obtenido del análisis multivariante ajustado por edad, género, presencia de enfermedad arterial coronaria y riesgo embólico evaluado usando el score CHADS₂, utilizando como grupo de referencia la ausencia de anticoagulación).

IC = intervalo de confianza.

V. Discusión

V. Discusión

Aparte de un pequeño estudio aleatorizado²⁷⁷ enfocado en la seguridad, que sólo incluyó 75 pacientes de ≥ 80 años de edad, dos han sido los principales ensayos clínicos que han analizado la efectividad de la anticoagulación oral en pacientes de edad avanzada. Uno de ellos, el Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study²⁷², incluyó 385 pacientes con una edad media de 80 ± 3 años, aleatorizados a recibir anticoagulación oral (INR objetivo 2,0-4,5) o aspirina (325 mg/día), y arrojó unos resultados equívocos, ya que tras 2 años de seguimiento se observó una reducción no significativa de la tasa de ictus isquémico y embolismo sistémico (3.6% vs 4.8%, $p = 0.39$) que fue contrarrestado por un incremento en la tasa de hemorragia intracraneal (1,8% vs 0,8%) -se pensó que ello pudiera estar relacionado con el elevado valor de INR utilizado en el estudio-³¹⁵. Un estudio más reciente, el Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study²⁹⁷ (BAFTA), aleatorizó a 973 pacientes de ≥ 75 años, con una edad media de 81,5 años, a recibir warfarina, con un INR objetivo de 2-3, o aspirina 75 mg/día. Sus resultados confirmaron una reducción absoluta del riesgo anual de eventos embólicos (1.8% vs 3.8%, $p = 0.003$), sin un aumento en la tasa de hemorragias (1,4% vs 1,6%). Como podemos observar en la tabla 7, las poblaciones de estos ensayos difieren significativamente de la muestra estudiada. En primer lugar, cabe destacar que la edad media de nuestros pacientes es mayor, así como la frecuencia de factores de riesgo como la hipertensión arterial y la diabetes, con una prevalencia de eventos embólicos previos, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica similar. Otro dato de interés es la menor proporción de varones en

nuestra serie. Estas observaciones tienen gran interés en cuanto a la aplicabilidad de los resultados de los estudios a la población general. Cuanto más similares sean ambas muestras, más probable será que los resultados de los ensayos sean reproducibles en la práctica clínica diaria.

Tabla 7. Características de la muestra estudiada y de los principales ensayos clínicos de anticoagulación en pacientes de edad avanzada con fibrilación auricular no valvular.

	HRS (N = 269)	SPAFII (N = 385)	BAFTA (N = 973)
Edad media (años)	83 ± 3	80 ± 3	81,5 ± 4
Sexo: varón	32%	59%	55%
Hipertensión	73%	52%	54%
Diabetes mellitus	25%	13%	13%
Insuficiencia cardiaca	17%	26%	20%
Evento cardioembólico previo	16%	ND	13%
Cardiopatía isquémica	9%	13%	11%

BAFTA: Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study; SPAFII: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study; HRS: Hospital Reina Sofía.

En parte, las diferencias pueden ser debidas a los distintos criterios de inclusión en cuanto a la edad (≥ 80 años en nuestro estudio y > 75 años y ≥ 75 años, respectivamente, en los otros dos). Por encima de los 80 años, el sexo femenino predomina en la población general, y aumenta la frecuencia de diabetes e hipertensión arterial. Otra de las razones que pueden explicar estas diferencias es que los sujetos de los ensayos están altamente seleccionados. En el estudio BAFTA²⁹⁷, sólo el 21% de la población que presentaba fibrilación auricular fue incluida en el estudio, y de forma interesante, la razón más importante por la que los pacientes no fueron incluidos fue que sus médicos

consideraron que debían recibir anticoagulantes. Esto nos hace pensar, como los propios autores reconocen, que la población incluida podía presentar un menor riesgo de eventos embólicos que la población general de pacientes de edad avanzada con FA no valvular, lo cual es apoyado por una incidencia menor de la prevista de eventos embólicos en dicho estudio. Nuestros resultados van en el mismo sentido, con una edad más avanzada y mayor porcentaje de hipertensos y diabéticos en nuestra muestra.

Cabe destacar el estudio de Poli et al³¹⁰, en él se analiza la seguridad del tratamiento anticoagulante en pacientes mayores de 80 años con FA no valvular. La tasa de eventos hemorrágicos registrada es de 1,73 por cada 100 pacientes-año mientras que en nuestro trabajo se sitúa en el 3,03%. Estos resultados no se explican por diferencias en la edad o el porcentaje de hipertensión arterial ya que son similares en ambos trabajos. Diferencias en cuanto a la definición del evento hemorrágico, más restrictiva en el trabajo de Poli et al, podrían explicar en parte las diferencias en las tasas hemorrágicas encontradas.

