

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina



**INCIDENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR
EN PACIENTES PORTADORES DE
MARCAPASOS BICAMERALES**

φ

Tesis Doctoral

FRANCISCO JAVIER MARTÍNEZ GARCÍA

MÁLAGA, 2015



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: Francisco Javier Martínez García
EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:
Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):
[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)
Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.
No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**



**INCIDENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR
EN PACIENTES PORTADORES DE
MARCAPASOS BICAMERALES**

Tesis Doctoral

FRANCISCO JAVIER MARTÍNEZ GARCÍA

Málaga, 2015

Director de tesis: Francisco Ruiz Mateas

Co-directora de tesis: Elisa Martín Montañez

D. FRANCISCO RUIZ MATEAS, DIRECTOR JEFE DEL ÁREA DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL COSTA DEL SOL DE MARBELLA (MÁLAGA). PRESIDENTE DE LA SECCIÓN DE ESTIMULACIÓN CARDIACA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

CERTIFICA: Que D. FRANCISCO JAVIER MARTÍNEZ GARCÍA, con DNI 23056519-P, ha realizado bajo mi dirección su Tesis Doctoral titulada “Incidencia de fibrilación auricular en pacientes portadores de marcapasos bicamerales”, habiendo el que suscribe revisado la presente Tesis y estando conforme para que pueda ser juzgada.

Málaga, 8 de mayo de 2015

Fdo. D. Francisco Ruiz Mateas

Director de Tesis Doctoral

Dña. ELISA MARTÍN MONTAÑEZ, PROFESORA TITULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

CERTIFICA: Que D. FRANCISCO JAVIER MARTÍNEZ GARCÍA, con DNI 23056519-P, ha realizado bajo mi co-dirección su Tesis Doctoral titulada “Incidencia de fibrilación auricular en pacientes portadores de marcapasos bicamerales”, habiendo la que suscribe revisado la presente Tesis y estando conforme para que pueda ser juzgada.

Málaga, 8 de mayo de 2015

Fdo. Dña. Elisa Martín Montañez

Co-directora de Tesis Doctoral

A mi hija Sofía.

A mi querida Elena.

A mis padres y hermanos.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar al Dr. Francisco Ruiz Mateas, por ayudarme como Director de Tesis en la realización del presente trabajo e incentivar me para su resolución y lectura. Su ejemplo y sabias recomendaciones me han permitido tener una formación completa, rica en conocimientos y experiencias. Por su apoyo incondicional y su ayuda en momentos importantes le estaré siempre agradecido.

A la profesora Dña. Elisa Martín Montañez, que desde la Universidad, me ha ayudado a perfilar los pequeños detalles del presente trabajo.

Al Dr. Gabriel Rosas Cervantes, por ser para mí, sin él saberlo, un ejemplo de vida: ha sabido formar una familia ejemplar junto a su mujer, combinándolo con su profesión, la cual desempeña de manera inmejorable.

Al Dr. Luis Antonio Íñigo García, por enseñarme la pasión por la Hemodinámica y por hacer crecer en mí el interés por la investigación y la publicación de resultados, por creer en mí y ayudarme a conseguir objetivos.

A la Dra. Marta Pombo Jiménez, por enseñarme gran parte de lo que sé sobre implante de dispositivos de estimulación cardiaca.

Al equipo de enfermería de Cardiología especializado en estimulación cardiaca, desde los que ayudan en el implante de los dispositivos hasta los que dedican su tarea diaria a la revisión de los mismos, por su gran profesionalidad y calidad humanas.

A mis hermanos, Juan de Dios y Cristian, por confiar siempre en su hermano mayor. Jugué y crecí junto a ellos: son los mejores del mundo.

A mis padres, Francisco Javier y Lucía, porque gran parte de lo que soy hoy se lo debo a ellos. Cariño, dedicación, educación y trabajo.

A mí hija Sofía y mi mujer Elena, las verdaderas damnificadas de este trabajo. Por todas esas horas que esta tesis os ha robado de manera injusta, y no poder estar en vuestra compañía. Sois lo mejor que me ha pasado en la vida. Espero me perdonéis algún día. Os quiero.

CLAVE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **AAS** → Ácido acetilsalicílico.
- **ABC** → Área bajo curva.
- **ACO** → Anticoagulante oral.
- **ACV** → Accidente cerebrovascular.
- **AD** → Aurícula derecha.
- **AI** → Aurícula izquierda.
- **AINES** → Antiinflamatorios no esteroideos.
- **AIT** → Accidente isquémico transitorio.
- **ARNm** → Ácido ribonucleico mensajero.
- **AVK** → Antagonistas de la vitamina K.
- **BAV** → Bloqueo auriculo-ventricular.
- **BRD** → Bloqueo de rama derecha del haz de His.
- **BRI** → Bloqueo de rama izquierda del haz de His.
- **CEC** → Circulación extracorpórea.
- **DAI** → Desfibrilador automático implantable.
- **DM** → Diabetes Mellitus.
- **DSVI** → Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo.
- **E** → Especificidad.
- **EAP** → Enfermedad arterial periférica.
- **ECG** → Electrocardiograma.
- **EEF** → Estudio electrofisiológico.
- **EMA** → *European Medicines Agency*.
- **ENS** → Enfermedad del nodo sinusal.
- **EP** → Embolismo periférico.
- **ESC** → *European Society of Cardiology*.
- **ETE** → Ecocardiograma transesofágico.
- **ETT** → Ecocardiograma transtorácico.
- **FA** → Fibrilación auricular.
- **FAR** → Frecuencia auricular rápida.
- **FDA** → *Food and Drug Administration*.
- **FEVI** → Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- **HIC** → Hemorragia intracraneal.
- **HR** → *Hazard ratio*.
- **HSC** → Hipersensibilidad del seno carotídeo.
- **HTA** → Hipertensión arterial.
- **HVI** → Hipertrofia del ventrículo izquierdo.
- **IAM** → Infarto agudo de miocardio.
- **IAMCEST** → Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
- **IAMSEST** → Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.
- **IC** → Insuficiencia cardíaca, intervalo de confianza.
- **IMC** → Índice de masa corporal.
- **lpm** → latidos por minuto.
- **mm** → milímetros.
- **ms** → milisegundos.
- **MVP** → Minimización de estimulación ventricular.

- **NACOs** → Nuevos anticoagulantes orales.
 - **ns** → no significativa.
 - **NYHA** → *New York Heart Association*.
 - **OR** → *Odds ratio*.
 - **PA** → Presión arterial.
 - **PAC** → *Premature atrial complexes*.
 - **RR** → Riesgo relativo.
 - **S** → Sensibilidad.
 - **s** → segundos.
 - **SAHS** → Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño.
 - **SC** → Seno coronario.
 - **SCA** → Síndrome coronario agudo.
 - **SIA** → Septo interauricular.
 - **SRAA** → Sistema renina-angiotensina-aldosterona.
 - **TEP** → Tromboembolismo pulmonar.
- **TRC** → Terapia de resincronización cardiaca.
 - **TAC** → Tomografía axial computarizada.
 - **TSV** → Taquicardia supraventricular.
 - **TSVD** → Tracto de salida del ventrículo derecho.
 - **VD** → Ventrículo derecho.
 - **VI** → Ventrículo izquierdo.
 - **VP** → *Ventricular pacing*.
 - **VPN** → Valor predictivo negativo.
 - **VPP** → Valor predictivo positivo.
 - **VVPP** → Venas pulmonares.
 - **WPW** → Wolf-Parkinson-White.

ÍNDICE

0. RESUMEN/ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. FIBRILACIÓN AURICULAR.	5
1.1.1. Epidemiología.	5
1.1.2. Fisiopatología.	7
1.1.3. Factores de riesgo.	10
1.1.4. Definición electrocardiográfica.	17
1.1.5. Clasificación.	17
1.1.6. Complicaciones.	19
1.1.7. Tratamiento.	23
1.1.7.1. Control del ritmo vs control de frecuencia.	23
1.1.7.2. Control de frecuencia: fármacos.	24
1.1.7.3. Control del ritmo: cardioversión farmacológica y eléctrica, mantenimiento del ritmo sinusal y ablación.	26
1.1.7.4. Riesgo embólico y hemorrágico. Anticoagulación. Cierre de orejuela.	33
1.2. MARCAPASOS.	51
1.2.1. Epidemiología.	51
1.2.2. Bradiarritmias. Indicaciones de implante.	52
1.2.3. Modos de estimulación.	59
1.2.4. Complicaciones post-implante y disfunción de marcapasos.	62

1.2.5. Seguimiento.	71
1.3. DIAGNÓSTICO DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES CON MARCAPASOS.	74
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.	82
3. OBJETIVOS.	85
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	86
5. RESULTADOS.	94
5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.	94
5.2. FIBRILACIÓN AURICULAR DURANTE EL SEGUIMIENTO.	106
5.3. EVENTOS CLÍNICOS MAYORES DURANTE EL SEGUIMIENTO.	120
5.4. FIBRILACIÓN AURICULAR Y ANTICOAGULACIÓN.	140
6. DISCUSIÓN.	148
7. CONCLUSIONES.	189
8. BIBLIOGRAFÍA.	191
9. PUBLICACIONES.	212

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente hoy en día, y el ictus es su complicación más habitual, el cual produce una gran morbi-mortalidad. La anticoagulación es el tratamiento que se ha utilizado hasta ahora para evitarlo. Los pacientes portadores de marcapasos, habitualmente de edad avanzada, no están exentos de padecer FA. En ellos, la FA está infradiagnosticada e infratratada. El presente estudio tiene como objetivos evaluar la incidencia de FA en pacientes portadores de marcapasos bicamerales, los factores predictores para su detección y los eventos clínicos durante el seguimiento, así como la adecuación del tratamiento anticoagulante al final del mismo.

Se recogieron datos demográficos, clínicos y del dispositivo de pacientes portadores de marcapasos bicamerales, aprovechando los algoritmos diagnósticos que poseen, y se realizó seguimiento de los mismos, recogiendo también información sobre eventos clínicos mayores y cambios en el tratamiento.

Se observó que los pacientes de la muestra (n: 349) eran de avanzada edad, hipertensos y con un riesgo embólico teórico elevado. La incidencia de FA durante el seguimiento fue elevada (28,7%). Los predictores independientes para la detección de FA fueron la edad, el sexo mujer, ACV/AIT o TEP previos, el tamaño de la AI, el porcentaje de estimulación ventricular y los antecedentes de episodios previos de FA paroxística. La incidencia de eventos clínicos mayores también fue elevada, destacando la insuficiencia cardiaca descompensada. Al final del seguimiento casi un tercio de los pacientes con FA detectada no tenían un tratamiento anticoagulante adecuado.

En conclusión, los portadores de marcapasos bicamerales tienen una alta incidencia de FA y el tratamiento anticoagulante, a pesar de estar indicado, no llega a todos ellos.

Descriptor clave: fibrilación auricular, marcapasos, anticoagulación, detección.

ABSTRACT

Nowadays, atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia, and stroke the most common complication, which produces a high morbidity and mortality. Anticoagulation is the treatment that has been used until now to prevent it. Pacemaker patients, usually elderly, are not exempt from suffering AF. In them, AF is underdiagnosed and undertreated. The present study aims to evaluate the incidence of AF in dual-chamber pacemaker patients, predictors for the detection of AF, major clinical events during follow-up, and the adequacy of anticoagulant therapy at the end.

Demographic and clinical data were collected. Data from the devices were also collected, taking advantage of diagnostic algorithms. A follow-up period was developed, collecting information about major clinical events and changes in treatment.

It was observed that the patients in the sample (n: 349) were elderly, they had hypertension and a high theoretical embolic risk. AF incidence during follow-up was high (28,7%). Independent predictors for AF detection were age, female sex, history of stroke/TIA, previous paroxysmal AF, left atrium size and mean percentage of ventricular pacing. Major clinical events incidence was also high, highlighting acute exacerbation of heart failure. At the end of follow-up, nearly a third of patients didn't have an adequate anticoagulation treatment.

In conclusion, dual-chamber pacemaker patients have a high incidence of AF. Despite being indicated, anticoagulant treatment doesn't reach all of them.

Keywords: atrial fibrillation, pacemaker, anticoagulation, detection.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. FIBRILACIÓN AURICULAR.

1.1.1. Epidemiología.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en los países desarrollados y se asocia a una alta morbilidad y mortalidad^{1, 2}. Es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por la presencia de una actividad auricular desorganizada, lo que provoca un deterioro en la función mecánica auricular, produciendo un estasis sanguíneo y aumentando el riesgo de formación de trombos, especialmente a nivel de la aurícula izquierda (AI)³.

La FA afecta a un 1-2% de la población general, y aumenta hasta el 9% en personas de 80 años. Aproximadamente el 70% de los pacientes con FA se distribuye en la franja de edad de los 65-80 años^{2, 4}. La FA puede permanecer sin diagnosticar durante mucho tiempo (FA silente)⁵ y muchos pacientes con FA nunca van a acudir al hospital⁶.

Más de 6 millones de europeos padecen esta arritmia, y se calcula que su prevalencia crece de manera significativa⁷ y se va a doblar, como mínimo, en los próximos 50 años a medida que la población envejezca⁸.

En España, el estudio PREV-ICTUS, realizado en una muestra razonablemente representativa de la población de 60 y más años de edad en 2006, la prevalencia de FA (diagnosticada por historia médica y electrocardiograma) fue del 8,5%, variando desde un 4,2% en sujetos de 60-64 años hasta un 16,5% en mayores de 84 años. Globalmente ello supone unos 800.000 casos de esta arritmia en España⁹. En otro estudio español más reciente realizado en atención primaria (estudio OFRECE), la prevalencia total de FA fue del 4,4%, siendo la prevalencia en mayores de 80 años del 17,7%. Se estima en más de 1 millón de pacientes con FA en la población española, de los que más de

90.000 están sin diagnosticar¹⁰. En el estudio CARDIOTENS, realizado en población demandante de consultas de atención primaria y cardiología en España, se estimó en un 4,8% la prevalencia total de FA¹¹. Como se puede comprobar, las cifras de prevalencia en los últimos estudios son mayores de lo que inicialmente se pensaba.

La incidencia de FA aumenta con la edad. En pacientes de menos de 40 años no alcanza el 0,1% por año, pasando a superar el 2% al año en hombre y el 1,5% en mujeres a partir de los 80 años. En pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) dicha incidencia a los 3 años de seguimiento es del 10%¹². Se estima que en Europa la incidencia de fibrilación auricular es del 5,5%, aumentando con la edad (del 0,7% en el grupo de edad de 50-59 años al 17,8% en los mayores de 85 años).

El estudio de Framingham Heart Failure¹³ analizó la posibilidad de padecer FA a lo largo de la vida en la población general. A partir de los 40 años el riesgo de sufrirla a lo largo de la vida oscila en torno al 26% en hombres y al 23% en mujeres. Esto quiere decir que una de cada 4 personas desarrollará FA a lo largo de su vida. Esta proporción pasa a ser de una de cada seis en aquellos pacientes sin otras patologías asociadas como la IC o la cardiopatía isquémica. El riesgo de padecer FA se mantiene estable conforme envejece la población, ya que el aumento en la incidencia de FA que se asocia con el envejecimiento compensa el descenso de años de vida restantes de los individuos.

Se observan diferencias en la frecuencia de FA por género. Los hombres tienen un riesgo 1,5 veces mayor de desarrollar FA que la mujer, tras ajustar por edad y condiciones predisponentes¹⁴. Sin embargo, en las edades muy avanzadas la frecuencia puede ser similar o algo superior en la mujer debido a su mayor expectativa de vida.

Con respecto al gasto sanitario, la FA es la causa de un tercio de los ingresos hospitalarios por alteraciones del ritmo cardiaco. Debido al aumento progresivo de la

incidencia y la prevalencia de la enfermedad, en los últimos veinte años los ingresos hospitalarios por FA se han incrementado en un 66%.

En la Unión Europea, el coste en atención hospitalaria de la FA es de 13.500 millones de euros, sin incluir el tratamiento farmacológico y el seguimiento ambulatorio de pacientes¹². En España, entre el 18% y el 26% de las consultas ambulatorias de cardiología y el 0,54% de las consultas a urgencias están relacionadas con ella.

Por último, hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre magnitud de la FA se han centrado en las formas persistente y permanente, sobre todo en personas mayores¹⁵. Por ello, la frecuencia de FA, y su ascenso temporal, parece obedecer en importante medida (además de a los factores de riesgo que se exponen más adelante) a un mayor diagnóstico de la misma en la actualidad, considerando la forma paroxística y asintomática de la misma, así como a su presencia en edades no avanzadas de la vida.

1.1.2. Fisiopatología.

Los mecanismos que producen la FA han sido muy estudiados a lo largo del siglo XX. Se ha demostrado que existe un remodelado celular auricular y ventricular, consistente en una proliferación y diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos y el aumento del depósito de tejido conectivo y fibrosis, que se produce fundamentalmente en aquellos pacientes con cualquier cardiopatía estructural¹⁶.

La FA obedece a una interacción compleja entre los desencadenantes iniciales (focos ectópicos, taquicardia auricular, entre otros) y el sustrato tisular que los perpetúa¹⁷⁻¹⁹. Aunque parece existir una superposición notable, en general los pacientes con FA paroxística aislada muestran un desencadenante predominante, mientras que los

ancianos con una cardiopatía estructural y FA persistente presentan un mecanismo basado fundamentalmente en el sustrato.

Los impulsos auriculares rápidos que inician la FA suelen nacer en las venas pulmonares (VVPP), pero también se han observado focos en la vena cava superior, el ligamento de Marshal, la pared libre posterior izquierda, la cresta terminal y el seno coronario^{20, 21}. Los estudios morfológicos han demostrado la presencia de estructuras anatómicas complejas y miocardiocitos fenotípicamente diferentes en las VVPP^{22, 23}. Los estudios electrofisiológicos han comprobado que la combinación de procesos tanto de reentrada como no reentrada (actividad automatizada y desencadenada) participan en los mecanismos arritmogénicos íntimos que inician la FA a partir de las VVPP^{23, 24}. El movimiento anómalo del calcio intracelular probablemente tenga una función trascendental en la actividad eléctrica de las mismas^{22, 23}. El aislamiento de los impulsos desencadenante provenientes de las VVPP previene la FA en la mayoría de los pacientes con FA paroxística^{25, 26}.