Existen otros estudios observacionales que se han ocupado de la eficacia de la anticoagulación oral en la FA no valvular en la práctica clínica diaria como los de Guo et al³¹⁶ y Aronow et al³¹⁷. El primero de ellos es un estudio observacional sobre 105 pacientes con FA no valvular y edad ≥ 85 años; en este caso, es imposible establecer una conclusiones válidas acerca de la eficacia de la anticoagulación oral cuando solo 6 pacientes (5,7%) recibieron tratamiento anticoagulante. El segundo de los trabajos se trata también de un estudio observacional con 350 pacientes en FA no valvular y

edad media de 83 años. De ellos 141 (40,3%) se encuentran en tratamiento anticoagulante y el resto reciben tratamiento con aspirina. Con un seguimiento medio de 36 meses el tratamiento anticoagulante se mostró en el análisis de Cox como un factor protector independiente, con una reducción relativa del riesgo de ictus en los pacientes bajo tratamiento anticoagulante del 67%.

Sin embargo, hasta donde sabemos, el presente estudio es la mayor serie prospectiva de pacientes de edad ≥ 80 años con FA no valvular que se ha centrado en los resultados del tratamiento anticoagulante. Varios puntos son dignos de mención. En primer lugar, la anticoagulación oral fue el único predictor independiente de eventos embólicos, y la edad, género, y el score CHADS₂ no fueron predictores independientes después de ajustar en función del tratamiento anticoagulante en esta población de edad avanzada. En segundo lugar, como ya se observó en otros estudios^{318, 319}, no sólo hemos encontrado un menor riesgo embólico en pacientes anticoagulados, sino menor severidad de acontecimientos en estos pacientes que en aquellos que no reciben anticoagulación (principalmente accidente isquémico transitorio versus ictus isquémico). En tercer lugar, encontramos tasas algo mayores de sangrado severo entre los pacientes anticoagulados, aunque sin alcanzar significación estadística. Estos hallazgos invitan a estratificar no solamente el riesgo tromboembólico, sino también el hemorrágico, en esta frágil población de pacientes ancianos. Tal vez, las nuevas herramientas como el HAS-BLED, recientemente propuesto por las nuevas guías Europeas³⁴, podría ser útil en este contexto. En cuarto lugar, en nuestro estudio, encontramos un efecto significativo e independiente, de la anticoagulación oral sobre la mortalidad

global en pacientes ≥ 80 años relacionado con una reducción de la mortalidad cardiovascular. Este análisis, empleando la mortalidad por todas las causas no ha sido estudiado en ensayos de anticoagulación oral en pacientes con FA no valvular³⁸. Por último, nuestro estudio, al igual que otros investigadores³²⁰, también encontró el score CHADS₂ como un predictor independiente de mortalidad global en esta población.

Otro hallazgo interesante en nuestro estudio es que, tras un estudio protocolizado, se ha prescrito anticoagulación a un 61% de los pacientes de ≥ 80 años con FA no valvular de una población general atendida en una consulta externa de cardiología. Estudios previos han descrito tasas de anticoagulación de un 46% en pacientes >75 años con historia de ictus o accidente isquémico transitorio seguidos en atención primaria³¹⁴, y de menos de la mitad en pacientes >75 años dados de alta de un hospital con diagnóstico de FA no valvular³⁰⁷. ¿Es ésta una práctica adecuada? En primer lugar, es el resultado de intentar llevar a la práctica las recomendaciones de las sociedades científicas^{9, 10, 286, 312}. Aunque un reducido número de pacientes sin contraindicaciones y con uno o más factores de riesgo cardioembólicos, aparte de la edad, no fueron anticoagulados (24 pacientes), debido fundamentalmente a contraindicaciones relativas no tabuladas en la base de datos y a preferencias personales o decisión de los propios pacientes, la tasa de anticoagulación descrita en nuestra serie es de las más altas en la literatura en este segmento de edad.