Otros factores potencialmente implicados en la patogenia de la FA son la actividad del sistema nervioso vegetativo, la inflamación, la isquemia auricular, el estiramiento auricular y las alteraciones estructurales asociadas al envejecimiento¹⁸. Las alteraciones del equilibrio vegetativo pueden desencadenar una FA entre pacientes sensibles a través de las vías vagales o adrenérgicas²⁷. La FA de mediación vagal suele ocurrir por la noche después de las comidas entre pacientes con corazón sano, mientras que la FA adrenérgica aparece con actividades diurnas entre pacientes con cardiopatía orgánica²⁸. La inflamación desempeña una misión esencial en la patogenia de la FA postoperatoria y además podría contribuir a la FA aislada²⁹.

Por otra parte, el mantenimiento de la FA persistente de larga duración depende, al parecer, no solo de los desencadenantes sino también de un sustrato electroanatómico adecuado. En las aurículas de estos pacientes se han encontrado alteraciones anatomopatológicas (fibrosis, hipertrofia y dilatación auricular, entre otros) que explican el inicio y la perpetuación de la FA al incrementar la dispersión del periodo refractario y retrasar la conducción^{30, 31}.

El proceso por el que la FA modifica las propiedades eléctricas, funcionales y estructurales de las aurículas, fomentando el inicio y el mantenimiento de la arritmia se denomina remodelado auricular^{26, 32}. Por tanto, se puede decir que la “FA favorece la FA”³³.

El remodelado eléctrico comienza a los pocos minutos de la aparición de la FA^{34, 35}. El cambio iónico más importante parece consistir en una disminución de la corriente de Ca^{2+} de tipo L (I_{CaL}), que acorta la duración del potencial de acción y altera la adaptación del mismo a la frecuencia cardiaca. Las otras corrientes iónicas que se alteran son algunas corrientes de K^+ (I_{to} , I_{kur} , I_{k1}), y la corriente rápida de Na^+ (I_{Na})³⁶,³⁷. Los cambios de la función de los canales iónicos inducidos por la FA se deben, al parecer, a alteraciones rápidas en la disponibilidad de los canales, dependientes de voltaje y del tiempo, producidas por la taquicardia, y a una infrarregulación más lenta de las concentraciones de ARNm que cifra las subunidades de los canales iónicos³⁶. Los cambios eléctricos suelen revertir enseguida, una vez se reestablece el ritmo sinusal normal.

El remodelado contráctil auricular determina la pérdida de la contractilidad y una disminución de la función de transporte auricular después de la cardioversión de la FA³². La miolisis auricular probablemente contribuye a la pérdida de la contractilidad.

Una consecuencia clínica importante del remodelado contráctil es que el riesgo de formación de trombos auriculares permanece elevado varios días después de que se restablece el ritmo sinusal.

El remodelado estructural inducido por la taquicardia tiene lugar en un dominio temporal largo (semanas a meses)^{32, 38}. Contrariamente al remodelado eléctrico, que obedece sobre todo a la frecuencia auricular rápida, las modificaciones estructurales ocurren también como resultado de la insuficiencia cardíaca y de otras enfermedades cardiovasculares. Así pues, la propia FA y la cardiopatía de base son responsables de la aparición del sustrato arritmogénico. La reducción de la contractilidad auricular durante la FA puede reforzar la dilatación auricular que parece contribuir al desarrollo de la FA persistente³². La utilidad del tratamiento médico en la prevención del remodelado auricular no está todavía clara, aunque existen algunos datos a favor de IECA y ARA. En el futuro es muy probable que las nuevas estrategias de tratamiento y prevención de FA se basen en el conocimiento de los mecanismos y del curso temporal del remodelado auricular.

La FA puede tener un componente familiar, especialmente la FA de inicio temprano³⁹. Durante los últimos años, se han identificado numerosos síndromes cardíacos hereditarios asociados a la FA (síndrome de Brugada, síndrome de QT largo, miocardiopatía hipertrófica)⁴⁰.

1.1.3. Factores de riesgo.

1.1.3.1. Causas reversibles.

Existen una serie de factores de riesgo que de forma reversible incrementan el riesgo de FA. Entre ellas se encuentran la intoxicación etílica, el infarto agudo de miocardio (IAM), procesos inflamatorios como la miocarditis y la pericarditis, el tromboembolismo pulmonar (TEP), feocromocitoma y la cirugía cardiotorácica. En estos casos el tratamiento o la resolución de estas situaciones precipitantes finaliza la FA⁴¹.



Figura nº 1. Factores de riesgo principales para la aparición de fibrilación auricular.

El hipertiroidismo también es un factor de riesgo importante, siendo la prevalencia de FA en esta población superior al 10%, incluso con hipertiroidismo subclínico, que se define como niveles bajos de TSH con niveles normales de T4. El tratamiento con neotomizol o carbimazol puede resolver la alteración hormonal y por tanto, disminuir el riesgo de aparición de FA. En los pacientes con FA de nueva aparición se debe solicitar siempre niveles de hormonas tiroideas para descartar esta causa.

Ocasionalmente, la FA se asocia a otras arritmias como el flutter auricular, el síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW) o la taquicardia por reentrada nodal. En estos casos, el tratamiento de la arritmia primaria reduce significativamente o elimina el riesgo de padecer FA nuevamente¹³. Por eso es recomendable en pacientes jóvenes sin factores de riesgo aparentes para padecer fibrilación auricular, realizar un estudio que descarte la presencia de arritmias precipitantes.

1.1.3.2. Hipertensión arterial.

Una historia de HTA aumenta 1,4 veces el riesgo de padecer FA⁴². Aunque parece un incremento de riesgo pequeño, al ser la HTA tan prevalente, ésta es la enfermedad más frecuentemente asociada a la FA. En España, el 60% de los pacientes con FA son hipertensos¹¹, se estima que, si se realizara un buen control de la HTA, la prevalencia se reduciría en torno a un 40%.

1.1.3.3. Insuficiencia cardiaca.

Existe una relación muy estrecha entre FA e IC. La IC es causa pero también puede ser consecuencia de la FA. Ésta ocasiona una pérdida de la contracción auricular y se asocia a una irregularidad del ritmo junto con un incremento no fisiológico de la frecuencia cardiaca, lo que origina una disminución del gasto cardiaco y favorece el desarrollo de la IC. Por otro lado, la IC provoca una sobrecarga de volumen, además de una activación neurohormonal, lo que favorece el aumento de las dimensiones y la fibrosis de la AI, que facilita de esta manera la aparición de FA⁴³.

La prevalencia de FA en pacientes con IC sistólica oscila desde el 13% al 27%, con una relación directamente proporcional entre el empeoramiento funcional de la IC y la prevalencia de FA; una prevalencia que alcanza un 5% en pacientes con clase funcional

NYHA I, un 10-15% en la clase funcional NYHA II, un 25-30% en la clase funcional NYHA III, y hasta un 50% en los pacientes con clase funcional NYHA IV⁴⁴.

También se ha observado una asociación entre FA y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI). En un estudio de seguimiento, el 10% de los pacientes mayores de 65 años con esta patología desarrollaron FA durante un seguimiento de 4 años⁴⁵.

En España se calcula que entre el 25% y el 33% de los pacientes con IC desarrollan FA¹¹.

1.1.3.4. Cardiopatía valvular.

Clásicamente la valvulopatía reumática se consideró una de las principales etiologías de la FA. Esta enfermedad es ya menos frecuente en los países industrializados, pero recientemente en nuestro país, debido a la inmigración se ha observado un aumento en el número de casos. Ya en el estudio de Framingham se describió la existencia de enfermedad cardíaca valvular como factor de riesgo para padecer FA, siendo más frecuente en mujeres que en hombres⁴⁶. Dependiendo de la severidad de las lesiones y sobre todo de si se trata de valvulopatía de localización mitral, la FA se observa hasta en el 70% de los casos⁴⁷. En paciente con cardiopatía valvular no reumática, la prevalencia de FA depende de la valvulopatía. Si se trata de afectación valvular mitral asociada a dilatación de AI, la incidencia de FA es elevada⁴⁸. Por el contrario, solo el 1% de los pacientes con estenosis aórtica aislada padecen FA. Entre el 15-20% de los pacientes con FA en España tiene una valvulopatía significativa asociada¹¹.

1.1.3.5. Obesidad.

Se ha relacionado el aumento del IMC con la FA, independientemente de otros factores de riesgo como la edad, la HTA y la IC⁴⁹. El aumento de una unidad en el índice de masa corporal (IMC) se asoció a un incremento del 4% de padecer FA. Los pacientes obesos con un $IMC \geq 30$ tuvieron 1,5 veces más riesgo de padecer FA que aquellos que tenían un IMC normal⁵⁰.

Existe una relación entre el IMC y el tamaño de la aurícula izquierda de los pacientes. Los pacientes obesos tienen una aurícula de mayor tamaño que los pacientes con un IMC normal⁵⁰. La obesidad se asocia a una sobrecarga de volumen, a una disfunción diastólica ventricular y a una mayor activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Todos estos factores contribuyen a que la aurícula de los pacientes obesos sea de mayor tamaño.

1.1.3.6. Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño.

El síndrome de apnea hipoapnea del sueño (SAHS) consiste en la aparición de episodios recurrentes de limitación al paso del aire durante el sueño, como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior que conduce a su colapso, provocando descensos de la saturación de oxihemoglobina y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos⁵¹.

Los periodos de hipoxemia prolongados y repetitivos durante el sueño obligan al paciente a realizar ciclos respiratorios más profundos. Esto provoca un aumento de las variaciones de presión intratorácica, un aumento de presión sobre las paredes cardíacas y una variación de la actividad simpática. Además, los pacientes con SAHS presentan reflejos vasovagales con bradiarritmias que reducen el periodo refractario a nivel del ostium de las venas pulmonares favoreciendo así las despolarizaciones locales.

Varios estudios han relacionado el SAHS con la prevalencia y la recurrencia de FA. Se ha evidenciado que el porcentaje de recidivas de FA poscardioversión eléctrica en un grupo de pacientes con SAHS fue mayor en el subgrupo de pacientes que no recibían tratamiento para su patología respiratoria⁵². También se ha descrito una mayor incidencia de SAHS en paciente con FA con respecto a pacientes sin esta arritmia⁵³.

El SAHS se asocia a obesidad, HTA y diabetes mellitus (DM), pero un estudio reciente sugiere que la asociación de FA con SAHS es independiente de la obesidad, sobre todo en pacientes jóvenes⁵⁴.

1.1.3.7. Alcohol.

La ingesta excesiva de alcohol de manera ocasional (*bebedor de fin de semana*) favorece los episodios de FA paroxística, pero varios estudios observacionales y prospectivos han descrito una relación directa entre la ingesta del alcohol de forma crónica y en grandes cantidades con el riesgo de tener FA⁵⁵⁻⁵⁷.

En el estudio de Framingham se observó que las personas que consumían más de 36 gramos semanales de alcohol tenían una mayor incidencia de FA⁵⁵. Los pacientes que lo consumen de manera habitual y en grandes cantidades tienen 1,5 veces más riesgo de desarrollar FA en comparación con pacientes que no lo hacen de manera habitual⁵⁶.

Esta relación entre consumo crónico de alcohol y FA también se ha descrito en mujeres: la incidencia de FA en el grupo de mujeres que consumían al menos dos bebidas alcohólicas al día aumentó en un 60% con respecto al grupo de mujeres que no consumían⁵⁷.

Varios mecanismos pueden explicar la relación entre la ingesta de alcohol en grandes cantidades de manera crónica y la FA. Por un lado, el alcohol tiene efecto

cardiotóxico directo que altera la estructura y el tamaño auricular; además, afecta al sistema nervioso autónomo, produciendo una alteración del tono vagal e incrementando los estados hiperadrenérgicos que se asocian a su ingesta y abstinencia⁵⁸.

1.1.3.8. Ejercicio físico intenso.

La FA primaria o aislada es la que se presenta en pacientes de menos de 60 años sin antecedentes clínicos ni ecocardiográficos de enfermedad cardiopulmonar, incluida la HTA u otras causas conocidas de FA¹². Entre el 20% y el 25% de los episodios de FA persistente ocurren en personas jóvenes sin cardiopatía subyacente¹³.

Varios estudios observacionales han relacionado la práctica del ejercicio de modo intenso y sostenido con la aparición de FA primaria^{59, 60}. El tamaño de las aurículas de los pacientes que practican ejercicio físico de manera intensa y regular es mayor que la de los grupos controles^{61, 62}. De igual modo sucede con las contracciones auriculares prematuras (extrasístoles), siendo más frecuentes en los pacientes que realizan este tipo de esfuerzos⁶⁰.

El ejercicio intenso y sostenido provoca un aumento y una sobrecarga de presión y de volumen en las aurículas, que produce aumento del tamaño, hipertrofia y fibrosis de las aurículas. Esto favorece la creación en la aurícula de un sustrato que da origen a múltiples ondas de reentrada. Además, los pacientes deportistas tienen aumentado el tono vagal que, junto con el aumento de la extrasistolia de las VVPP, facilitarían la inducción de la arritmia en unas aurículas con un sustrato adecuado^{59, 60}.

1.1.3.9. Factores de riesgo noveles.

Se han descrito también diversos factores de riesgo emergentes, tales como la aterosclerosis, engrosamiento de la íntima carotídea, resistencia a la insulina, factores ambientales, hostilidad, inflamación, péptidos natriuréticos y factores genéticos^{63, 64}.

1.1.3.10. Factores protectores.

Se han realizado pocos estudios con respecto a factores protectores de FA. Pero recientemente se ha publicado un subanálisis del estudio español PREDIMED, donde se ha comprobado que el aceite de oliva virgen extra en el contexto de una dieta mediterránea previene de la aparición de FA durante el seguimiento⁶⁵.

1.1.4. Definición electrocardiográfica.

La definición electrocardiográfica de FA contiene las siguientes características: A) El ECG de superficie muestra intervalos R-R «absolutamente» irregulares (por ello, la FA se conoce a veces como la arritmia absoluta), es decir, los intervalos R-R no siguen un patrón repetitivo. B) No hay ondas P definidas en el ECG de superficie. Se puede observar una cierta actividad eléctrica auricular regular en algunas derivaciones del ECG, más frecuentemente en la derivación V1. C) La longitud del ciclo auricular (cuando es visible), es decir, el intervalo entre dos activaciones auriculares, suele ser variable y < 200 ms (> 300 lpm).

1.1.5. Clasificación.

La clasificación de la FA según la forma de presentación y, sobre todo, por la duración de los episodios es la más utilizada en la actualidad, pues tiene una gran importancia a la hora de establecer el tratamiento.

1.1.5.1. Fibrilación auricular silente.

Es aquella FA que se diagnostica a pesar de que el paciente no tiene síntomas. Se puede diagnosticar de manera casual, como por ejemplo, durante la interrogación de un marcapasos o en un ECG oportuno, o puede manifestarse por una complicación relacionada con la FA (ACV isquémico o taquimiocardiopatía). La FA silente se puede presentar en cualquiera de las formas temporales de FA.

1.1.5.2. Fibrilación auricular de novo.

Se denomina FA de novo o primer episodio de FA a aquel que se diagnostica por vez primera en un paciente determinado, independientemente de la duración de la arritmia o de la presencia y gravedad de los síntomas relacionados con la FA.

1.1.5.3. Fibrilación auricular paroxística.

La FA paroxística es autolimitada, normalmente dentro de las 48 h. Aunque los paroxismos de FA pueden continuar hasta 7 días, el momento de las 48 h es clínicamente importante: después de ese momento, la probabilidad de una conversión espontánea es baja y debe considerarse la anticoagulación.

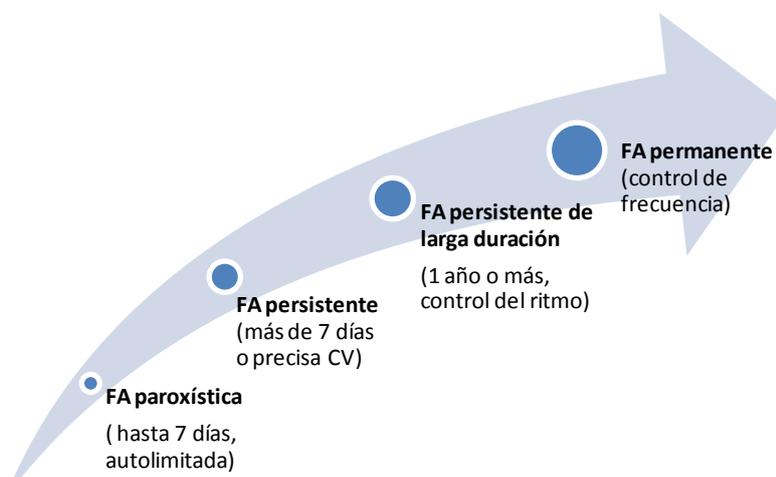


Figura nº 2. Clasificación de la fibrilación auricular según la duración de los episodios.

1.1.5.4. Fibrilación auricular persistente.

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.

1.1.5.5. Fibrilación auricular persistente de larga duración.

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.

1.1.5.6. Fibrilación auricular permanente.

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».

1.1.6. Complicaciones.

La FA es la primera causa de eventos embólicos y su aparición se asocia también a episodios de insuficiencia cardíaca y deterioro de la calidad de vida⁶⁶⁻⁶⁹. El evento embólico más frecuente es el ictus, que se asocia a una incapacidad y dependencia importante, lo que supone un aumento significativo de los costes y del uso de sistemas sanitarios. La identificación de estos pacientes es importante porque la prevención de eventos embólicos con fármacos anticoagulantes se ha demostrado como una medida eficaz en pacientes de alto riesgo.

1.1.6.1. Ictus cardioembólico.

Una de las consecuencias más temidas de presentar FA es la aparición de accidentes cerebrovasculares, tanto por la mortalidad asociada como, por las secuelas tan invalidantes que puede llegar a causar. La FA constituye la principal causa de ictus cardioembólico, siendo aproximadamente la etiología en el 15% del total de los ictus isquémicos⁷⁰, variando con la edad entre el 1,5% entre los 50-59 años hasta más del 23% en los pacientes entre 80-89 años⁷¹.

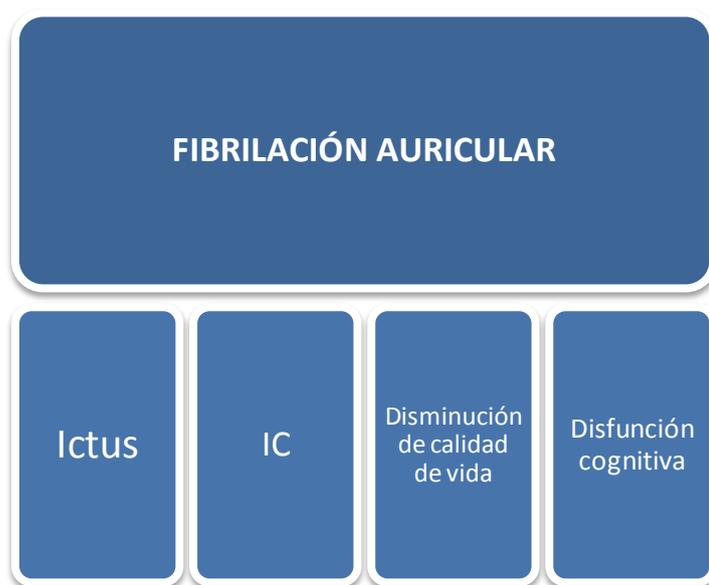


Figura nº 3. Complicaciones principales relacionadas con la fibrilación auricular.

De esta manera se ha demostrado que la presencia de FA incrementa en 5 veces el riesgo de padecer un ictus, con una tasa global de ictus de hasta el 7% anual⁷². Este riesgo se ve incrementado con la presencia de diversos factores concomitantes, entre los que destacan el antecedente de ictus previo o infartos silentes (incrementa el riesgo de ictus hasta el 12% anual), la edad, la HTA, la diabetes mellitus y la presencia de insuficiencia cardíaca⁷³. Otros factores como el género femenino, el antecedente de cardiopatía isquémica o ciertos hallazgos ecocardiográficos parecen incrementar a su vez el riesgo de padecer ictus en pacientes con FA.

Los ictus cardioembólicos, especialmente los producidos por FA, son los que conllevan una mayor intensidad del déficit neurológico, una mayor mortalidad precoz⁷⁴, tanto en los tratados con fibrinólisis⁷⁵ como los no tratados⁷⁶. En series recientes se han establecido tasas de mortalidad del 27,3% en infartos cardioembólicos, del 21,7% en infartos aterotrombóticos y del 0,8% en los infartos lacunares⁷⁷, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, y manteniéndose estas diferencias de mayor tasa de mortalidad en los ictus cardioembólicos a los 30 días y al año del ictus^{66, 74, 78}. Se ha demostrado una mayor duración de la hospitalización para los pacientes con ictus por FA, y una menor probabilidad de alta a domicilio⁷⁹.

En el 20-40% (según las series) de los casos el ictus no tiene un origen claro. Son los denominados ictus criptogénicos o idiopáticos. La FA puede tener un papel determinante en estos casos, y así se ha demostrado en diferentes estudios⁸⁰⁻⁸². La detección de FA mediante holter insertable durante el seguimiento después de un ictus criptogenico fue mucho mayor que con el seguimiento convencional⁸⁰, y está directamente relacionada con la duración de la monitorización.

1.1.6.2. Insuficiencia cardiaca.

Como se ha explicado en páginas anteriores, existe una relación muy estrecha entre FA e IC. La IC podía ser causa pero también consecuencia o complicación de la FA.

Esta arritmia está presente en un 30-40% de los pacientes con IC crónica, y es el desencadenante de la descompensación en un 20-30% de los ingresos por IC aguda, produciéndose en la mayoría de los casos cuando la respuesta ventricular es rápida (>100 lpm). Es un potente predictor de mal pronóstico a corto y largo plazo. Dependiendo de la gravedad de los síntomas, puede requerir cardioversión (eléctrica o

farmacológica) o simple control de la frecuencia ventricular, habitualmente con digoxina en el momento agudo, y con betabloqueantes a largo plazo.

La IC continúa siendo una de las principales causas de mortalidad cardiovascular en los países desarrollados, con tasas de supervivencia inferior a muchas enfermedades malignas. En España, con 44,79 casos por cada 100.000 habitantes, representa la tercera causa de muerte en España, por detrás de la cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares, siendo responsable del 6% de las muertes totales, así como del 11 y el 19% de las muertes cardiovasculares en varones y en mujeres, respectivamente.

Los ingresos hospitalarios constituyen la evolución natural de la IC, representando el 5% de los ingresos totales, lo que supone en España unos 74.000 anuales, y siendo ésta la primera causa de ingreso hospitalario en mayores de 65 años⁸³.

1.1.6.3. Calidad de vida.

La FA es la arritmia que más frecuentemente provoca ingreso hospitalario. La FA es raramente mortal por sí misma, pero el sufrimiento causado por la aparición de los síntomas puede ser grave y deriva en una disminución importante de la calidad de vida. Los síntomas predominantes son las palpitaciones, mareos, dolor torácico y disnea. Si el paciente además tiene una cardiopatía estructural subyacente, se pueden asociar debilidad y aturdimiento. El hecho de tratar la FA, incluyendo los posibles efectos adversos de la medicación y las intervenciones, así como la hospitalización, producen un deterioro en la calidad de vida de los pacientes⁸⁴.

1.1.6.4. Disfunción cognitiva.

La disfunción cognitiva, incluida la demencia vascular, puede estar relacionada con la FA. Varias revisiones y meta-análisis han estudiado este asunto y concluyen que los episodios embólicos asintomáticos pueden contribuir a la disfunción cognitiva en pacientes con FA en ausencia de un ACV manifiesto⁸⁵⁻⁸⁷.

1.1.7. Tratamiento.

Los objetivos del tratamiento de la FA son la supresión de los síntomas y mejoría de la calidad de vida, la prevención de complicaciones tales como eventos tromboembólicos e insuficiencia cardiaca, y la mejoría de la supervivencia. Para ello, dicho tratamiento se fundamenta en tres pilares: el control del ritmo, el control de la frecuencia ventricular y la prevención tromboembólica.

1.1.7.1. Control del ritmo vs control de frecuencia.

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 clínicos⁸⁸⁻⁹¹. Ningún estudio ha demostrado diferencias entre las dos estrategias en términos de mejoría de síntomas⁸⁸, mortalidad⁹¹ o un objetivo combinado incluyendo mortalidad y embolia sistémica⁸⁸. No obstante, los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos requirieron más ingresos hospitalarios⁸⁸,⁸⁹ y presentaron más efectos adversos relacionados con el tratamiento^{88, 90, 91}. Metaanálisis realizados en este contexto no encuentran diferencias significativas en cuanto a resultados clínicos al comparar ambas estrategias⁹², aunque se observa una

menor tasa de hospitalización en pacientes bajo control de frecuencia, y apoyan el control del ritmo en pacientes jóvenes (<65 años)⁹³. Sin embargo, a pesar de que el ensayo original AFFIRM⁹¹ 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 demostró que el ritmo sinusal fue un predictor independiente de la mejoría de la supervivencia, sugiriendo que si existiera un método eficaz para el mantenimiento del ritmo sinusal que no tuviera efectos secundarios del tratamiento antiarrítmico, podría ser beneficioso⁹⁴. Hallazgos similares se observan al analizar la incidencia del objetivo primario en el estudio STAF⁸⁹.

La estrategia terapéutica se escogerá en función de factores diversos, como la edad el tipo de FA y la duración del episodio, la presencia de síntomas y la existencia de cardiopatía estructural asociada.

1.1.7.2. Control de frecuencia: fármacos.

La presencia de FA puede condicionar una respuesta ventricular rápida, en ocasiones mal tolerada, especialmente en los pacientes con cardiopatía estructural y/o disfunción sistólica del VI. En este contexto, el control de la frecuencia cardíaca no siempre se alcanza con facilidad, siendo necesario recurrir en ocasiones a tratamientos farmacológicos de elevada toxicidad potencial o a diversas técnicas invasivas.

Se considera que existe un control adecuado de la respuesta ventricular cuando la frecuencia cardíaca en reposo se mantiene entre 60 y 80 latidos por minuto (lpm) y no supera los 115 lpm durante el ejercicio moderado⁹⁵. Sin embargo es importante valorar los síntomas y evaluar la frecuencia cardíaca tanto en reposo como en ejercicio (para lo que pueden ser útiles la monitorización con holter o la ergometría), puesto que puede

producirse una aceleración excesiva de la respuesta ventricular con ejercicio ligero a pesar de presentar un buen control en reposo⁹⁶.

Existen numerosos fármacos que están recomendados para el control de la frecuencia ventricular en la FA⁸. Su selección dependerá de la situación clínica del paciente y de la experiencia del médico.

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

En pacientes con conducción anterógrada a través de una vía accesorio (síndrome de WPW) durante la 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 en 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 (amiodarona o ibutilida).

En el contexto agudo, la digoxina y la amiodarona 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 manera crónica son los beta-bloqueantes, los calcioantagonistas no dihidropiridínicos y la digoxina vía oral. Los beta-bloqueantes son especialmente útiles en presencia de un

tono adrenérgico aumentado e 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 beta-bloqueante o un calcioantagonista. La dronedarona puede controlar la frecuencia ventricular tanto en reposo como durante el ejercicio en caso de recurrencias de FA paroxística/persistente. Todavía no se encuentra aprobado su uso para FA permanente.

1.1.7.3. Control del ritmo: cardioversión farmacológica y eléctrica, mantenimiento del ritmo sinusal y ablación.

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.

Son numerosos los fármacos recomendados para la cardioversión farmacológica de la FA⁸. A la hora de selección el fármaco antiarrítmico, se debe tener en cuenta no solo su eficacia, sino también las contraindicaciones y su perfil de seguridad. En ausencia de cardiopatía estructural, se recomienda la administración de flecainida, dofetilida, propafenona o ibutilide. 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 auriculo-ventricular. En los pacientes que se administre un fármaco del grupo IC, se asociará un agente modulador de la conducción auriculo-ventricular, para prevenir la respuesta ventricular rápida en casi de producirse 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 misma. Para la cardioversión farmacológica de la FA de menos de 7 días de duración, la flecainida, propafenona, ibutilide y dofetilida son los fármacos de primera elección, mientras que la amiodarona es de segunda elección. En caso de mayor duración de la FA (más de 7 días), las guías recomiendan el uso de dofetilida, amiodarona o ibutilide⁸.

El vernakalant es un fármaco de nueva aparición, de administración intravenosa y por tanto de uso hospitalario, recientemente aprobado por la EMA, que ha demostrado una rápida cardioversión de la FA⁹⁷. Está indicado por ficha técnica para la cardioversión rápida de la FA de reciente comienzo a ritmo sinusal en adultos (≤ 7 días para pacientes no quirúrgicos; ≤ 3 días para pacientes quirúrgicos). En una comparación directa con la amiodarona en el estudio AVRO⁹⁸, el vernakalant fue más efectivo que la amiodarona para la conversión rápida de la FA a ritmo sinusal.

La cardioversión eléctrica externa consiste en aplicar una descarga eléctrica entre dos electrodos colocados sobre la pared del tórax, de modo que las aurículas queden incluidas en el área de influencia de descarga eléctrica⁹⁹. Un electrodo se coloca en la zona paraesternal izquierda del tórax y el otro en la espalda o ápex (zona lateral izquierda del tórax). Para disminuir la resistencia entre los electrodos y la pared torácica, éstos deben hacer buen contacto, deben estar cubiertos de gel conductor y se debe hacer presión sobre el tórax. Una descarga rectilínea bifásica es más eficaz que la

descarga sinusoidal monofásica utilizada en los aparatos antiguos, y requiere menos cantidad de energía para conseguir la cardioversión. La percepción desagradable de la descarga eléctrica obliga a aplicar sedación endovenosa de corta duración (midazolam, propofol).

La despolarización transitoria de todo el miocardio durante un periodo determinado permite que el nodo sinusal recupere el control del ritmo. Si la descarga coincide con la fase de repolarización ventricular (onda T del ECG) existe el riesgo de provocar una fibrilación ventricular, debido a la dispersión de los potenciales de acción en esa fase del ciclo. Por ello, es obligado que el momento de la descarga esté sincronizado con la onda principal del ECG que se registra durante la sístole (onda R o S), para que la descarga tenga lugar inmediatamente después sin riesgo de causar daño (fase refractaria del miocardio ventricular).

La restauración del ritmo sinusal y, con ello, la progresiva recuperación de la contractilidad de la aurícula pueden condicionar el desprendimiento de un trombo ubicado en la aurícula izquierda. Para evitar esta complicación, el paciente debe tomar, previo a la cardioversión, un tratamiento anticoagulante bien controlado durante un periodo mínimo de tres semanas⁸, para evitar el crecimiento de cualquier posible trombo existente, favorecer su resolución, o promover su fibrosis y adherencia a la pared de la aurícula (disminuyendo la posibilidad de embolia). En general, si la duración de la FA es inferior a 48 horas, el riesgo de embolia es ínfimo y puede realizarse la cardioversión sin tratamiento anticoagulante previo. La anticoagulación se debe continuar normalmente durante 4 semanas después del intento de cardioversión excepto cuando la FA sea de comienzo reciente y no haya factores de riesgo. La anticoagulación a largo plazo se debe mantener cuando existan factores de riesgo de tromboembólico y/o riesgo de recurrencia de FA o presencia de trombo. Si es preciso realizar una cardioversión

urgente en un paciente que no está anticoagulado, se debe hacer previamente un ecocardiograma transesofágico para excluir la existencia de un trombo en la aurícula o en la orejuela.

Se han definido otros métodos, tales como la cardioversión eléctrica interna y el desfibrilador intraauricular automático, pero se utilizan de manera escasa en la práctica clínica habitual.

Con respecto al mantenimiento del ritmo sinusal, los fármacos que han demostrado su eficacia para la prevención de recurrencias inmediatas tras la cardioversión son la flecainida, propafenona, quinidina, amiodarona, sotalol e ibutilide^{8, 12, 100}. Estos fármacos, a excepción de ibutilide, son eficaces en la prevención de recurrencias precoces, así como los beta-bloqueantes^{12, 101}. Por otro lado, aquellos pacientes que recuperan el ritmo sinusal tras una cardioversión deben recibir el tratamiento antiarrítmico para el mantenimiento del ritmo sinusal, ya que la supervivencia libre de arritmia en caso de no hacerlo es inferior a 10%¹⁰². 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%¹⁰². Antes de la instauración del tratamiento antiarrítmico, se recomienda el tratamiento de las causas precipitantes o reversibles de 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. Así mismo, 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.

Los fármacos de elección en pacientes con ausencia de cardiopatía estructural^{8, 12} son la flecainida, propafenona, dronedarona y sotalol. Este último no se usa para la cardioversión farmacológica dada su escasa eficacia, pero puede ser una buena opción para el mantenimiento del ritmo sinusal, en especial en pacientes con enfermedad coronaria (siempre que el intervalo QT sea menor de 460 ms, los niveles séricos de iones estén 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 vagal¹⁰³. En caso de HVI 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 HVI moderada/severa y cardiopatía isquémica. En este caso, una opción adecuada sería el uso de amiodarona o dronedarona⁸.

El sotalol y 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 propafenona⁸. Los únicos fármacos disponibles en Europa que pueden ser administrados en pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional I-II son la amiodarona y dronedarona. Esta última está contraindicada en pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA o con descompensación reciente (durante el mes previo)¹⁰⁴. Los efectos proarritmicos de estos fármacos y su eficacia limitada han hecho que en los últimos años el tratamiento de la FA mediante ablación con catéter haya 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 antiaritmica no sea tolerada o sea ineficaz.

El abordaje quirúrgico de la FA (ablación quirúrgica) tuvo su máximo desarrollo en la década de los 80. La técnica de Maze¹⁰⁵ fue el primer intento de tratamiento quirúrgico curativo de la FA. Esta técnica quirúrgica evolucionó desde la realización exclusiva de cortes en el endocardio de ciertas áreas de la aurícula derecha hasta la aplicación de cortes adicionales en la aurícula izquierda y finalmente, el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares¹⁰⁶. En todos ellos se preservaba el nodo sinusal y las líneas de conducción hasta el nodo AV. Los grandes inconvenientes de esta técnica son la necesidad de toracotomía y circulación extracorpórea, así como la mortalidad y morbilidad asociadas al procedimiento quirúrgico. Actualmente, la principal indicación de la cirugía de la FA es como procedimiento concomitante en pacientes que tengan otra indicación de cirugía cardíaca. En lugar de la técnica inicial de incisiones, se utilizan fuentes de energía como la radiofrecuencia o la crioenergía con la intención de simplificar el procedimiento¹⁰⁷.

La ablación con catéter de la aurícula izquierda es una técnica que consiste en introducir por vía percutánea hasta las aurículas electrocatéteres con formas especiales que les permite contactar con el endocardio situado alrededor de las VVPP y aplicar a nivel local energías destructivas, habitualmente radiofrecuencia o crioablación. En general la ablación con catéter se debe reservar para los pacientes con FA que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo, con control de la frecuencia y el ritmo. Son numerosas las técnicas que se han desarrollado desde su inicio. La ablación focal consiste en la destrucción puntual de focos ectópicos situados en la proximidad de las VVPP, o incluso dentro de las mismas, en su unión con la aurícula, utilizando la electrofisiología intracardiaca que permitía localizar las zonas de mayor actividad ectópica¹⁰⁸. A pesar de los éxitos iniciales, controles posteriores evolutivos permitieron detectar algunos problemas y complicaciones tales como

resultados favorables en no más del 50% de los casos debido a la aparición de nuevos focos y cierta incidencia de estenosis de las VVPP. Posteriormente se utilizó la aplicación de radiofrecuencia alrededor de las VVPP siguiendo un patrón circunferencial¹⁰⁹. Para ello, se aplica la energía alrededor de las dos VVPP derechas y de las dos izquierdas, utilizando un sistema de navegación tridimensional que permite dirigir y posicionar los electrocatéteres en el interior de la aurícula. Para evitar una cierta tendencia a la transformación de la FA en flutter los mismos autores incorporaron dos líneas más de ablación que trascurren en horizontal por la parte superior e inferior de la aurícula izquierda, esta última siguiendo una trayectoria proximal al istmo mitral. Grupos con mucha experiencia en la ablación, y seleccionando pacientes con FA paroxística y aurícula no dilatada, pueden obtener la recuperación del ritmo sinusal en el 85-90% de los casos¹¹⁰, siendo necesario realizar procedimientos de ablación repetidos en un pequeño porcentaje. Las complicaciones más frecuentes de este procedimiento son estenosis de las VVPP (en menor porcentaje con la ablación circunferencial), perforación aurículo-esofágica (por intentos repetidos y altas dosis de energía), perforación a pericardio (que se traduce en taponamiento cardiaco), transformación en flutter, tromboembolismo¹¹¹ y recidiva de la arritmia. La mayoría de los estudios ha incluido a pacientes con FA paroxística sintomática y con cardiopatía estructural mínima o inexistente, consiguiendo en mucho de ellos altas tasas de éxito¹¹².