Recientemente, nuevos fármacos como dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, han demostrado resultados muy prometedores en la prevención de

eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular^{280, 283, 285}. En líneas generales, como se ha comentado con anterioridad, estos ensayos han mostrado un efecto beneficioso frente a tratamiento anticoagulante convencional en pacientes mayores (≥ 75 años), sin embargo el porcentaje de estos pacientes es escaso, sin publicarse la proporción de octogenarios incluidos en dichos estudios. Por lo tanto, se necesita más información para evaluar el papel que estos nuevos fármacos desempeñarán en la prevención tromboembólica en pacientes de edad avanzada con FA no valvular ya que no existen datos específicos.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, no teníamos datos sobre el INR durante el estudio; por lo que el tiempo en rango terapéutico del INR no estaba disponible. Esta información podría haber sido importante para evaluar la calidad de la anticoagulación en nuestro medio. La duración del INR terapéutico no es el mismo en todas las clínicas de anticoagulación y está relacionado con la eficacia de la anticoagulación oral³²¹. Sin embargo, los eventos embólicos y hemorrágicos en los pacientes anticoagulados de nuestra serie sugieren un buen control de la anticoagulación en nuestra institución. En segundo lugar, sólo 74 pacientes tenían ≥ 85 años en nuestra serie, con pocos eventos; por lo tanto, poca información se podría obtener para este subgrupo de edad particularmente poco estudiado. En tercer lugar, el tamaño de la muestra relativamente pequeña impidió un análisis más detallado de los acontecimientos en cada estrato de la puntuación CHADS₂, que habría sido de gran interés. Es posible que no encontrásemos significación estadística en las diferentes tasas de eventos entre los pacientes anticoagulados y no

anticoagulados en otros subgrupos (por ejemplo, hombres), a causa de esta limitación. En cuarto lugar, no encontramos ningún predictor independiente de hemorragia grave, pero no hemos podido probar los test de puntuación de hemorragia recientemente descritos, como el HAS-BLED, porque algunas de las variables necesarias para el cálculo de la puntuación no fueron recogidas prospectivamente en nuestra base de datos. Finalmente, los resultados de los eventos durante el seguimiento deben ser vistos como los de un estudio observacional de cohortes prospectivo, sujeto a posibles sesgos (por ejemplo, los pacientes más enfermos no pudieron haber recibido anticoagulación oral) y la imprecisión en las estimaciones del efecto, aunque nuestros resultados son concordantes con los ensayos clínicos basados en la evidencia y los resultados de otros estudios observacionales de pacientes ≥ 75 años^{316, 317}.

Otra de las limitaciones de nuestro trabajo es el amplio periodo de reclutamiento (más de 9 años), en el que han ocurrido, como hemos comentado, cambios en la valoración de los factores de riesgo cardioembólico y en las indicaciones de anticoagulación oral derivadas de éstos. Por otro lado, no disponemos de datos precisos de los pacientes con FA no valvular atendidos en las consultas de cardiología en dicho periodo de tiempo, que nos hubieran permitido establecer la prevalencia de la FA no valvular en este entorno, y en este grupo específico de población.

VI. Conclusiones

VI. Conclusiones

Los pacientes octogenarios con FA no valvular presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo cardioembólicos, así como de contraindicaciones absolutas a la anticoagulación, con un perfil clínico que sugiere un mayor riesgo embólico que las poblaciones incluidas en los ensayos clínicos. Tras un estudio protocolizado, el 61% de estos pacientes recibió tratamiento anticoagulante.

El uso de anticoagulación oral en pacientes octogenarios con FA no valvular es efectivo y seguro con una menor tasa de eventos embólicos y hemorrágicos combinados, así como una menor mortalidad entre los pacientes que habían recibido anticoagulación.

VII. Bibliografía

VII. Bibliografía

1. Zipes D. Cardiac arrhythmias. Braunwald W, editor. Heart disease. Filadelfia: W.B. Saunders.1984; 669-670.
2. Levy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1998; 19(9):1294-320.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. 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. Jama 2001; 285(18):2370-5.
4. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med Clin North Am 2008; 92(1):17-40, ix.
5. Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. Am Heart J 2004; 147(1):121-6.
6. 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(10):946-52.
7. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. J Am Coll Cardiol 2001; 37(2):371-8.
8. Yusuf S CJ, Camm AJ, Fallen EL GB, editores. Grading of recommendations and levels of evidence used in evidence based

- cardiology. Evidence Based Cardiology. Londres: BMJ Books, 1998; 525-575.
9. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22(20):1852-923.
 10. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8(9):651-745.
 11. Cabin HS, Clubb KS, Hall C, Perlmutter RA, Feinstein AR. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1990; 65(16):1112-6.
 12. Petersen P, Godtfredsen J. Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986; 17(4):622-6.

13. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147(9):1561-4.
14. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003; 14(6):666-72.
15. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27(8):949-53.
16. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306(17):1018-22.
17. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96(7):2455-61.
18. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98(5):476-84.
19. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ, Boomsma F, van Gelder IC, van den Berg MP, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21(15):1238-45.
20. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting

- persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106(3):331-6.
21. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(5):712-9.
 22. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, et al. Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF)-Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5(1):43-51.
 23. Goette A, Breithardt G, Fetsch T, Hanrath P, Klein HU, Lehmacher W, et al. Angiotensin II antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial: rationale and study design. *Clin Drug Investig* 2007; 27(10):697-705.
 24. Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, Hart RG, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364(10):928-38.
 25. Bhuriya R, Singh M, Sethi A, Molnar J, Bahekar A, Singh PP, et al. Prevention of recurrent atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011; 16(2):178-84.
 26. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86(5):516-21.

27. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart* 2001; 86(3):284-8.
28. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155(5):469-73.
29. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114(2):119-25.
30. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, Jensen GB. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2003; 92(12):1419-23.
31. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74(3):236-41.
32. Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, Go AS. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(3):429-35.
33. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110(9):1042-6.

34. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12(10):1360-420.
35. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28(22):2803-17.
36. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113(5):359-64.
37. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349(11):1019-26.
38. De Caterina R, Connolly SJ, Pogue J, Chrolavicius S, Budaj A, Morais J, et al. Mortality predictors and effects of antithrombotic therapies in atrial fibrillation: insights from ACTIVE-W. *Eur Heart J* 2010; 31(17):2133-40.
39. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Ibáñez CL, Anguita M, et al. Outcomes and safety of antithrombotic treatment in patients aged 80 years or older with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 107(10):1489-93.
40. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, Castillo JC, Arizón JM, Suárez de Lezo J. Oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: impact of CHADS2 score on outcome. *Cardiology* 2010; 115:200-4.

41. Ruiz Ortiz M, Romo E, Franco Zapata M, Mesa Rubio D, Anguita Sánchez M, Delgado Ortega M, Castillo Domínguez JC, López Granados A, Arizón Del Prado JM. Oral anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation: are scientific recommendations effective and safe in daily clinical practice? *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:688-95.
42. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8):983-8.
43. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29(17):2125-32.
44. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31(8):967-75.
45. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119(5): 448 e 1-19.
46. 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.
47. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11(4):423-34.

48. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82 (8A):2N-9N.
49. Falk RH. Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am J Cardiol* 1998; 82 (8A):10N-17N.
50. Manyari DE, Patterson C, Johnson D, Melendez L, Kostuk WJ, Cape RD. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 1990; 119(5):1069-76.
51. Lie JT, Hammond PI. Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old. *Mayo Clin Proc* 1988; 63(6):552-64.
52. Liberthson RR, Salisbury KW, Hutter AM, Jr., DeSanctis RW. Atrial tachyarrhythmias in acute myocardial infarction. *Am J Med* 1976; 60(7):956-60.
53. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1997; 30(2):406-13.
54. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 2000; 140(6):878-85.
55. Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, Boyko V, Gottlieb S, Kaplinsky E, et al. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute

- myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. *Circulation* 1998; 97(10):965-70.
56. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol* 1988; 61(10):714-7.
57. Kramer RJ, Zeldis SM, Hamby RI. Atrial fibrillation a marker for abnormal left ventricular function in coronary heart disease. *Br Heart J* 1982; 47(6):606-8.
58. Probst P, Goldschlager N, Selzer A. Left atrial size and atrial fibrillation in mitral stenosis. Factors influencing their relationship. *Circulation* 1973; 48(6):1282-7.
59. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1996; 77(1):96-8.
60. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113(14):1807-16.
61. Glancy DL, O'Brien KP, Gold HK, Epstein SE. Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970; 32(5):652-9.

-
62. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(6):1279-85.
 63. Cecchi F, Olivotto I, Monteregegi A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(6):1529-36.
 64. Tikoff G, Schmidt AM, Hecht HH. Atrial fibrillation in atrial septal defect. *Arch Intern Med* 1968; 121(5):402-5.
 65. Berger F, Vogel M, Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Lange PE, et al. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(1):75-8.
 66. Weber DM, Phillips JH, Jr. A re-evaluation of electrocardiographic changes accompanying acute pulmonary embolism. *Am J Med Sci* 1966; 251(4):381-98.
 67. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162):1386-9.
 68. Davidson E, Weinberger I, Rotenberg Z, Fuchs J, Agmon J. Atrial fibrillation. Cause and time of onset. *Arch Intern Med* 1989; 149(2):457-9.
 69. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; 21(6):1012-6.

-
70. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107(20):2589-94.
 71. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110(4):364-7.
 72. Schulz R, Eisele HJ, Seeger W. Nocturnal atrial fibrillation in a patient with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005; 60(2):174.
 73. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama* 2003; 289(2):194-202.
 74. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(9):1636-44.
 75. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; 92(4):835-41.
 76. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(7):1206-7.
 77. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350(7):655-63.

78. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005; 118(5):489-95.
79. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama* 2004; 292(20):2471-7.
80. 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.
81. Hanna IR, Heeke B, Bush H, Brosius L, King-Hageman D, Beshai JF, et al. The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8):1683-8.
82. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327(2):94-8.
83. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004; 164(15):1675-8.
84. White PD AJ. The electrocardiogram in thyroid disease. *Arch Intern Med*. 1918; 22:766-769.
85. Sandler G, Wilson GM. The nature and prognosis of heart disease in thyrotoxicosis. A review of 150 patients treated with 131 I. *Q J Med* 1959; 28:347-69.
86. Peterson P HJ. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 1988; 19:15-18.

87. Nordyke RA, Gilbert FI, Jr., Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; 148(3):626-31.
88. Presti CF, Hart RG. Thyrotoxicosis, atrial fibrillation, and embolism, revisited. *Am Heart J* 1989; 117(4):976-7.
89. Singer DE. Randomized trials of warfarin for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327(20):1451-3.
90. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331(19):1249-52.
91. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142(5):838-42.
92. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, Boone J, Sheldon R, Green M, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996; 156(19):2221-4.
93. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135(12):1061-73.
94. Pires LA, Wagshal AB, Lancey R, Huang SK. Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, management, and prognosis. *Am Heart J* 1995; 129(4):799-808.
95. Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, Herman MV. Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94(3):331-5.

-
96. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(3):539-49.
 97. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM, 3rd, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol* 1998; 82(7):892-5.
 98. Pavri BB, O'Nunain SS, Newell JB, Ruskin JN, William G. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(7):1673-80.
 99. Ahmari SA, Bunch TJ, Chandra A, Chandra V, Ujino K, Daly RC, et al. Prevalence, pathophysiology, and clinical significance of post-heart transplant atrial fibrillation and atrial flutter. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(1):53-60.
 100. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344(14):1067-78.
 101. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96(10):3542-8.
 102. Boss CJ LG. The role of inflammation in atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2005; 59(8):870-872.
 103. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2001; 56(6):375-80.
 104. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias:

- inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104(24):2886-91.
105. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108(24):3006-10.
106. Herweg B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82(7):869-74.
107. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7(10):999-1007.
108. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, Jr., Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95(5):555-62.
109. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama* 1994; 271(11):840-4.
110. Mukamal KJ, Psaty BM, Rautaharju PM, Furberg CD, Kuller LH, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and risk and prognosis of atrial fibrillation among older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 2007; 153(2):260-6.
111. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2004; 93(6):710-3.
112. Frost L, Vestergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164(18):1993-8.

113. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005; 112(12):1736-42.
114. Mehta A, Jain AC, Mehta MC, Billie M. Caffeine and cardiac arrhythmias. An experimental study in dogs with review of literature. *Acta Cardiol* 1997; 52(3):273-83.
115. Klatsky AL, Hasan AS, Armstrong MA, Udaltsova N, Morton C. Coffee, caffeine, and risk of hospitalization for arrhythmias. *Perm J* 2011; 15(3):19-25.
116. van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(11):2117-24.
117. Varriale P, Ramaprasad S. Aminophylline induced atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16(10):1953-5.
118. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, Goyal R, Brinkman K, Knight BP, et al. Adenosine-induced atrial arrhythmia: a prospective analysis. *Ann Intern Med* 1997; 127(6):417-22.
119. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18):1809-22.
120. Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25(1):2-10.
121. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Jama* 2004; 291(23):2851-5.

122. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009; 30(24):2969-77c.
123. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359(2):158-65.
124. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *Jama* 2005; 293(4):447-54.
125. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003; 299(5604):251-4.
126. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, et al. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009; 41(8):876-8.
127. Bharti S, LM, Hotnada EFR, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanism and Management*. New York: Raven Press; 1992. p. 15-39. 1992.
128. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54(2):230-46.
129. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimbürger M, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(5):1577-86.

130. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebelt B, Schaefer T, Stuhlmann D, Mehlhorn U, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(3):883-91.
131. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, Hordof A, Fenoglio JJ, Jr., Malm JR, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983; 52(2):188-99.
132. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, Cohn KE. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968; 69(1):13-20.
133. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, Cleutjens JP, Bohnemeier H, Tian XL, et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004; 110(19):3129-35.
134. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6):1669-77.
135. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12):2197-204.
136. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010; 91(1):265-325.

137. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94(7):1600-6.
138. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339(10):659-66.
139. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95(3):572-6.
140. Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15(5):560-6.
141. Hsu LF, Jais P, Keane D, Wharton JM, Deisenhofer I, Hocini M, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004; 109(7):828-32.
142. Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10(3):328-35.
143. Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106(19):2479-85.
144. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (7 Pt 2):1631-5.