Existen pocos datos de comparación directa entre el tratamiento antiarrítmico farmacológico y la ablación con catéter como primera línea de tratamiento en pacientes con FA paroxística sintomática¹¹³, pero los análisis separados sobre la eficacia de ambas estrategias indican un beneficio superior después de la ablación con catéter de la aurícula izquierda¹¹⁴, aunque la recurrencia de la arritmia es frecuente durante el seguimiento, independientemente de la opción a seguir^{115, 116}. Esto se confirma en un

metaanálisis publicado recientemente: se evidencia la clara superioridad de la ablación respecto al tratamiento antiarrítmico, con recurrencias del 28 y el 65%, respectivamente¹¹⁷.

Es importante subrayar que la ablación de la aurícula izquierda como tratamiento de primera línea de la FA es una recomendación clase IIb en las Guías de Manejo de FA de la ESC⁸ para los pacientes con FA paroxística sin cardiopatía o con cardiopatía mínima, que permanecen muy sintomáticos a pesar del control de la frecuencia y rechazan el tratamiento farmacológico antiarrítmico. Las guías de la AHA/ACC/HRS de 2014 consideran indicación clase I (evidencia A) la ablación en pacientes con FA paroxística sintomática refractaria a 1 fármaco antiarrítmico o más, y IIa si la FA es persistente. La ablación como primera línea terapéutica se considera razonable (IIb), aunque exclusivamente en pacientes con FA paroxística y sin cardiopatía estructural¹¹⁸. En pacientes con FA persistente o de larga duración y con cardiopatía mínima o inexistente, las estrategias terapéuticas y el balance beneficio-riesgo de la ablación con catéter están peor establecidos, siendo la probabilidad de éxito más baja¹¹⁹. Se conoce que el tipo de procedimiento y el tamaño de la aurícula izquierda son factores determinantes en el éxito de la ablación¹²⁰. No obstante, esta técnica está en constante evolución y alberga excelentes perspectivas de futuro para el tratamiento curativo de la FA^{121, 122}.

1.1.7.4. Riesgo embólico y hemorrágico. Anticoagulación. Cierre de orejuela.

Debido al riesgo embólico de la FA, uno de los pilares de su tratamiento es la prevención del tromboembolismo. Se estima que en Europa, en torno a 90.000 ictus al año podrían haber sido evitados si el riesgo tromboembólico hubiera estado adecuadamente tratado con anticoagulantes en pacientes con FA. Existe una

infrautilización generalizada de los anticoagulantes orales¹²³, además de un pobre manejo de los mismos¹²⁴.

En la FA reumática existe un mayor riesgo embólico. En la valvulopatía reumática el riesgo de fenómenos embólicos llega a ser 17 veces mayor que en la población general, especialmente en la estenosis mitral, donde el riesgo de eventos tromboembólicos alcanza el 9-20%¹²⁵. Debido al elevado riesgo embólico de los pacientes con FA reumática, estos pacientes fueron excluidos de manera sistemática de los diferentes estudios aleatorizados desarrollados para valorar el papel de la anticoagulación oral en la prevención de fenómenos tromboembólicos.

En cambio, en la FA no reumática el riesgo embólico no siempre es elevado y, por tanto, la anticoagulación oral no siempre está indicada. Se han desarrollado diferentes esquemas de riesgo que son de gran utilidad para detectar el riesgo embólico que presenta cada paciente y, en función del resultado, para decidir cuál es el mejor tratamiento antitrombótico. En general, los factores de riesgo clásicos de embolismo sistémico en los individuos con FA no valvular son: antecedentes de ACV o embolia previa, la edad avanzada, el antecedente de HTA, DM y la existencia de disfunción sistólica severa.

Los primeros estudios en los que se logró estratificar el riesgo embólico fueron el AFI y el SPAF^{126, 127}, aunque probablemente fue el ensayo clínico CHADS2¹²⁸ el que más repercusión tuvo, siendo muy utilizado para la estratificación de riesgo embólico desde su publicación. La escala CHADS2 surgió de combinar las dos escalas anteriores. Posteriormente se valoró el poder predictivo de riesgo embólico de las tres escalas aplicándolas al registro nacional estadounidense Medicare de pacientes con FA no valvular y sin anticoagulantes orales prescritos. Los cinco factores de riesgo

independientes identificados fueron: insuficiencia cardiaca congestiva reciente, HTA, edad avanzada (> 75 años), DM e historia previa de ictus (véase tabla nº 1). La utilidad de la escala CHADS2 ha sido confirmada en numerosos estudios posteriores^{129, 130}.

C	Insuficiencia cardiaca o DSVI <40%	1	C	Insuficiencia cardiaca reciente	1
H	Hipertensión arterial	1	H	Hipertensión arterial	1
A2	Edad ≥ 75 años	2	A	Edad ≥ 75 años	1
D	Diabetes mellitus	1	D	Diabetes mellitus	1
S2	ACV/AIT/tromboembolia	2	S2	ACV o AIT previo	2
V	IM previo, arteriopatía periférica, placa aórtica	1			
A	Edad entre 65 y 74 años	1			
Sc	Género femenino	1			
Puntuación máxima		9	Puntuación máxima		6

Tabla nº 1. Escalas de riesgo embólico CHADS2 Y CHA2DS2-VASc: descripción y puntuación.

El Grupo de Trabajo sobre Accidente Cerebrovascular en la FA (Stroke Risk in AF Working Group¹³¹) ha comparado 12 esquemas de estratificación de riesgo publicados para predecir un ACV en pacientes con FA no valvular, y ha concluido que hay diferencias sustanciales y clínicamente relevantes entre los esquemas publicados diseñados para estratificar el riesgo de ACV en pacientes con FA. La mayoría de ellos tiene un valor predictivo moderado para los ACV; además, la proporción de pacientes asignados a categorías de riesgo individuales variaba mucho entre los distintos

esquemas. La clasificación CHADS2 categoriza a la mayoría de los sujetos como en «riesgo moderado», y por tanto el tratamiento a escoger en este grupo no se encuentra claramente establecido. 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 mayores.

Sin embargo, aun reconociendo la validez de la escala CHADS2 para la estratificación del riesgo embólico, la existencia de otros factores de riesgo reconocidos ha aconsejado incorporar estos factores en la valoración del riesgo. Así por ejemplo, la existencia de arteriosclerosis puede contribuir al riesgo de ictus. En la mayoría de los pacientes con FA que presentan un IAM se ha observado un aumento del riesgo de ACV¹³². Por otra parte, se ha observado que la existencia de enfermedad arterial periférica (EAP), así como la presencia de una placa de ateroma en la aorta descendente, es un factor de riesgo independiente para la aparición de ictus en pacientes con FA. En cuanto a la asociación con otras situaciones, como la miocardiopatía hipertrófica y la amiloidosis, se ha apreciado en ellas un mayor riesgo de ictus. No obstante, no existen ensayos clínicos que aporten evidencia de la eficacia de la prevención primaria en estas situaciones. La existencia de todos estos factores hace que se haya propuesto desde la Sociedad Europea de Cardiología una nueva escala de valoración de riesgo embólico en pacientes con FA no valvular, que está recogida en las Guías de Manejo de Fibrilación Auricular⁸. Esta nueva escala se denomina CHA2DS2-VASc¹³³ y tiene varias diferencias con las anteriores, pues se añaden nuevos factores y se modifican las puntuaciones (véase tabla nº 1). El género femenino no puntúa en caso de ser menor de 65 años y no tener otro factor de riesgo asociado. El tratamiento recomendado en cada

nivel de riesgo embólico se muestra en la tabla nº 2. A pesar de que se recomienda la anticoagulación oral a partir de un riesgo moderado, en un estudio sueco reciente se pone en duda la anticoagulación en los pacientes con CHA2DS2-VASc de 1, pues son pacientes que según sus resultados, tienen menos riesgo embólico que el que publican las guías europeas¹³⁴.

El ecocardiograma transtorácico y especialmente el transesofágico aportan otros datos de riesgo embólico. El método transtorácico permite evaluar el tamaño de la AI y la fracción de eyección del VI. Un diámetro de AI superior a 2,5 cm/m² y una FEVI menor del 30% han sido considerados factores de riesgo por la mayoría de los investigadores. El ecocardiograma transesofágico puede aportar otros tres datos de riesgo embólico¹³⁵: la presencia de trombo intraauricular, ecocontraste espontáneo denso, ondas de flujo entre orejuela y aurícula de velocidad inferior a 20 cm/s. La existencia de un trombo intraauricular, sobre todo si es móvil y no está adherido ni calcificado, indica un riesgo inminente de embolismo. El ecocontraste espontáneo es debido a la agregación de hematíes y fibrinógeno, y está relacionado con la estasis sanguínea¹³⁶.

CHA2DS2VASc	Tasa ajustada de ACV (%/año)*	Tratamiento recomendado (2ª opción)
0	0	Nada (o AAS)
1	1,3	ACO (o AAS)
≥ 2	2,2-15,2	ACO

Tabla nº 2. Tasa ajustada de ACV por cada nivel de riesgo y tratamiento antitrombótico recomendado.*Basado en Lip et al.¹³³

No hay diferencias en cuanto al riesgo de embolismo entre la FA paroxística y la FA permanente o persistente, por lo que deben manejarse de forma similar¹³⁷. En la FA paroxística, la decisión de iniciar o mantener la anticoagulación no debe basarse ni en la duración ni en la frecuencia de los paroxismos. Así mismo, en la FA de novo no debe retrasarse la anticoagulación si el paciente reúne los factores de riesgo tromboembólico. La presencia o no de síntomas tampoco debe marcar que se deba anticoagular o no.

La anticoagulación oral comporta un riesgo de sangrado y es necesario conocerlo antes de la instauración del tratamiento, puesto que debe formar parte de la evaluación riesgo-beneficio del tratamiento. La complicación más temida es la hemorragia cerebral. Actualmente las tasas de hemorragia cerebral en pacientes que toman anticoagulantes orales, preferentemente warfarina, es inferior al 1%. El riesgo de hemorragia cerebral aumenta cuando los valores de INR son superiores a 3,5-4; en cambio, con valores inferiores, el riesgo de hemorragias cerebrales no aumenta.

H	Hipertensión arterial	1
A	Función renal y hepática alteradas (1 punto cada una)	1-2
S	ACV	1
B	Sangrado previo o predisposición	1
L	INR lábil	1
E	Edad > 65 años	1
D	AINES/AAS o alcohol (1 punto cada una)	1-2
Puntuación máxima		9

Tabla nº 3. Escala de riesgo embólico HAS-BLED: descripción y puntuación.

A partir de la cohorte del Euro Heart Survey¹³⁸ que incluyó 3978 pacientes con FA, se ha elaborado una escala de riesgo de sangrado que ha quedado incluida en las guías europeas⁸. La escala se denomina HAS-BLED y sus factores se muestran en la tabla nº 3. Una puntuación HAS-BLED igual o superior a 3 puntos indica riesgo elevado de hemorragia, por lo que el paciente debe ser controlado cuidadosamente después de iniciar el tratamiento anticoagulante o antiagregante. Sin embargo, en ancianos fácilmente se obtiene una puntuación de 3 puntos, por lo que se debería aplicar el control exhaustivo después del inicio del tratamiento a todos ellos.

Los fármacos antagonistas de la vitamina K han sido los primeros anticoagulantes orales utilizados para la inhibición de la protrombina. La vitamina K fue descubierta en 1930 por H. Dam y la denominó *Koagulation Vitamin*. La función de la vitamina K como procoagulante se fundamenta en su condición de cofactor para la carboxilación de los residuos de glutamato, que fueron identificados como componentes básicos de la protrombina en 1970; por ello, los antagonistas de la vitamina K bloquean la síntesis de este factor¹³⁹. Los principales ejemplos de los fármacos antivitaminas K o dicumarínicos son la warfarina y el acenocumarol, aunque la inmensa mayoría de los estudios se han realizado con el primero de ellos. El efecto de los anticoagulantes orales en dosis fijas depende mucho de los individuos por complejas relaciones dosis-respuesta o influencias genéticas^{140, 141}, y varía notablemente por la interacción de algunos componentes de alimentos básicos como las verduras, por efectos de gran número de fármacos, complementos dietéticos o enfermedades concomitantes¹⁴². Esto obliga a medir el efecto biológico de los dicumarínicos en los pacientes, expresándose como INR. Para la prevención óptima de eventos tromboembólicos sin aumento de complicaciones hemorrágicas, el rango de INR propuesto en la FA no valvular es de 2,0 a 3,0^{12, 143, 144}.

Valores inferiores a éstos implican una eficacia de prevención incompleta mientras que valores superiores aumentan de forma lineal las tasas de sangrado¹⁴³.

La primera evidencia de la efectividad de los dicumarínicos en la prevención primaria del tromboembolismo en la FA no valvular data de 1989 con el estudio danés AFASAK¹⁴⁵, donde se comparó el tratamiento con warfarina, aspirina en una dosis fija de 75mg y placebo. Se observó una menor incidencia de eventos embólicos y muerte en el grupo de pacientes que tomaban warfarina, en comparación con los otros dos grupos. La reducción de riesgo relativo de ictus en los pacientes que fueron tratados con warfarina fue del 54%. Posteriormente se pusieron en marcha diversos ensayos donde se analizaba la eficacia de la warfarina tanto en prevención primaria como secundaria del ictus, comparándolo con aspirina y placebo, destacando 4 ensayos en prevención primaria (el BAATAF-1¹⁴⁶, SPAF-1¹⁴⁷, CAFA¹⁴⁸ y SPINAF¹⁴⁹) y 1 en prevención secundaria (el EAFT¹⁵⁰). En todos ellos se demostró la superioridad de la anticoagulación oral sobre el placebo en la prevención de ictus. En un metaanálisis¹⁵¹ de prevención de tromboembolismo en pacientes con FA no valvular que incluía 14.123 pacientes se evidenció como un régimen ajustado por dosis de anticoagulantes orales comparado con placebo reducía el riesgo de ictus isquémico o embolismo sistémico. Además la anticoagulación oral redujo la muerte por cualquier causa. En el mismo metaanálisis se comprobó la superioridad de warfarina con respecto a la antiagregación con AAS, presentando mayor reducción de eventos tromboembólicos. Esta conclusión se tradujo poco después en una revisión Cochrane¹⁵². Es importante destacar que a pesar de que la evidencia esté a favor de la warfarina a este respecto, los diferentes ensayos tienen una gran heterogeneidad, con criterios de inclusión varios, diseños diferentes, periodos de seguimiento desiguales, entre otros. Un aspecto que a todos ellos une es que excluyeron a los pacientes que consideraban de alto riesgo hemorrágico (pacientes de

edad avanzada), siendo la edad media de todos los ensayos de 69 años. No obstante, el ensayo BAFTA¹⁵³ trajo luz a este asunto, comparando warfarina con AAS a dosis de 75 mg en pacientes con 75 años o más (media de 81,5 años). Se observó una tasa un 50% inferior de embolismos en los pacientes tratados con warfarina, presentando una tasa similar de hemorragias mayores al del grupo tratado con AAS. Otro estudio¹⁵⁴ analizó la eficacia clínica neta de la anticoagulación con warfarina en los pacientes de la cohorte del ensayo clínico ATRIA, que establecía eficacia clínica neta como la reducción estimada de tromboembolismo menos el incremento de la tasa de hemorragia intracraneal atribuible a esta terapia, mediante una ecuación. El estudio se realizó sobre 13.559 pacientes, con media de edad de 73 años y seguimiento medio de 6 años. El análisis reveló un beneficio clínico evidente en la reducción de nuevo evento tromboembólico en pacientes tratados con warfarina, con un incremento discreto de las tasas de hemorragia. En definitiva, la principal limitación del uso de la anticoagulación con dicumarínicos es la necesidad de una continua monitorización de los niveles de fármaco mediante el INR. Esto ha promovido que en los últimos años se hayan realizado numerosos estudios buscando alternativas reales a la warfarina que cumpliesen los estándares de eficacia y seguridad.

Los nuevos inhibidores selectivos de la trombina presentan una farmacocinética estable, efecto fácilmente medible, mejor ventana terapéutica y mayor facilidad de uso que los dicumarínicos. El primero de los fármacos estudiados fue el ximelagatrán en los ensayos clínicos SPORTIF¹⁵⁵⁻¹⁵⁷, que demostró no inferioridad en eficacia al compararse con warfarina para prevenir ictus y embolismos sistémicos, y en seguridad, manteniendo cifras similares de sangrado mayor. Como efecto adverso provocó un aumento significativo de la hepatotoxicidad, siendo en la gran mayoría de los casos aumentos transitorios de las transaminasas, pero este hecho obligaba a su

monitorización. Por tanto, se sustituía la monitorización de niveles de INR por la monitorización de la función hepática, motivo que justificó su no comercialización.

Más esperanzadores fueron los resultados con dabigatrán. El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma. Dado que la trombina permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina. La evidencia clínica de la eficacia de dabigatrán deriva del estudio RE-LY¹⁵⁸, un estudio aleatorizado con grupos paralelos de dos dosis ciegas de dabigatrán (110 mg y 150 mg dos veces al día) en comparación con un estudio abierto con warfarina en pacientes con fibrilación auricular con riesgo de ictus y embolia sistémica de moderado a alto. El objetivo principal de este estudio fue determinar si el dabigatrán era no inferior a la warfarina en la reducción de la aparición del criterio de valoración combinado de ictus y embolia sistémica. También se analizó la superioridad estadística. En el estudio RE-LY, un total de 18.133 pacientes fueron aleatorizados, con una media de edad de 71,5 años y un índice CHADS2 medio de 2,1. Se demostró que dabigatrán a una dosis de 110 mg dos veces al día, no es inferior a la warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en sujetos con fibrilación auricular, con un riesgo reducido de hemorragia intracraneal, sangrado total y sangrado mayor. La dosis de 150 mg dos veces al día reduce significativamente el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico, muerte vascular, hemorragia intracraneal y sangrado total en comparación con warfarina. Los índices de sangrados mayores con esta dosis fueron comparables a los de warfarina.

N A C O S	RE-LY Connolly et al. 2009		ROCKET AF Patel et al. 2011	ARISTOTLE Granger et al. 2011	ENGAGE AF-TIMI 48 Giugliano et al. 2013	
	Aleatorizado abierto N= 18103 Dabigatran 110mg/12h Dabigatran 150mg/12h		Doble ciego N= 14264 Rivaroxaban 20mg/24h	Doble ciego N= 18201 Apixaban 5mg/12h	Doble ciego N= 21105 Edoxaban 60mg/24h Edoxaban 30mg/24h	
Edad media	71,4	71,5	73	70	72	72
Mujeres	36%	37%	40%	36%	39%	39%
HTA	79%	79%	90%	87%	94%	94%
DM	23%	23%	40%	25%	36%	36%
IC	32%	32%	63%	36%	58%	57%
ACV/AIT	20%	20%	55%	19%	28%	29%
AclCreat <50ml/min	19%	19%	21%	17%	20%	19%
CHADS2	2,1	2,2	3,5	2,1	2,8	2,8
Seguimiento (años)	2	2	1,9	1,8	2,8	2,8
Endpoint 1ario (vs warfarina)	1,54% (p=0,34)	1,11% (p<0,001)	2,12% (p=0,117)	1,27% (p<0,001)	1,18% (p<0,001)	1,61% (p<0,005)
Hemorragia mayores (vs warfarina)	2,87% (p=0,003)	3,32% (p=0,31)	3,60% (p=0,58)	2,13% (p<0,001)	2,75% (p<0,001)	1,61% (p<0,001)
HIC (vs warfarina)	0,12% (p=0,003)	0,10% (p=0,001)	0,49% (p=0,019)	0,33% (p<0,001)	0,26% (p<0,001)	0,16% (p<0,001)
Mortalidad	No inferioridad	No inferioridad	No inferioridad	Superioridad	Superioridad	Superioridad

Tabla nº 4. Estudios realizados con los nuevos anticoagulantes orales: características y resultados.

Los índices de infarto de miocardio fueron ligeramente superiores con dabigatrán 110 mg administrados dos veces al día y 150 mg administrados dos veces al día en comparación con warfarina. Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para dabigatrán en comparación con warfarina disminuyeron. Para el sangrado mayor, principal criterio de valoración de seguridad, hubo una interacción del efecto del tratamiento y la edad. El riesgo relativo de sangrado con dabigatrán en comparación con warfarina aumentó con la edad. El riesgo relativo fue superior en pacientes ≥ 75 años. El uso concomitante de los antiagregantes AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de episodios de sangrado mayor con ambos, dabigatrán y warfarina. Este fármaco está actualmente comercializado en España con las dosis de 110 mg cada 12 horas y 150mg cada 12 horas (para prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con factores de riesgo).

El siguiente fármaco en aparecer en esta escena de los nuevos anticoagulantes orales fue rivaroxabán. Éste es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. En el ensayo clínico ROCKET AF¹⁵⁹ se aleatorizaron 14.264 pacientes para recibir rivaroxabán 20 mg una vez al día (rivaroxabán 15 mg una vez al día en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0). La mediana del tiempo en tratamiento fue de 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses. Rivaroxabán fue no inferior a warfarina para la variable principal de eficacia compuesta de ictus y embolia sistémica fuera del sistema nervioso central. En la población por protocolo y durante el tratamiento se observó ictus

o embolia sistémica en 188 pacientes tratados con rivaroxabán (1,71% anual) y en 241 pacientes tratados con warfarina (2,16% anual), siendo estadísticamente significativa para no inferioridad. Entre todos los pacientes aleatorizados y analizados por intención de tratar, el número de pacientes que sufrieron un ictus o embolia sistémica fue de 269 en el caso de rivaroxabán (2,12% anual) y de 306 en los tratados con warfarina (2,42% per anual) siendo estadísticamente significativa para no inferioridad (no significativa para superioridad). En los pacientes del grupo tratado con warfarina, los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico de entre 2,0 y 3,0 un promedio del 55% del tiempo. El efecto de rivaroxabán no difirió según el grado de control del TTR (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0 y 3,0) de los pacientes con warfarina. Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (episodios de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante) fueron similares en ambos grupos de tratamiento, aunque con menor número de hemorragias intracraneales y hemorragias mortales. En un subanálisis posterior del estudio¹⁶⁰ en pacientes con IC, se comprobó como rivaroxabán redujo de manera estadísticamente significativa la tasa de ictus y embolia sistémica y la tasa de ictus hemorrágico en comparación con warfarina. Este fármaco está actualmente comercializado en España, con dosis de 20mg cada 24 horas y 15mg cada 24 horas (para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con factores de riesgo).

Seguidamente surgió otro nuevo anticoagulante oral, apixabán. Es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. Apixabán inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, la actividad protrombinasa y de manera indirecta, la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixabán previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. La evidencia para su recomendación para prevenir eventos tromboembólicos surge de dos ensayos

clínicos fundamentalmente. En el primero de ellos, el ensayo ARISTOTLE¹⁶¹, se aleatorizaron un total de 18.201 pacientes a un tratamiento doble-ciego con 5 mg de apixabán dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados) o warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0), los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 20 meses. La edad media fue de 69,1 años, el índice CHADS2 medio fue 2,1; y el 18,9 % de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio. En el estudio, apixabán consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable primaria de prevención del ictus (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica en comparación con warfarina. Apixabán demostró una reducción del ictus y embolia sistémica en comparación con warfarina a lo largo de los diferentes niveles de TTR. Se consiguió igualmente una superioridad estadísticamente significativa en las variables secundarias principales, tanto de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa. Cuanto mejor es el control en la monitorización del INR, disminuyen los beneficios observados para apixabán en comparación con warfarina en lo relativo a muerte por cualquier causa. En el segundo de los estudios, el ensayo AVERROES¹⁶², un total de 5.598 pacientes considerados por los investigadores como intolerantes a los antagonistas de vitamina K (AVK), fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de apixabán dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados) o a AAS. El AAS fue administrado en una dosis diaria de 81 mg, 162 mg, 243 mg, o 324 mg a criterio del investigador. Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el índice CHADS2 medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio. Las razones más comunes de intolerancia a la terapia con AVK incluían incapacidad/imposibilidad para conseguir valores INR dentro del intervalo requerido, pacientes que rechazaron el

tratamiento con AVK, escala CHADS2 de 1 junto a la recomendación del médico para no usar AVK, pacientes en los que no se podía asegurar la adherencia a las instrucciones del tratamiento con AVK, y dificultad real o potencial para contactar al paciente en caso de un cambio urgente de la dosis. El ensayo AVERROES fue interrumpido prematuramente basándose en una recomendación del Comité Independiente de Monitorización de Datos debido a la clara evidencia de reducción del ictus y embolia sistémica con un perfil de seguridad aceptable. Apixabán consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria de prevención de ictus (hemorrágico, isquémico o no especificado) y de la embolia sistémica en comparación con AAS. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de sangrado mayor entre apixabán y AAS. Este fármaco se encuentra actualmente comercializado en España, con las dosis de 2,5mg cada 12 horas y 5mg cada 12 horas (para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con factores de riesgo).

Un nuevo anticoagulante oral, edoxabán, ha sido el último en llegar. Es un inhibidor oral directo y reversible del factor Xa con probados efectos antitrombóticos. El estudio ENGAGE AF-TIMI 48¹⁶³ fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que comparó dos regímenes diarios de edoxabán frente a warfarina en 21.105 pacientes con fibrilación auricular de moderado a alto riesgo, con un seguimiento medio de 2,8 años. Las dosis utilizadas de edoxabán fueron 30 o 60 mg en administración única diaria. Cada régimen de edoxabán se testó para no-inferioridad con warfarina durante el periodo de tratamiento. En cada grupo de edoxabán, la dosis podía ser reducida a la mitad durante el estudio en caso de disminución del filtrado glomerular a 30-50 ml/min, reducción de peso a 60 kg o menos o toma de verapamil, dronedarona o quinidina. El objetivo principal fue el ictus o embolismo sistémico. El principal criterio de seguridad

fue el sangrado mayor. La frecuencia anual del objetivo principal durante el tratamiento fue 1,50% con warfarina en comparación con 1,18% con altas dosis de edoxabán (estadísticamente significativa tanto para no-inferioridad como para superioridad) y 1,61% con bajas dosis de edoxabán, aunque en el análisis pre-especificado de superioridad que se realizó por intención de tratar, la tasa anualizada del objetivo final primario fue 1,80% en el grupo de warfarina, en comparación con 1,57% en grupo de alta dosis de edoxabán (estadísticamente no significativo) y de 2,04% en el grupo de dosis baja de edoxabán. La frecuencia anual de sangrado mayor fue 3,43% con warfarina versus 2,75% con altas dosis de edoxabán (estadísticamente significativa) y 1,61% con bajas dosis de edoxabán (estadísticamente significativa). Las correspondientes frecuencias anuales de mortalidad por causas cardiovasculares fueron 3,17% versus 2,74% (estadísticamente significativa), y 2,71% (estadísticamente significativa). Al final del estudio se concluye que los dos regímenes de una dosis diaria de edoxabán no fueron inferiores a warfarina con respecto a la prevención de ictus o embolia sistémica, y se asociaron con menos sangrados y muerte cardiovascular. Este fármaco a día de hoy permanece sin comercializar en España, aunque es esperable que lo haga pronto, al igual que lo hicieron sus predecesores (la FDA ya ha aprobado su uso para la prevención de ictus en EEUU).

En general, en los diferentes metaanálisis publicados hasta la fecha comparando los nuevos anticoagulantes orales con warfarina, los primeros obtienen mayor eficacia en cuanto a eventos tromboembólicos así como en mortalidad (siendo estas diferencias estadísticamente significativas), y similar tasa de sangrados comparado con warfarina, aunque con cierta tendencia favorable hacia los nuevos anticoagulantes orales¹⁶⁴⁻¹⁶⁷. Una nueva guía de práctica clínica sobre los nuevos anticoagulantes orales fue publicada recientemente a este respecto¹⁶⁸.

La orejuela izquierda juega un papel fundamental en la patogenia del tromboembolismo en los enfermos con FA, por su borde endocárdico trabeculado y por ser una cámara aislada que ofrece condiciones óptimas para la estasis sanguínea. Como consecuencia, es el principal nido de trombos intraauriculares y de ecocontraste espontáneo en los estudios ecocardiográficos. Por ello se ha valorado desde hace tiempo su exclusión para la prevención del embolismo¹⁶⁹. Han sido varios los métodos quirúrgicos utilizados para su exclusión: cierre de su base de unión con la aurícula durante una cirugía con CEC indicada por otra patología o durante una cirugía sin CEC mediante toracotomía. El seguimiento prospectivo de los enfermos operados ha demostrado una disminución del riesgo embólico, aunque no es posible suspender el tratamiento anticoagulante en la mayoría de los casos. Puede haber una oclusión incompleta hasta en un 40% de los casos durante el seguimiento, con el consiguiente riesgo embólico asociado. Posteriormente se han diseñado diferentes dispositivos para el cierre de la orejuela de manera percutánea. Se han realizado varios ensayos clínicos¹⁷⁰⁻¹⁷², aunque el más relevante de ellos es el PROTECT AF¹⁷³, con 707 pacientes aleatorizados. Se ha demostrado que la utilización del dispositivo de cierre tiene una eficacia no inferior al uso de warfarina, tanto en tasas de ictus como en mortalidad, mejorando la tasa de hemorragias en el grupo del cierre percutáneo. En estos pacientes se mantenía la warfarina por un periodo de 6 semanas posterior al implante, se realizaba un ETE para descartar trombo, y se pasaba a doble antiagregación con AAS y clopidogrel durante 6 meses, para dejar finalmente AAS sola de por vida. El 4% de los pacientes tenían trombo en la orejuela cuando se les realizaba el ETE de control. Una de las limitaciones de este estudio, a pesar de los resultados obtenidos, es que se debía mantener la anticoagulación en el periodo posterior al implante del dispositivo. Pero el estudio ASAP¹⁷¹, con 150 pacientes, resolvió este aspecto. Se

implantó un dispositivo en pacientes con FA no valvular con indicación para ACO pero que no podían tomar warfarina por otra contraindicación (sangrados previos importantes, discrasias sanguíneas, pobre monitorización de INR, entre otros). En el periodo posterior al implante se mantenía doble antiagregación durante 6 meses, se realizaba un ETE de control y se pasaba a AAS únicamente, sin necesidad de tomar anticoagulación oral, con una tasa de eventos embólicos muy baja en el seguimiento. Esta técnica no está exenta de complicaciones derivadas del procedimiento (taponamiento cardiaco, por ejemplo), aunque la tasa de complicaciones en este último estudio fue menor que en los estudios previos, demostrando de esta manera que la curva de aprendizaje tiene su importancia para el éxito de la intervención. El último estudio publicado sobre este aspecto ha sido el PREVAIL¹⁷², que demuestra que el dispositivo de cierre de orejuela es no inferior a la terapia convencional con warfarina, mejorando las tasas de complicaciones (seguridad) de los estudios previos. En este estudio no se daba anticoagulación oral en la rama de los pacientes con dispositivo de cierre. El cierre de orejuela con dispositivo percutáneo tiene a día de hoy una indicación clase IIb con nivel de evidencia B en las guías de la ESC¹⁷⁴. En cambio, en las Guías para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT de la Sociedad Española de Neurología¹⁷⁵, el cierre percutáneo de la orejuela izquierda podría ser una alternativa a la warfarina en prevención de ictus en pacientes con contraindicación absoluta a los anticoagulantes orales, aunque con mayores tasas de complicaciones, y por tanto en centros adecuados con tasa de complicación baja, siendo una recomendación clase A, con nivel de evidencia Ib.

1.2 MARCAPASOS.

1.2.1 Epidemiología.

En el año 2013 en España se consumieron entre primoimplantes y recambios un total de 35.194 marcapasos (excluyendo TRC)¹⁷⁶. La media de consumo de marcapasos en Europa se sitúa en 938 implantes por millón de habitantes¹⁷⁷, y España se sitúa por debajo de la media europea, con 755 implantes por millón de habitantes. Se ha notado un incremento de implantes en Europa en los últimos 10 años, aunque ese crecimiento se está frenando en los últimos 3-4 años. Por encima de España quedan países como Alemania, Italia o Francia, con más de 1000 implantes por millón de habitantes, y por debajo, países como Reino Unido, que no alcanzan los 700 implantes por millón de habitantes. Todas estas diferencias se deben a los datos demográficos intrínsecos de cada país y a la prevalencia de la enfermedad, pero no se puede descartar una deficiencia en la recogida de datos en algunos países.

En España también existen diferencias importantes a nivel de las diferentes comunidades autónomas, destacando por encima de la media nacional Castilla y León, Galicia y Asturias, y muy por debajo de la media Andalucía, la Región de Murcia y Castilla-La Mancha¹⁷⁶. La media de edad del implante o recambio fue de 77,6 años, encontrándose la mayor frecuencia de implantes en la franja de edad de 80-89 años (41,5%). El uso de marcapasos es mayor en varones (58,8%). El motivo de implante más frecuente es el bloqueo aurículo-ventricular (BAV) (54,8%), seguido de la enfermedad del nodo sinusal (ENS) (19%).

En el año 2000, el modo de estimulación más utilizado en España era el VVI/R (44,6%). El modo DDD/R se encontraba en segunda posición (29,2%), seguido muy de cerca por el VDD/R (24,3%). El modo AAI/R tenía una representación anecdótica

(1,9%). En los años posteriores se han realizado numerosos estudios y nuevas recomendaciones que han modificado la pauta de implante en España. En 2013 la situación cambia completamente. El modo DDD/R es el más utilizado (45,4%), seguido del VVI/R (40,7%). Los modos VDD/R y AAI/R muestran un descenso continuado a lo largo de estos años situándose en el año 2013 en el 13,3% y 0,6%, respectivamente¹⁷⁶.

1.2.2 Bradiarritmias. Indicaciones de implante.

Las bradiarritmias que requieren estimulación cardiaca pueden estar causadas por una variedad de etiologías y la detección precoz de una causa potencialmente reversible es el primer paso para el tratamiento. Entre las causas reversibles más frecuentes¹⁷⁸ se encuentran las bradicardias secundarias a toma de cronotropos negativos, IAM, la intoxicación por drogas, los trastornos electrolíticos (hiper e hipopotasemia) e hipotiroidismo.

Una vez descartada una posible causa reversible, la indicación para la estimulación cardiaca se determina según la gravedad de la bradicardia y no por su etiología. Mientras las formas permanentes de las bradiarritmias están causadas por una enfermedad intrínseca del nodo sinusal o del sistema de conducción AV, las formas intermitentes son difíciles de determinar.