145. Ortiz J, Niwano S, Abe H, Rudy Y, Johnson NJ, Waldo AL. Mapping the conversion of atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter. Insights into mechanisms. *Circ Res* 1994; 74(5):882-94.
146. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101(3):406-26.
147. Prystowsky EN. Atrioventricular node reentry: physiology and radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20 (2 Pt 2):552-71.
148. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92(7):1954-68.
149. Moe GK, Abildskov JA. Observations on the Ventricular Dysrhythmia Associated with Atrial Fibrillation in the Dog Heart. *Circ Res* 1964; 14:447-60.
150. Van Den Berg MP CH, Haaksma J, et al. Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Colch)*. 1994; 86:531-5.
151. Prystowsky EN KA. Atrial fibrillation. *Textbook of Cardiovascular Medicine*; 1998.
152. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301(20):1080-5.

-
153. Prystowsky EN, Benson DW, Jr., Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93(6):1262-77.
 154. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(8):1493-531.
 155. Brookes CI, White PA, Staples M, Oldershaw PJ, Redington AN, Collins PD, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998; 98(17):1762-8.
 156. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82(3):792-7.
 157. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP, Hillege H, Lie KI. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(6):1666-72.

158. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(7):1535-40.
159. Van Den Berg MP TA, Van Veldhuisen DJ, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in the setting of mild to moderate heart failure. *Int J Cardiol*. 1998; 63:63-70.
160. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; 57(8):563-70.
161. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(4):709-15.
162. Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346:1313.
163. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373(9658):155-66.
164. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154(13):1449-57.
165. Lip GY. Intracardiac thrombus formation in cardiac impairment: the role of anticoagulant therapy. *Postgrad Med J* 1996; 72(854):731-8.
166. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992; 116(1):1-5.

-
167. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992; 116(1):6-12.
168. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology* 1993; 43(1):32-6.
169. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, Anderson DC, Rothrock JF, Albers GW, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(1):39-43.
170. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, Zabalgaitia M, Labovitz A, Asinger RW, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999; 30(4):834-40.
171. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005; 112(12):1687-91.
172. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988; 19(8):937-41.
173. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990; 40(7):1046-50.
174. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA, Weinberger J, Feinberg WM, Anderson DC, et al. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation.

- Prevalence, risk factors, and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch Intern Med* 1994; 154(12):1372-7.
175. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001; 32(3):803-8.
176. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18(2):398-404.
177. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(4):961-9.
178. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LC, Chong BH, Walsh WF. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(2):451-7.
179. Yang Y, Grosset DG, Li Q, Lees KR. Identification of echocardiographic "smoke" in a bench model with transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 2000; 31(4):907-14.
180. Agarwal AK, Venugopalan P. Left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis in sinus rhythm: relationship to mitral valve and left atrial measurements. *Int J Cardiol* 2001; 77(1):63-8.
181. Black IW. Spontaneous echo contrast: where there's smoke there's fire. *Echocardiography* 2000; 17(4):373-82.

182. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, Schroder E, Siglow V, Bleifeld W. Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7(1):163-6.
183. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(3):599-607.
184. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13(3):617-23.
185. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, Cohen GI, Pearce GL, Salcedo EE, et al. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(5):1359-66.
186. Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, Hepner A, Armstrong WM. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993; 24(7):1015-9.
187. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(2):452-9.

188. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, Oettgen P, Douglas PS. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155(20):2193-8.
189. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003; 145(5):787-94.
190. Dunn MI, Marcum JL. Atrial mechanical performance following internal and external cardioversion of atrial fibrillation: its relationship to peripheral embolization and acute cerebrovascular accident. *Chest* 2002; 121(1):1-3.
191. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998; 82(12):1545-7, A8.
192. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, Manning WJ. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995; 92(2):160-3.
193. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336(4):251-7.
194. Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, Kinoshita M. Predictors of ischemic stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996; 56(1):61-70.
195. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation:

- analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30(6):1223-9.
196. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, Brainin M, Finsterer J, Schneider B, et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi. *Ann Intern Med* 1998; 128(8):630-8.
197. Tsai LM, Lin LJ, Teng JK, Chen JH. Prevalence and clinical significance of left atrial thrombus in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1997; 58(2):163-9.
198. Nixon JV. Left ventricular mural thrombus. *Arch Intern Med* 1983; 143(8):1567-71.
199. Lapeyre AC, 3rd, Steele PM, Kazmier FJ, Chesebro JH, Vlietstra RE, Fuster V. Systemic embolism in chronic left ventricular aneurysm: incidence and the role of anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6(3):534-8.
200. Schlichter J, Hellerstein HK, Katz LN. Aneurysm of the heart: a correlative study of one hundred and two proved cases. *Medicine (Baltimore)* 1954; 33(1):43-86.
201. Lip GY, Lowe GD, Metcalfe MJ, Rumley A, Dunn FG. Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor, and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms. *Am J Cardiol* 1995; 76(7):453-8.
202. Chung I, Lip GY. Platelets and heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27(22):2623-31.