Los BAV pueden clasificarse en primero, segundo y tercer grado, dependiendo de la gravedad de la afectación del sistema de conducción AV. El BAV de primer grado se caracteriza por la prolongación del intervalo PR por encima de 200 ms. Este hallazgo puede ocurrir como variante normal en el 0,5 % de los adultos jóvenes asintomáticos sin cardiopatía manifiesta. En los individuos de edad avanzada su causa más frecuente es una enfermedad degenerativa idiopática del sistema de conducción. El BAV de segundo grado se caracteriza por el fallo de uno o más impulsos auriculares, pero no de todos, en

la conducción a los ventrículos. El bloqueo puede ocurrir en cualquier lugar del sistema de conducción AV. Los grados menores de BAV (4:3, 3:2) con un intervalo PR variable (típicamente prolongado) antes de un impulso auricular no conducido, se describen como BAV tipo I de Mobitz (conocido también como bloqueo de Wenckebach). El impulso conducido de un bloqueo tipo I de Mobitz suele ser estrecho, y el lugar del bloqueo a menudo es el nodo AV, por encima del haz de His. El BAV de mayor grado (3:1, 4:1 o mayor) se denomina típicamente BAV tipo II de Mobitz. Los impulsos conducidos van precedidos generalmente por intervalos PR constantes, y el complejo QRS presenta una morfología ancha. El lugar del bloqueo se encuentra a menudo por debajo del nodo AV. El bloqueo tipo II de Mobitz suele ser intrahisiano o infrahisiano, y tiene más tendencia a progresar hacia un bloqueo AV de tercer grado. Los patrones puros de conducción 2:1 no pueden catalogarse fiablemente como tipos I o II de Mobitz. El bloqueo AV de tercer grado o completo se caracteriza al identificar una disociación completa de la actividad eléctrica de aurículas y ventrículos (no existe relación temporal entre las ondas P y los complejos QRS), con una actividad auricular más rápida que la ventricular.

La ENS representa una hipofunción sinusal, es decir, una disminución del número de estímulos sinusales capaces de progresar al resto de las aurículas. En los últimos años, el estudio de la ENS ha sido objeto de interés creciente, en primer lugar por su frecuente presentación, siendo el segundo motivo de implante de marcapasos, y también por la dificultad diagnóstica, ya que la clínica es muchas veces imprecisa y el ECG convencional resulta poco o nada expresivo. La ENS incluye la bradicardia sinusal, el bloqueo sinoauricular, la pausa sinusal y el síndrome de bradicardia-taquicardia. La bradicardia sinusal se define por una frecuencia sinusal inferior a 60 lpm que no aumenta apropiadamente con el ejercicio. La bradicardia sinusal debe diferenciarse de la

baja frecuencia cardíaca en reposo, que puede ser normal en deportistas y durante el sueño. La pausa sinusal, ocurre cuando el nodo sinusal no se despolariza en el momento oportuno. Hasta en un 11 % de los adultos normales (especialmente en los deportistas) pueden observarse pausas menores de 3000 ms durante la monitorización Holter, sin que sean motivo de preocupación. Sin embargo, las pausas superiores a 2500-3000 ms se consideran generalmente anormales y sugieren una anomalía subyacente, que debería ser objeto de estudio. El bloqueo sinoauricular, aunque similar a la parada sinusal en el trazado electrocardiográfico, puede distinguirse porque la duración de la pausa es un múltiplo del intervalo PP sinusal. Existen diferentes grados de bloqueo (primer, segundo (tipo I y II) y tercero), dependiendo de la gravedad en la conducción sinoauricular. El síndrome de bradicardia-taquicardia se caracteriza por episodios de bradicardia sinusal o de la unión entremezclados con una taquicardia auricular, habitualmente fibrilación auricular paroxística.

BRADICARDIA PERSISTENTE		Estimulación cardíaca	Clase	Evidencia
ENS	Los síntomas son atribuibles a la bradicardia	Sí	I	B
	Es probable que los síntomas sean por la bradicardia	Se puede considerar	IIb	C
	Asintomáticos o causas reversibles	No	III	C
BAV	BAV de 2º grado tipo II o 3er grado	Sí	I	C
	BAV de 2º grado tipo I sintomáticos o intrahisiano/infrahisiano en EEF	Se debe considerar	IIa	C
	Causas reversibles	No	III	C

Tabla nº 5. Recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la ESC sobre la indicación de estimulación cardíaca en pacientes con bradicardia persistente.

Existen dos características clínicas de la bradicardia intermitente en pacientes afectados por la enfermedad del nodo sinusal intrínseca, en la cual se indica la estimulación cardíaca: a) detección documentada de pausa sinusal intermitente sintomática o bloqueo sinoauricular en pacientes con bradicardia sinusal asintomática, permanente y leve (ritmo cardíaco, 40-50 lpm), y b) pausa sinusal prolongada después de terminada la taquicardia en el síndrome bradicardia-taquicardia. En ambos, el mecanismo subyacente es el tiempo anormalmente largo necesario para la recuperación de la automaticidad debido a un nodo sinusal enfermo. Las pausas prolongadas (mayor de 3 segundos) típicamente causan (pre)síncope, que es la razón para la estimulación cardíaca.

Se considera al bloqueo de rama y al BAV paroxístico que ocurre en pacientes con cardiopatía subyacente una manifestación de la enfermedad intrínseca del sistema de conducción AV (Stokes-Adams). El diagnóstico de BAV intrínseco se apoya en el hallazgo de bloqueo infrahisiano por estudio electrofisiológico o iniciación del bloqueo por latido auricular o ventricular prematuro o aumento del ritmo cardíaco (BAV taquidependiente) o disminución del ritmo cardíaco (BAV bradidependiente). En estos casos, el ritmo cardíaco puede hacerse dependiente de marcapasos subsidiarios. El síncope ocurre debido al lapso de tiempo habitualmente largo antes de que estos marcapasos aparezcan.

En cuanto a la bradicardia intermitente y asistolia en pacientes con síncope reflejo, es importante diferenciar de manera óptima entre las causas benignas y reversibles de pausa sinusal (refleja) extrínseca y BAV y las formas intrínsecas, porque el beneficio de la estimulación cardíaca permanente está menos establecido. Establecer la relación entre los síntomas y la bradicardia debería ser el objetivo de la evaluación clínica de los pacientes con síncope inexplicable y ECG basal normal. El uso de dispositivos como los

holter insertables es importante para lograr tal objetivo. La longitud de los eventos (pausas) es de trascendental importancia, pues desde el punto de vista fisiopatológico y clínico se necesita una pausa mayor de 6 segundos para producir síntomas.

BRADICARDIA INTERMITENTE	Estimulación cardiaca	Clase	Evidencia
Pausa sinusal o bloqueo sinoauricular sintomático en pacientes con ENS (incluido Sdme. Bradi-Taqui)	Sí	I	B
BAV paroxístico intrínseco de 2º o 3er grado	Sí	I	C
Síncope asistólico reflejo en mayores de 40 años, con síncope recurrentes impredecibles y pausas sintomáticas debidas a pausa sinusal, BAV o ambas	Se debe considerar	IIa	B
Antecedentes de síncope y documentación de pausas asintomáticas mayores de 6 segundos debido a pausa sinusal o BAV paroxístico	Se debe considerar	IIa	C

Tabla nº 6. Recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la ESC sobre la indicación de estimulación cardiaca en pacientes con bradicardia intermitente documentada.

En estudios observacionales, la estimulación cardiaca redujo la carga del síncope de los pacientes con síncope asistólico documentado, pero no previno todos los episodios de síncope^{179, 180}. Cuando se establece correlación entre síntomas y ECG, hay suficiente evidencia de que la estimulación cardiaca bicameral es efectiva y útil para prevenir recurrencias del síncope y reducir la carga de síncope en pacientes de 40 o más años con las características clínicas usadas en los estudios ISSUE¹⁸¹.

Existe una serie de pacientes que presentan síntomas (presíncope-síncope) que hacen sospechar bradicardia, pero que ésta no logra documentarse. En este grupo se encontrarían los pacientes que tienen en el ECG basal un bloqueo de rama, varios

(bifascicular, trifascicular) o bloqueo de rama alternante. En ocasiones puede ser útil realizar un estudio electrofisiológico (EEF) en estos pacientes. La evaluación electrofisiológica incluye la medición del intervalo hisianoventricular (HV) basal, tras estimulación auricular incremental y con provocación farmacológica (ajmalina, procainamida o disopiramida). La tasa de progresión a BAV durante el seguimiento está directamente relacionada con la longitud del intervalo HV obtenida en el EEF, siendo mayor conforme mayor es el HV. La combinación de los resultados de las pruebas farmacológicas con ejercicio y el EEF logran identificar con un valor predictivo positivo $\geq 80\%$ a los pacientes que sufrirán BAV. En un estudio reciente se demostró una reducción significativa de las recurrencias del síncope en pacientes con EEF positivo tratados con marcapasos, en comparación con un grupo de control de pacientes no tratados con EEF negativo¹⁸². En pacientes con síncope inexplicable y bloqueo bifascicular, el EEF es muy sensible para pacientes identificados con BAV intermitente o inminente de alto grado, aunque un EEF negativo no puede excluir el BAV intermitente/paroxístico como causa de síncope.

El BR alternante (también conocido como BR bilateral) se refiere a situaciones en las cuales el ECG muestra clara evidencia de bloqueo en tres fascículos durante ECG sucesivos. Los ejemplos son bloqueo de rama derecha (BRD) y bloqueo de rama izquierda (BRI) en ECG sucesivos o BRD con bloqueo del fascículo anterior izquierdo asociado en un ECG y bloqueo del fascículo posterior izquierdo asociado en otro. Los pacientes con documentación de BR alternante en el ECG son raros. Hay consenso general, aunque basado en casos anecdóticos, en que estos pacientes progresan rápidamente hacia BAV.

BLOQUEO DE RAMA	Estimulación cardíaca	Clase	Evidencia
Síncope no explicado y EEF positivo definido como intervalo HV >70 ms o bloqueo His-Purkinje de 2º o 3er grado demostrado durante la estimulación auricular incremental o con prueba farmacológica	Sí	I	B
Bloqueo de rama alternante	Sí	I	C
Síncope no explicado y estudios no diagnósticos	Se puede considerar	IIb	C
Asintomático	No	III	B

Tabla nº 7. Recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la ESC sobre la indicación de estimulación cardíaca en pacientes con bloqueo de rama.

Existen varias formas de síncope reflejo que pueden beneficiarse de la implantación de un dispositivo de estimulación cardíaca. Entre ellas se encuentran la hipersensibilidad del seno carotídeo y el síncope vasovagal cardioinhibitorio inducido por basculación. El síncope del seno carotídeo se define actualmente como el síncope en que el masaje carotídeo durante 10 segundos produce una asistolia > 3 s y/o un descenso de la presión arterial sistólica (PAS) > 50 mmHg y reproducción del síncope espontáneo. La estimulación cardíaca se indica cuando ocurre una asistolia > 6 s con reproducción del síncope. Por otro lado, el reflejo vasovagal inducido en las pruebas de mesa basculante es tanto hipotensivo como bradicárdico. La razón fundamental de la eficacia de la estimulación cardíaca es que el reflejo cardioinhibitorio es dominante, ya que la estimulación cardíaca no tiene ningún papel en la prevención de la vasodilatación y la hipotensión. La falta de reproducibilidad de las pruebas de inclinación limita su utilidad como medio de evaluar la terapia. Además, con frecuencia el mecanismo del síncope inducido por basculación es diferente del mecanismo del síncope espontáneo registrado con el holter insertable.

SÍNCOPE REFLEJO NO DOCUMENTADO	Estimulación cardíaca	Clase	Evidencia
Síndrome cardioinhibitorio carotídeo y síncope recurrente impredecible	Sí	I	B
Respuesta cardioinhibitoria en mesa basculante, con síncope recurrentes frecuentes e impredecibles y > 40 años, tras fallo de la terapia alternativa	Se puede considerar	IIb	B
Ausencia de reflejo cardioinhibitorio documentado	No	III	B

Tabla nº 8. Recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la ESC sobre la indicación de estimulación cardíaca en pacientes con síncope reflejo no documentado.

En pacientes con síncope recurrentes e inexplicados o caídas al finalizar el examen clínico convencional, se debe considerar la monitorización con un holter insertable en un intento de documentar una recaída espontánea, en lugar de iniciar estimulación cardíaca empíricamente.

1.2.3 Modos de estimulación.

En primer lugar es preciso comprender la codificación de los dispositivos. Hay diferentes tipos de marcapasos dependiendo de las cámaras cardíacas que se quieran estimular o detectar, así como de las funciones que se quieran implantar (modulación de frecuencia, entre otros). Para ello existe un código genérico denominado NASPE/BPEG, que en su última revisión¹⁸³ codifica las funciones de los marcapasos del siguiente modo (véase también tabla nº 9):

- Primera posición: indica cual es la cámara estimulada. Pueden ser varias.
- Segunda posición: indica cual es la cámara detectada. Pueden ser varias.
- Tercera posición: indica el tipo de respuesta del dispositivo a la actividad eléctrica detectada: activación o inhibición. Pueden ser ambas.
- Cuarta posición: indica la presencia o ausencia de un mecanismo de modulación de frecuencia. Se promueve el ajuste automático de la frecuencia de estimulación para compensar la incompetencia cronotropa en los pacientes que así lo precisen.
- Quinta posición: indica la presencia de estimulación multisitio y su localización.

I	II	III	IV	V
Cámara(s) estimulada(s)	Cámara(s) detectada(s)	Respuesta a la detección	Modulación de frecuencia	Estimulación multisitio
O = ninguna	O = ninguna	O = ninguna	O = ninguna	O = ninguna
A = aurícula	A = aurícula	T = activación	R = modulación de frecuencia	A = aurícula
V = ventrículo	V = ventrículo	I = inhibición		V = ventrículo
D = ambas	D = ambas	D = ambas		D = ambas

Tabla nº 9. Código genérico NASPE/BPEG revisado para la estimulación anti bradicardia.

Como se ha comentado previamente, los modos de estimulación más utilizados hoy en día son el modo VVI y DDD. Menos utilizados son el AAI y el VDD.

Para programar el modo VVI, únicamente es preciso que exista un electrodo localizado en VD. Con este modo se estimulará en el ventrículo (Vvi), se detectará la señal eléctrica del ventrículo (vVi), y la estimulación se inhibirá en caso de que se

detecte actividad eléctrica propia (vvI). Si se precisa de modulador de frecuencia, el modo pasará a ser VVIR.

En el caso del modo AAI, solamente es necesario que exista un electrodo en la AD. Con este modo se estimulará en la aurícula (Aai), se detectará la actividad eléctrica de la aurícula (aAi), y la estimulación auricular se inhibirá en caso de que se detecte actividad eléctrica intrínseca (aaI). Si se precisa de modulador de frecuencia, el modo pasará a ser AAIR.

En el modo VDD, únicamente se utiliza un electrodo ventricular, el cual incorpora dos polos flotantes a nivel auricular para la detección de la actividad eléctrica auricular de manera exclusiva. Por tanto, con este modo se estimulará únicamente en el ventrículo (Vdd), se detectará la actividad tanto de la aurícula (mediante los polos auriculares flotantes) como del ventrículo (vDd), y podrá activarse o inhibirse la estimulación en respuesta a las señales detectadas (vdD).

El modo más complejo técnicamente y más fisiológico a su vez es el modo DDD, el cual es el más utilizado a día de hoy. En este modo de estimulación se precisan de dos electrodos, uno auricular y otro ventricular. Por tanto, se podrá estimular tanto en la aurícula como en el ventrículo (Ddd), se podrá detectar la actividad eléctrica tanto de la aurícula como del ventrículo (dDd), y podrá activarse o inhibirse la estimulación en respuesta a las señales eléctricas detectadas (ddD). Si se precisa de modulador de frecuencia, el modo pasará a ser DDDR.

En las guías de práctica clínica de la ESC¹⁷⁷ sobre estimulación cardiaca del año 2013, se describen las recomendaciones en cuanto a la selección de modo de estimulación en los diferentes tipos de pacientes con bradicardia.

BRADICARDIA PERSISTENTE		Clase	Evidencia	
ENS	DDD con preservación de conducción AV espontánea	frente a VVI	I	A
		frente a AAI	I	B
	DDDR si incompetencia cronotropa		IIa	C
BAV	DDD en pacientes con ritmo sinusal, frente a VVI		IIa	A
	VVIR en pacientes con fibrilación auricular		I	C

Tabla nº 10. Recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la ESC sobre la selección de modo de estimulación en pacientes con bradicardia persistente.

Existen varios supuestos en los que es recomendable mantener la conducción AV espontánea mediante estimulación bicameral DDD.

ESTIMULACIÓN BICAMERAL (para preservar conducción AV)	Clase	Evidencia
Bradicardia intermitente documentada	I	B
Síncope asistólico reflejo	I	C
Síncope del seno carotideo	I	B
Síncope cardioinhibitorio inducido por basculación	I	C

Tabla nº 11. Recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la ESC sobre los supuestos donde preservar la conducción espontánea AV con estimulación bicameral.

Se recomienda además que el ritmo más bajo y la histéresis del ritmo se deberían programar para lograr la función de estimulación cardiaca de reserva que conserva el ritmo cardiaco nativo y la conducción AV (Indicación clase IIa, nivel de evidencia C).

1.2.4 Complicaciones post-implante y disfunción de marcapasos.

La estimulación cardiaca se asocia con una importante tasas de complicaciones. En un estudio prospectivo de primoimplantes por bradicardia, se comunica que las complicaciones a corto y largo plazo de la terapia con marcapasos son el 12,4% y el 9,2%, respectivamente, después de un seguimiento cuidadoso¹⁸⁴.

El neumotórax es una de las complicaciones más habituales como consecuencia de la punción de la vena subclavia. Estudios clásicos como el PASE¹⁸⁵ cifran la incidencia de esta complicación en torno al 2%. En este estudio el riesgo fue mayor en pacientes ancianos y en pacientes con menor IMC (<20kg/m²). Por otro lado, la experiencia del implantador también influye en el riesgo de neumotórax con una incidencia inferior al 1% entre los médicos con mayor experiencia.