-
203. Lip GY. Hypercoagulability and haemodynamic abnormalities in atrial fibrillation. *Heart* 1997; 77(5):395-6.
 204. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997; 77(5):407-11.
 205. Feng D, D'Agostino RB, Silbershatz H, Lipinska I, Massaro J, Levy D, et al. Hemostatic state and atrial fibrillation (the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol* 2001; 87(2):168-71.
 206. Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, Katori Y, Baba S, Fukuda K, et al. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5):1436-42.
 207. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relation of interleukin-6, C-reactive protein, and the prothrombotic state to transesophageal echocardiographic findings in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 93(11):1368-73, A6.
 208. Vene N, Mavri A, Kosmelj K, Stegnar M. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 2003; 90(6):1163-72.
 209. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000; 31(4):828-33.
 210. Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in

- patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(1):106-12.
211. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J* 1996; 131(4):724-30.
212. Kumagai KF, M. Kitabatake, A. et al. .Increased cardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:337.
213. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 1995; 73(6):527-33.
214. Lip GY, Rumley A, Dunn FG, Lowe GD. Plasma fibrinogen and fibrin D-dimer in patients with atrial fibrillation: effects of cardioversion to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1995; 51(3):245-51.
215. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27(2):136-49.
216. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(11):2075-82.
217. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004; 148(3):462-6.
218. Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to

- stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke* 2007; 38(4):1229-37.
219. Chee W, Khoo SK, Gregory Y.H. Lip. Atrial fibrillation. *Medicine* 2010; 38(9):507-514.
220. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Jr., Ilstrup DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317(11):669-74.
221. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2(3):218-24.
222. Klein AL, GR, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344:1411–20.
223. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(9244):1789-94.
224. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10):1690-6.
225. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with

- recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1834-40.
226. 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.
227. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109(12):1509-13.
228. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362(15):1363-73.
229. Costeas C, Kassotis J, Blitzler M, Reiffel JA. Rhythm management in atrial fibrillation-with a primary emphasis on pharmacological therapy: Part 2. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21 (4 Pt 1):742-52.
230. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(1):139-46.
231. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, Brugada J, De Kam PJ, Gosselink AT, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156(22):2585-92.
232. Karlson BW, Torstensson I, Abjorn C, Jansson SO, Peterson LE. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion

- of atrial fibrillation. A placebo-controlled one-year follow-up study. *Eur Heart J* 1988; 9(3):284-90.
233. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358(25):2678-87.
234. EMA. Ficha técnica dronedarona; 2011.
235. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1(8631):175-9.
236. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323(22):1505-11.
237. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84(2):527-39.
238. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18(2):349-55.
239. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327(20):1406-12.

-
240. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *Jama* 1985; 254(24):3449-53.
 241. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99(2):295-304.
 242. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69(6):546-54.
 243. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29(19):2388-442.
 244. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30(9):1038-45.
 245. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000; 35(1):183-7.
 246. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: *Stroke Prevention in*

- Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348(9028):633-8.
247. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87(2):144-52.
248. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med* 1991; 91(2):156-61.
249. 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.
250. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, López Granados A, Castillo JC, Arizón JM, Suárez de Lezo J. Predicting embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: evaluation of the CHADS2 score in a Mediterranean population. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:29-35.
251. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *Jama* 2003; 290(20):2685-92.
252. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Jama* 2003; 290(8):1049-56.

-
253. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2):263-72.
254. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Bmj* 2011; 342:d124.
255. Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke risk stratification in a "real-world" elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22(1):25-30.
256. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Jama* 1998; 279(16):1273-7.
257. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131(9):688-95.
258. Howitt A, Armstrong D. Implementing evidence based medicine in general practice: audit and qualitative study of antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *Bmj* 1999; 318(7194):1324-7.
259. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009; 361:1200.
260. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37(4):1070-4.

261. 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(12):857-67.
262. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342(8882):1255-62.
263. Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. Cerebral Embolism Study Group. *Arch Intern Med* 1987; 147(4):636-40.
264. Cairns JA, Connolly SJ. Nonrheumatic atrial fibrillation. Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation* 1991; 84(2):469-81.
265. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005; 36(7):1588-93.
266. Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *Jama* 2005; 293(6):690-8.
267. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335(8):540-6.
268. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(9):1729-36.
269. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation

- and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(8):1231-6.
270. Garcia D, Hylek E. Stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Lancet* 2007; 370(9586):460-1.
271. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006; 37(2):447-51.
272. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343(8899):687-91.
273. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158(14):1513-21.
274. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJ, Lemmens T, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *Bmj* 1999; 319(7215):958-64.
275. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Manios E, Xinos K, Vassilopoulou S, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in the oldest old with atrial fibrillation--a randomized pilot trial comparing

- adjusted-dose and fixed low-dose coumadin with aspirin. *Eur J Intern Med* 2006; 17(1):48-52.
276. Hu DY, Zhang HP, Sun YH, Jiang LQ. [The randomized study of efficiency and safety of antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: warfarin compared with aspirin]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2006; 34(4):295-8.
277. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007; 36(2):151-6.
278. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526):1903-12.
279. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360(20):2066-78.
280. 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.
281. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363(19):1875-6.
282. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared

- with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123(21):2363-72.
283. 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(883-891).
284. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010; 159(3):348-353 e1.
285. 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.
286. Almendral J ME, Medina O et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:307-67.
287. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobson A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995; 108(4 Suppl):352S-359S.
288. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA, 3rd, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*; 123(1):104-23.
289. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010; 41(12):2731-8.
290. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol*; 27(1):74-90.
291. Ruiz-Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, López-Ibáñez C, Suárez de Lezo J. Effectiveness of Oral Anticoagulation in Nonvalvular Atrial Fibrillation According to CHA(2)DS(2)-VASc Score in Patients With Low-Moderate Embolic Risk. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(4):382-3.
292. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106(4):739-49.
293. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151(5):297-305.
294. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(11):999-1002.

-
295. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007; 120(8):700-5.
296. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Qjm* 2007; 100(10):599-607.
297. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9586):493-503.
298. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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(5):1093-100.
299. Lip GY. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *Bmj* 2008; 336(7644):614-5.
300. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):546S-592S.
301. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial

- fibrillation?: the ATRIA study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2(4):297-304.
302. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(1):5-10.
303. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115(21):2689-96.
304. Ezekowitz MD, Falk RH. The increasing need for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(7):904-13.
305. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131(7):492-501.
306. Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Jama* 1999; 281(19):1830-5.
307. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37(4):1075-80.
308. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27(10):1760-4.
309. Ruiz Ortiz M, Romo Peña E, Franco Zapata MF, Mesa Rubio D, Anguita Sanchez M, López Granados A, et al. Oral anticoagulation in patients

- aged 75 years or older with chronic non-valvar atrial fibrillation: effectiveness and safety in daily clinical practice. *Heart* 2005; 91(9):1225-6.
310. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation* 2011; 124(7):824-9.
311. Ruiz Ortiz M, Romo E, Franco Zapata M, Mesa Rubio D, Anguita Sánchez M, López Granados A, Arizón del Prado JM, Vallés Belsué F. A prospective protocol increases oral anticoagulant prescription in patients with chronic, nonvalvular atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:971–977.
312. Heras M, Fernandez Ortiz A, Gomez Guindal JA, Iriarte JA, Lidon RM, Perez Gomez F, et al. [Practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology. Recommendations for the use of antithrombotic treatment in cardiology]. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52(10):801-20.
313. Friberg L, Hammar N, Ringh M, Pettersson H, Rosenqvist M. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J* 2006; 27(16):1954-64.
314. Simpson CR, Wilson C, Hannaford PC, Williams D. Evidence for age and sex differences in the secondary prevention of stroke in Scottish primary care. *Stroke* 2005; 36(8):1771-5.
315. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 1994; 154(13):1443-8.

-
316. Guo Y, Wu Q, Zhang L, Yang T, Zhu P, Gao W, et al. Antithrombotic therapy in very elderly patients with atrial fibrillation: is it enough to assess thromboembolic risk? *Clin Interv Aging* 2010; 5:157-62.
317. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Effect of warfarin versus aspirin on the incidence of new thromboembolic stroke in older persons with chronic atrial fibrillation and abnormal and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2000; 85(8):1033-5.
318. Audebert HJ, Schenk B, Schenkel J, Heuschmann PU. Impact of prestroke oral anticoagulation on severity and outcome of ischemic and hemorrhagic stroke in patients with atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29(5):476-83.
319. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, Schwartz R, Goldbourt U, Tsabari R, et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol* 2010; 105(3):411-6.
320. Khumri TM, Idupulapati M, Rader VJ, Nayyar S, Stoner CN, Main ML. Clinical and echocardiographic markers of mortality risk in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99(12):1733-6.
321. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118(20):2029-37.