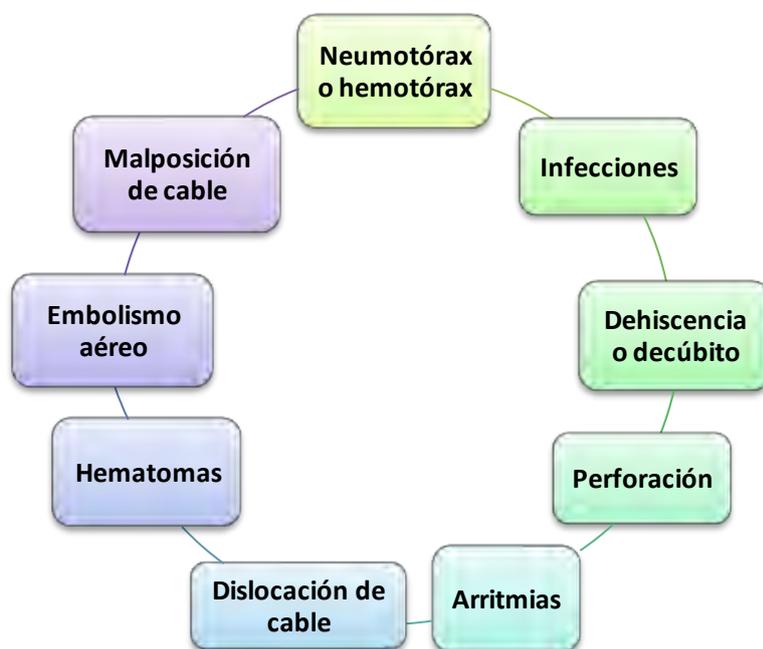


Figura nº 4. Complicaciones relacionadas con el implante del marcapasos.

El hemotórax y el embolismo aéreo son otras dos complicaciones, extremadamente infrecuentes.

Durante el implante de los electrodos se puede producir la perforación tanto de las estructuras venosas como de la aurícula o el ventrículo. Normalmente ocurre sin dejar secuelas importantes pero una de sus manifestaciones más importantes es el taponamiento cardiaco, el cual precisa de un diagnóstico y tratamiento inmediatos. En una de las mayores series publicadas hasta el momento con 4280 implantes realizados en la Mayo Clinic en un periodo de ocho años, se observa una incidencia de perforación cardiaca del 1,2%¹⁸⁶. Los predictores independientes para la aparición de perforación cardiaca fueron la utilización de marcapasos transitorio (HR 2,7; IC 95% [1,4-3,9], $p = 0,01$), la utilización de cables de fijación activa (HR 2,5; IC 95% [1,4-3,8], $p = 0,04$) y el uso de corticoides en los 7 días previos al implante (HR 3,2; IC 95% [1,1-5,4], $p = 0,04$). A pesar de que clásicamente se considera la perforación cardiaca como una complicación poco frecuente, se ha descrito recientemente una elevada incidencia de perforación detectada mediante TAC. En el estudio de Hirschl et al.¹⁸⁷ estudiaron mediante TAC a 100 pacientes consecutivos a los que se había implantado un marcapasos/DAI, encontrando una tasa global de perforaciones del 15% de cables auriculares y el 6% de cables ventriculares. No encontraron diferencias entre los cables de fijación activa y pasiva.

También pueden aparecer arritmias durante el implante, que suelen ser producidas por la irritación causada por la manipulación del cable, desapareciendo al cambiar la posición del mismo. En el caso del cable auricular, pueden producirse taquicardias auriculares, flutter auricular o FA, pudiéndose terminar mediante sobreestimulación los dos primeros supuestos, y mediante cardioversión todos ellos. En el caso del cable ventricular, pueden inducirse taquicardias ventriculares no sostenidas, aunque en pacientes con disfunción ventricular, cardiopatía estructural o antecedentes de arritmias ventriculares pueden hacerse sostenidas, por lo que es recomendable tener un

desfibrilador en la sala. Igualmente, pueden producirse asistolias, que ocurren habitualmente tras el test de umbral de captura ventricular en pacientes con BAV completo y un ritmo de escape nodal o ventricular. En pacientes con BCRI, cuando se ejerce un trauma mecánico sobre la rama derecha, se puede inducir un BAV completo.

La dislocación del cable es la complicación más frecuente con diferencia en los implantes de marcapasos, con una incidencia alrededor al 2,2%¹⁸⁵. La frecuencia de dislocación del cable auricular es mucho mayor que la del cable ventricular (2% vs 1%, respectivamente)¹⁸⁸. En un registro danés de 28.860 pacientes, las complicaciones del electrodo ocurrieron en el 3,6% de los pacientes; hubo complicaciones en el 2,3% de los electrodos de la aurícula derecha y el 2,2% de los electrodos del VD. La presencia de un electrodo de la aurícula derecha de fijación pasiva (OR = 2,2) fue el factor más importante asociada a las complicaciones del electrodo¹⁸⁹. Por otro lado, los estudios que han comparado los cables de fijación activa y pasiva no han encontrado diferencias estadísticamente significativas¹⁹⁰.

La malposición o implantación inadvertida de un cable en cavidades izquierdas es un hecho infrecuente. Una de las causas principales de esta complicación es la presencia de un defecto en el septo interauricular o interventricular desconocido, lo que permite el paso del cable venoso a cavidades izquierdas. También puede aparecer tras la punción y canulación accidental de la arteria subclavia. Los eventos embólicos son la complicación directa asociada a la malposición de los cables en cavidades izquierdas.

Los hematomas producidos en la bolsa del generador son una de las complicaciones agudas más frecuentes. Suelen tratarse de manera conservadora, a no ser que se produzca dolor incontrolable, repercusión hemodinámica, alteraciones cutáneas o crecimiento progresivo del mismo, en cuyo caso se realizará evacuación quirúrgica. El

desarrollo del hematoma depende de muchos factores, pero la antiagregación/anticoagulación es el más importante de ellos. Los pacientes que toman antiagregación simple tienen las mismas tasas de hematomas que aquellos que no toman antiagregantes^{191, 192}. Sin embargo, aquellos pacientes con doble antiagregación han demostrado mayores tasas de hematoma, entre el 6% y el 24,2% dependiendo de las series¹⁹². Igualmente sucede en los pacientes que toman algún tipo de anticoagulante oral. Clásicamente, los pacientes de alto riesgo embólico suspendían el anticoagulante oral previo al implante para sustituirlo por heparina subcutánea. En este subgrupo de pacientes las tasas de hematoma en la bolsa del generador se encuentran entre el 7,8% y el 23,7%¹⁹³⁻¹⁹⁹. En los últimos años varios estudios han demostrado que el implante de marcapasos sin suspensión del tratamiento anticoagulante oral es seguro y además, mejor que con la terapia puente con heparina en cuanto a tasas de hematomas. El estudio BRUISE ha confirmado estos hallazgos obtenidos en grandes series no aleatorizadas. La tasa de hematomas clínicamente significativos en pacientes tratados con terapia puente de heparina fue del 16% frente al 3% de pacientes sometidos a implante con anticoagulación oral activa²⁰⁰. La prevención de la aparición del hematoma en la bolsa del generador es muy importante pues se evita la prolongación de la estancia hospitalaria del paciente, y lo que es más importante, el desarrollo de infecciones locales y/o sistémicas.

La dehiscencia de la herida o decúbito suele producirse cuando se realiza una mala técnica quirúrgica, al someter los bordes de la herida a una tensión excesiva produciendo isquemia y necrosis del tejido, o bien con la escasa profundización del bolsillo del generador, sobretodo en pacientes muy delgados. Esta complicación debe resolverse cuanto antes pues el riesgo de infección de la bolsa y de todo el sistema es muy alto al contactar el dispositivo directamente con la piel.

Las infecciones de los dispositivos no son frecuentes, pero las consecuencias producidas por ellas son las más graves de todas las complicaciones. La tasa de infecciones oscila entre el 0,8% y el 5,4%, y son mucho más frecuentes las infecciones superficiales limitadas al bolsillo (90%) que las profundas (10%)²⁰¹. En los últimos años se han incrementado las tasas de infecciones de los dispositivos, aumentando más de 2 veces el riesgo de mortalidad hospitalaria²⁰². En un estudio de cohorte de base poblacional con 46.299 pacientes consecutivos, la incidencia de infección de marcapasos fue 1,82/1.000 marcapasos/año después del primoimplante; la incidencia fue de 4,8/1.000 marcapasos/año durante el primer año y 1,0/1.000 marcapasos/año después. En el caso de reemplazo de marcapasos, estas cifras aumentaron a 12 y 3,3/1.000 marcapasos/año respectivamente²⁰³. Los factores que se han demostrado asociados a infección de los dispositivos en diferentes estudios^{204, 205} son los siguientes: edad avanzada, insuficiencia renal, diabetes mellitus, uso de corticoides en el año previo, hematomas, desplazamiento de cables, fiebre 24 horas previa al implante, inexperiencia del operador, uso de anticoagulantes y estimulación temporal previa al implante. Los estafilococos son los gérmenes responsables de la mayor parte de las infecciones. La profilaxis antibiótica durante y después del implante del dispositivo es efectiva en la disminución del riesgo de infección²⁰⁶. El tratamiento de las infecciones de los dispositivos es siempre un reto y requiere un enfoque sistemático del diagnóstico y del tratamiento que incluye la necesaria toma de decisiones en relación con la antibioterapia prolongada, la extracción del sistema y el momento del recambio, por lo que es muy importante una estrecha colaboración y relación entre electrofisiólogos, infectólogos y cirujanos cardiacos. En la inmensa mayoría de estudios se considera que tanto la infección superficial como la profunda representan los dos extremos de la misma enfermedad, por lo que se recomienda en ambos casos un tratamiento agresivo

que incluye la extracción completa de todo el sistema (generador y cables)²⁰⁷, y por supuesto, un intenso y prolongado tratamiento antibiótico.

La disfunción del marcapasos comprende todas aquellas situaciones que hacen que el funcionamiento del dispositivo no sea el adecuado. Conviene recordar que el mayor número de disfunciones aparecen en dos periodos claves: el postoperatorio inmediato, y al final de la vida del generador.



Figura nº 5. Tipos de disfunción del marcapasos y situaciones clínicas relacionadas con su funcionamiento.

Dentro de los fallos de estimulación se encuentran dos entidades: la pérdida de captura y la ausencia de espícula de estimulación. En la pérdida de captura el estímulo eléctrico no despolariza el ventrículo/aurícula. Entre las causas que lo pueden producir se encuentra la amplitud de impulso programada por debajo del umbral de captura, la ausencia de contacto entre la carcasa del dispositivo y el tejido subcutáneo (en monopolar), rotura del aislante del electrocateter, fractura parcial del electrodo,

perforación, dislocación del electrodo, aumento de umbrales del electrodo, condiciones metabólicas o iónicas que aumentan el umbral de captura (hiperpotasemia, isquemia), entre otros. En la ausencia de espícula de estimulación, el marcapasos no emite estímulos de manera adecuada. Las causas que lo suelen producir son el agotamiento de la batería y la fractura completa del electrodo, menos probable es el fallo en el circuito del generador²⁰⁸.

Entre los fallos de detección se encuentran la infradetección y la sobredetección. La infradetección es la ausencia de detección de las ondas P/QRS, que se evidencia en el ECG de superficie por la emisión de espículas fuera de los periodos refractarios estimulado y detectado programados. Entre las causas más frecuentes se encuentran el mal contacto del electrodo sobre la pared endocárdica (desplazamiento, microdesplazamiento, perforación), electrodo situado en zona de necrosis miocárdica, incorrecta programación de los periodos refractarios, pérdida de aislamiento del cable, fractura del conductor, entre otros. La sobredetección produce la falta de emisión de un impulso de estimulación dentro del intervalo de escape correspondiente (inhibición inadecuada). Las principales causas son la detección de actividad auricular (por el electrodo ventricular), detección de ondas T, detección de postpotenciales, detección de señales de campo lejano, detección de artefactos (fractura del cable, miopotenciales, defectos de conexión, señales eléctricas externas como bisturí eléctrico), entre otros. Todas las causas de sobredetección son en parte corregibles gracias a la programabilidad de los dispositivos actuales²⁰⁸.

La taquicardia de asa cerrada o taquicardia mediada por marcapasos no es realmente una disfunción del marcapasos, sino una situación clínica (taquicardia) que puede darse en los pacientes con marcapasos bicamerales que tengan buena conducción retrógrada por el nodo AV, lo cual es fundamental para producir la reentrada. El inicio de la

taquicardia de asa cerrada se produce por una extrasístole ventricular que conduce retrógradamente por el nodo AV una vez ya concluido el periodo refractario auricular postventricular. Esta conducción retrógrada ha de tener la suficiente amplitud para que el canal auricular la detecte y produzca estimulación ventricular que a su vez vuelve a conducir retrógradamente y de este modo se perpetúa el circuito. Esta taquicardia nunca excede el límite superior de la frecuencia programada del marcapasos.

La detección cruzada o *crosstalk* se refiere habitualmente a la detección por el canal ventricular de la espícula auricular con la consiguiente inhibición de aquel. Actualmente solo se observa en los desplazamientos del electrodo auricular a la cámara de entrada del VD o por grandes fugas de corriente por rotura del aislante del cable auricular²⁰⁸.

En la estimulación cruzada se produce la captura de una cámara producida por un estímulo liberado por el cable de la otra cámara. Se produce por un error en la conexión de los electrodos auricular y ventricular en el bloque conector. También puede deberse al desplazamiento de un cable de una cámara a otra.

El fenómeno de embalamiento o *runaway* es una alteración electrónica del generador que se puede presentar de dos maneras: como bradicardia extrema por la incapacidad para capturar el ventrículo por impulsos rápidos de baja amplitud y subumbrales, o como taquicardia ventricular inducida por el marcapasos. Ambas situaciones son peligrosas y el único tratamiento es la desconexión de los cables del generador con su consiguiente recambio, o bien cortándolos en caso de emergencia²⁰⁹.

El síndrome de Twidler es una complicación poco frecuente que se caracteriza por la rotación del dispositivo dentro del bolsillo, muchas veces provocadas por el propio paciente. Esta rotación provoca la torsión del cable, pudiendo llegar a producir la rotura y/o el desplazamiento de los cables, así como la posterior disfunción del dispositivo.

El reseteo o *reset* se produce cuando el dispositivo se ha visto afectado por interferencias electromagnéticas elevadas (desfibrilación, electrocauterio, resonancia magnética), produciéndose cambios en el modo de estimulación.

El síndrome de marcapasos no es una disfunción en sí misma. Realmente engloba una serie de síntomas y signos tales como mareos, disnea, dolor torácico, palpitaciones, edemas, fatiga, malestar general, signo de la rana, presíncope e incluso síncope secundario a la pérdida de sincronía AV. Constituye una compleja interacción de causas neurohormonales, autonómicas y vasculares que conducen finalmente a consecuencias hemodinámicamente sintomáticas. Aunque inicialmente se describió en los marcapasos VVI, también sucede en los bicamerales, sobre todo si tienen un intervalo AV programado muy largo. En el síndrome de marcapasos tradicional (VVI), se puede disminuir la frecuencia de estimulación para evitar estimulación innecesaria, aunque con frecuencia se precisa una reconversión a DDD.

1.2.5 Seguimiento.

El seguimiento convencional se realiza mediante revisiones periódicas presenciales, en las que el paciente portador de marcapasos debe acudir a la consulta para realizar un interrogatorio específico, dirigido a evaluar el bienestar o detectar posibles anomalías que estén relacionadas con la estimulación cardíaca (disnea, mareos, tolerancia al esfuerzo, palpitaciones). También se observa la zona del implante en busca de algún signo de inflamación, hematoma, infección, amenaza de extrusión, dehiscencia de la herida, así como la efectividad de la captura y detección e inhibición del estímulo ante eventos propios, estado de los electrodos y batería, y los elementos diagnósticos que

proporciona el dispositivo. En caso de que así sea preciso, se ajustan los parámetros para lograr mejorar la calidad de vida y la máxima duración de la batería.

La periodicidad de seguimiento varía según las distintas unidades de Estimulación Cardíaca, pero es recomendable hacerlas por lo menos cada seis meses – un año, mientras que la batería esté en estado óptimo y, cuando se aproxime el agotamiento, disminuir el tiempo entre revisión y revisión para un mejor control del dispositivo, así como cuando hay alguna anomalía que requiere un estrecho seguimiento y mayor atención. Estas revisiones periódicas en la Unidad de Estimulación Cardíaca con el médico y enfermero cualificado, debe de realizarlas el paciente durante toda la vida²¹⁰.

De esta manera, se realiza un control adecuado sobre el dispositivo, con la ventaja de poder evaluar al paciente desde el punto de vista clínico.

La expansión de pacientes portadores de marcapasos es un hecho que se está produciendo en los últimos años en todos los países desarrollados, y estos pacientes, tal y como se ha comentado previamente, necesitan de una atención especial de por vida. La logística necesaria para atender este crecimiento de pacientes es cada vez más dificultosa, incrementándose la carga asistencial de las consultas de seguimiento de marcapasos.

La telemedicina es una entidad en crecimiento que tiene una gran cantidad de aplicaciones para la evaluación global de los dispositivos, así como para la detección de arritmias. Esta tecnología permite el acceso a las mediciones del dispositivo y a los registros de parámetros fisiológicos y otra información relacionada con el paciente, transmitida mediante señales electromagnéticas. Los datos descargados del dispositivo por el transmisor son enviados al hospital o centro de recepción de datos, manualmente o automáticamente, usando la línea de teléfono convencional o la red móvil (GSM). La

información es recibida, analizada y archivada, de manera que esté disponible en todo momento para el médico encargado del paciente. Aunque no se trata de un sistema de emergencia, ayuda a la hora de dar una respuesta rápida a posibles problemas relacionados con el dispositivo y el paciente²¹¹.

Muchos dispositivos tienen la capacidad de realizar automáticamente las mediciones de detección y umbral de captura, así como medir el estado de la batería, impedancias de los cables, entre otros parámetros. Los datos adquiridos pueden ser enviados de manera periódica al médico usando el transmisor, evitando una visita clínica innecesaria. También se puede obtener información relacionada con el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o arritmias como la fibrilación auricular. Por tanto, la monitorización remota tiene el potencial de ofrecer mejoras en la seguridad del paciente y en la calidad de vida del mismo²¹¹.

La monitorización remota puede utilizarse como herramienta de apoyo al seguimiento convencional, para reducir visitas presenciales, o incluso sustituir a éstas. De hecho, la tendencia es que sea utilizada esta última opción en la mayoría de los pacientes de marcapasos, pues se disminuiría la carga asistencial.

El seguimiento de los pacientes portadores de marcapasos mediante monitorización remota se inició en el año 2001 con una única casa comercial, uniéndose otras casas a esta modalidad de seguimiento a partir del año 2007²¹². El nivel de implantación de este tipo de seguimiento en España es aún muy escaso. En 2013, se incluyeron en programas de seguimiento o monitorización domiciliaria el 6% del total de marcapasos, mostrando así que la monitorización domiciliaria aún dista mucho de generalizarse¹⁷⁶.

Son muchas las ventajas potenciales que tiene la monitorización remota y existe numerosa literatura que da prueba de ello. Estudios como el COMPAS, CONNECT,

OEDIPE, PREFER y el TRUST, constituyen hoy una sólida evidencia para esta nueva herramienta²¹³⁻²¹⁸. En los comienzos de la monitorización remota se temía que esta herramienta no contentase tanto a pacientes como a médicos, pues se perdía la relación médico-paciente clásica. Posteriormente, numerosos estudios han demostrado que no solo están contentos con esta tecnología, sino que además se sienten mejor atendidos, aumentando su bienestar²¹⁹.

Los pacientes requieren menos visitas presenciales clínicas cuando se emplea la monitorización remota, disminuyendo las primeras hasta en un 63% cuando se emplea esta tecnología^{214, 217}.

El tiempo requerido para revisar los parámetros y datos adicionales de los dispositivos es menor con la monitorización remota que con la visita convencional²²⁰.

Pero el principal beneficio de la monitorización remota es que los eventos clínicos significativos pueden ser detectados de una manera más precoz. En numerosos estudios se ha demostrado que los eventos clínicos significativos eran detectados de manera precoz mediante la monitorización remota comparada con el seguimiento convencional, hasta 148 días antes^{214, 216, 217, 221, 222}. Ejemplos de ello son la detección de FA y reagudización de IC, entre otros.

1.3 DIAGNÓSTICO DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES CON MARCAPASOS.

A pesar de que los dispositivos de estimulación cardíaca están presentes en la práctica clínica diaria desde hace más de 40 años, no fue hasta comienzos del siglo XXI cuando se intentó averiguar, ante la amplia variedad de modos de estimulación

existentes, cuál era el mejor en los distintos supuestos clínicos de la bradicardia. En los estudios realizados a ese respecto, tales como el MOST²²³ y el CTOPP²²⁴, se demostró, entre otras cosas, que el porcentaje de FA detectada era mayor en los pacientes con dispositivos VVI, comparado con aquellos con dispositivos DDD. Estas diferencias en cuanto a detección de FA parecían estar en relación con la indicación de implante de marcapasos de los pacientes. Cuando en el estudio UKPACE²²⁵ se realizó la misma comparación, pero exclusivamente en pacientes con BAV, no hubo diferencias significativas entre los dos modos de estimulación.

Fue en un pequeño estudio danés de únicamente 177 pacientes donde compararon el modo DDD y el AAI en pacientes con ENS²²⁶. Los resultados iniciales demostraron que los pacientes con dispositivos DDD presentaban mayor incidencia de FA que aquellos con el dispositivo AAI. Años más tarde, el mismo grupo de investigadores realizó el estudio DANPACE²²⁷, con un tamaño muestral más elevado (1415 pacientes). Compararon nuevamente los dos modos de estimulación en pacientes con ENS. Los resultados en cuanto a detección de FA se refiere fueron contrarios a los obtenidos en el primer estudio: la estimulación bicameral tenía menos incidencia de FA que la estimulación unicameral en AD.

Analizando los resultados de los estudios previos se observó que probablemente existía una relación estrecha entre el porcentaje de estimulación ventricular y la aparición de FA, por lo que nuevos estudios, subestudios y metaanálisis aparecieron al respecto. Los resultados obtenidos fueron confirmatorios: un porcentaje de estimulación ventricular elevado se asocia a un incremento de la aparición de FA²²⁸⁻²³². Estos estudios dieron validez a una serie de algoritmos de minimización de estimulación ventricular que salían al mercado. En cambio, hubo otros estudios que no alcanzaron los resultados esperados²³³⁻²³⁵.

A lo largo de los últimos años se han desarrollado algoritmos de estimulación auricular, diseñados para sobreestimar la aurícula y prevenir episodios de FA.

Pace conditioning	PAC supression	PAC response	Post Exercise Rate Control
<ul style="list-style-type: none"> • Estimula por encima de su FC basal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Al detectar extrasístoles, aumenta la frecuencia de estimulación basal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evita la pausa compensadora tras una extrasístole. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evita caídas bruscas de frecuencia tras episodios de ejercicio físico.

Figura nº 6. Algoritmos preventivos de fibrilación auricular más utilizados.

Estos algoritmos preventivos han demostrado una utilidad limitada. En el estudio ADOPT²³⁶, tras un seguimiento de 6 meses se comprobó como la activación del algoritmo de prevención provocaba un incremento del porcentaje de estimulación del 92,9% vs 67,9% ($p < 0,001$) y el porcentaje de FA disminuía un 25% con el algoritmo activado (2,5% vs 1,87%, $p = 0,005$). En el estudio de Blanc et al.²³⁷ se analizó un algoritmo de estimulación de AD para prevenir FA en pacientes con antecedentes de FA paroxística y marcapasos DDD. No observaron diferencias entre el grupo con el algoritmo activado y el que no en cuanto a carga de FA (238 ± 518 vs 254 ± 533 , $p = ns$). En el estudio multicéntrico AFTherapy²³⁸ se analizaron también varios algoritmos preventivos para FA, en 372 pacientes con FA paroxística y marcapasos bicamerales. Los resultados obtenidos no demostraron un efecto significativo de estos algoritmos en la reducción de carga de FA. En el estudio SAFARI²³⁹ se analizó la seguridad y eficacia de una serie de algoritmos preventivos de FA entre pacientes con FA paroxística. A los 4 meses del implante del dispositivo en los pacientes, solo aquellos con FA documentada fueron randomizados a los grupos de algoritmo preventivo activado o desactivado. De los 555 pacientes iniciales, 240 tuvieron FA y fueron randomizados. Hubo una reducción significativa de la carga de FA desde el inicio hasta los 10 meses

de seguimiento en el grupo con los algoritmos preventivos activados comparado con aquel con los algoritmos desactivados (reducción media de 0,08 horas/día vs sin cambio, $p = 0,03$).

El éxito de la estimulación antitaquicardia para la terminación del flutter auricular o de taquicardias auriculares lentas organizadas fue descrito ya hace muchos años, mientras los algoritmos terapéuticos de estimulación para la terminación de la FA han demostrado una utilidad escasa en los estudios realizados en la última década²⁴⁰. En el estudio ATTEST²⁴¹ se analizó la eficacia de 3 algoritmos preventivos y 2 algoritmos terapéuticos de un determinado dispositivo bicameral. Al mes del implante se randomizaron 368 pacientes a dos grupos, uno con todos los algoritmos activados y otro con todos ellos desactivados. El tiempo de seguimiento fue de tres meses. Al final del mismo, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a carga de FA (4,2 horas/mes vs 1,1 horas/mes, $p = 0,20$). En el estudio FACET²⁴² se analizó la eficacia de una terapia híbrida que constaba de la suma de un algoritmo preventivo, estimulación atrial a 70 lpm y un algoritmo terapéutico, comparado con ninguno de los algoritmos activados y estimulación atrial a 34 lpm, todo ello en pacientes con antecedentes de FA paroxística y sin indicación de marcapasos por bradicardia. El objetivo primario era reducción de carga de FA. Las diferencias obtenidas entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas, con carga de FA media de 3.3% [1.0–15.2] y 2.4% [0.2–12.2], $p = 0.06$. En cambio, si el electrodo auricular era implantado en el septo interauricular, sí existían diferencias significativas entre ambos grupos, con una carga de FA media de 2.5% [1.0–8.0] y 1.4% [0.2–8.4], $p = 0.03$. En el estudio español POT²⁴³ analizaron el efecto de algoritmos preventivos y terapéuticos en 85 pacientes con antecedentes de FA, que fueron randomizados en 2 grupos, uno con terapia y prevención activadas y otro únicamente con prevención. A los

3 meses, y después de 1 mes de lavado, se cruzaron los pacientes a la programación alternativa y se siguieron otros 3 meses. Se observó que los algoritmos preventivos disminuyen de manera significativa la carga de FA, en cambio, no se observa una reducción en la misma cuando se añaden los algoritmos terapéuticos. En el estudio de Gillis et al.²⁴⁴ se analizaron tanto algoritmos preventivos como terapéuticos para la reducción de FA en 71 pacientes, randomizándose éstos a tres grupos: DDD/R, DDD/R + algoritmos terapéuticos o DDD/R + algoritmos terapéuticos + preventivos. El tiempo de seguimiento fue de 3 años. Los resultados no fueron satisfactorios, pues ni los algoritmos terapéuticos solos ni éstos asociados a los preventivos disminuyeron la carga de FA comparado con el grupo sin algoritmos activados. En el estudio multicéntrico MINERVA²⁴⁵ se analizaron tanto algoritmos preventivo-terapéuticos como un algoritmo de minimización de estimulación ventricular (MVP), en pacientes con dispositivos bicamerales e historia previa de taquiarritmias. 1166 fueron randomizados a 3 grupos diferentes: DDDR, DDDRP + MVP o DDDR + MVP. El grupo con los algoritmos preventivos y terapéuticos + MVP demostró una disminución significativa de la aparición de FA con respecto al grupo control DDDR (HR 0,39; IC 95% [0,21-0,75], p = 0,004) y al grupo DDDR + MVP (0,49; IC 95% [0,25-0,95], p = 0,03). En definitiva, los algoritmos terapéuticos han mostrado poca utilidad para la reducción de la carga de FA, incrementándose ligeramente cuando se asocian los algoritmos preventivos.

Uno de los mecanismos de la aparición de FA es la reentrada múltiple en las aurículas, que pueden ser iniciadas por zonas activadoras auriculares o por las venas pulmonares. Una zona de conducción lenta es requisito indispensable para el mecanismo de reentrada. En los pacientes con FA paroxística, se ha sugerido que esa zona de conducción lenta se encuentra en el triángulo de Koch, fuera del seno coronario.

Por tanto, la estimulación septal puede preexcitar la zona de conducción lenta, disminuyendo la aparición de FA. La zona del haz de Bachmann ha sido la clásicamente elegida como alternativa a la orejuela derecha por varios motivos: se acorta la conducción interatrial, activando ambas aurículas de manera simultánea, además de haber demostrado una reducción de la carga de FA. En el estudio ASPECT²⁴⁶ se demostró que la combinación de los algoritmos preventivos y la localización septal del electrodo auricular era segura y estaba asociada a una reducción de las taquiarritmias auriculares sintomáticas y de las extrasístoles supraventriculares. En el estudio PASTA²⁴⁷ se evaluaron diferentes localizaciones del electrodo auricular y su influencia con la aparición de FA en pacientes con ENS. Las localizaciones fueron la pared libre de la AD, la orejuela derecha, el ostium del seno coronario y estimulación doble (orejuela y ostium del SC). Se randomizaron 142 pacientes y el tiempo de seguimiento fue de 24 meses. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos evaluados en cuanto a aparición de FA. En el estudio EPASS²⁴⁸ se comparó la estimulación atrial desde la orejuela derecha y el septo interauricular (SIA) bajo, en 102 pacientes con ENS. Antes de la randomización, se realizó un EEF a cada uno de ellos, con el objetivo de medir el tiempo de conducción desde la orejuela derecha hasta el ostium del seno coronario: en el caso de que éste fuese mayor de 50 ms formarían parte del grupo de estudio, y en caso de ser menor de 50 ms pasarían a formar parte del grupo control. 69 pacientes fueron al grupo de estudio y 33 al grupo control. Fue entonces cuando se randomizaron a implante de electrodo auricular en orejuela derecha o en SIA bajo. En el tiempo de seguimiento medio de 15 ± 7 meses, el 16.6% (n: 11) de los pacientes tuvo FA: 2 en el grupo de septo interauricular y 9 en el grupo de la orejuela derecha (Log Rank, $p = 0,047$). Por tanto, se concluye que la estimulación desde el SIA bajo en pacientes con ENS y retraso de la conducción interatrial es

superior a la estimulación en orejuela derecha en cuanto a aparición de FA. En el estudio SAFE²⁴⁹ se comparó la estimulación en orejuela derecha y la estimulación en SIA bajo asociado a un algoritmo preventivo de FA, en 385 pacientes con antecedentes de FA paroxística y ENS. Concluyeron que la asociación de estimular en SIA bajo con un algoritmo preventivo no evitaba el desarrollo de FA persistente durante el seguimiento. En resumen, la estimulación desde el haz de Bachman provoca una clara contracción simultánea de ambas aurículas, aunque los resultados sobre este tipo de estimulación son bastantes heterogéneos en cuanto a la prevención de FA.

Varios estudios han evaluado la capacidad diagnóstica de los dispositivos en cuanto a detección de FA, pero los que evaluaron la relación de los pequeños episodios de FA paroxística con el desarrollo de eventos embólicos fueron los estudios TRENDS y ASSERT. El estudio TRENDS²²² participaron 2486 pacientes con al menos un factor de riesgo embólico y con marcapasos/desfibriladores/resincronizadores con capacidad de registrar carga de TA/FA. El riesgo embólico anual para la categoría de carga nula de FA fue de 1,1%, para carga baja un 1,1%, y para carga alta de TA/FA un 2,4%, no alcanzando diferencias estadísticamente significativas. En resumen, se observó que existía cierta tendencia a que el riesgo embólico aumentaba conforme aumentaba la carga de TA/FA, y por tanto, se necesitaban mayores estudios para confirmar este hallazgo. Poco después fue el estudio ASSERT²⁵⁰ el que marcó dicha relación. Participaron 2580 pacientes sin historia previa de FA. Al 10,1% de los pacientes se les detectó FA silente mediante el dispositivo en los 3 primeros meses desde el implante, aumentando al 34,7% al alcanzar los 2,5 años de seguimiento medio. Los episodios de FA silente fueron predictores independientes para la aparición de eventos embólicos durante el seguimiento, con un HR 2,5; IC 95% [1,28-4,85], $p = 0,007$. Por tanto, los pequeños episodios de FA silente registrados por los dispositivos pueden producir

también eventos embólicos. De esta manera, el análisis pormenorizado de los sucesos registrados por los dispositivos se convierte en una herramienta clave, preventiva y beneficiosa, al poner de manifiesto la presencia de FA y su consiguiente riesgo embólico, permitiéndonos la posibilidad de tratar al paciente de manera adecuada. El RATE Registry fue diseñado para evaluar la capacidad predictora de eventos adversos (hospitalización por FA, IC, ACV o muerte) de los episodios de FAR almacenados por los dispositivos²⁵¹. Los resultados finales están pendientes de publicación.

Con respecto al tratamiento anticoagulante precoz de los pacientes a los que se detecta FA se diseñó el estudio IMPACT²⁵². Querían demostrar que la iniciación del tratamiento anticoagulante guiado por los hallazgos de los electrogramas intracavitarios obtenidos mediante monitorización remota mejoraba los resultados clínicos, reduciendo las tasas combinadas de ACV, embolismo sistémico y hemorragias mayores, comparado con el manejo clínico convencional. Esto no ocurrió ya que el estudio se interrumpió de manera temprana por alcanzar criterios de futilidad. Otro ensayo clínico se ha puesto en marcha recientemente a este respecto. Se trata del estudio ARTESIA, que trata de determinar si el tratamiento con apixabán comparado con AAS, reduce el riesgo de ACV isquémico y embolismo sistémico en pacientes portadores de dispositivos con FA subclínica detectada²⁵³. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La FA es una enfermedad que va en aumento, porque el envejecimiento de la población es cada vez mayor y esta arritmia es más prevalente en personas de avanzada edad⁸. Por lo tanto, ya es una realidad desde hace tiempo, y se está convirtiendo en una auténtica epidemia del siglo XXI. Entre las complicaciones más frecuentes de esta arritmia se encuentran los ictus cardioembólicos, que producen una gran morbilidad y mortalidad, así como un elevado gasto sanitario. La anticoagulación es el tratamiento que se ha utilizado hasta ahora para evitar los ictus isquémicos, demostrándose su éxito tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria²⁵⁴.

Los pacientes portadores de marcapasos no están exentos de tener esta arritmia, al contrario, es bastante frecuente la aparición de FA. La mayoría de ellos son personas de avanzada edad, y la edad por ella misma es un factor de riesgo para tener esta arritmia. El simple hecho de tener una edad avanzada (> 75 años) ya implica tener un riesgo embólico teórico elevado, con indicación de anticoagulación si tuviera FA. La prevalencia de FA es especialmente alta en pacientes portadores de marcapasos por enfermedad del nodo sinusal²⁵⁵.

El problema aparece cuando en los pacientes portadores de marcapasos no se diagnostica de manera adecuada la FA, mas bien, se infradiagnostica. Este hecho se percibe de manera frecuente en la práctica diaria y de hecho, existen varios registros en la literatura que lo evidencian^{256, 257}. La identificación de la FA en los pacientes con marcapasos es pasada por alto en no pocas ocasiones. El fracaso en la detección adecuada de la FA puede ser debido a la pérdida de la irregularidad (habitual en esta arritmia) por el ritmo estimulado, la incapacidad para realizar el diagnóstico basándose en la presencia de ondas f o en la ausencia de ondas P, o en la inapropiada conclusión

del médico describiendo el ECG como “ritmo de marcapasos” sin fijarse en el ritmo subyacente²⁵⁷. En los pacientes portadores de marcapasos la FA suele ser asintomática, lo cual añade más dificultad al diagnóstico²⁵⁶. En cualquier caso, el infradiagnóstico de la FA junto al infratratamiento hace que estos pacientes tengan un elevado riesgo embólico y sobre todo, no se encuentren protegidos al respecto.

Con todo, aun hay muchos pacientes diagnosticados de FA y con criterios de anticoagulación, que no se encuentran anticoagulados²⁵⁸. Esta falta de tratamiento con anticoagulantes es aún mayor en los pacientes con marcapasos, con todo lo que ello conlleva^{257, 259}. Uno de los motivos fundamentales es el infradiagnóstico de la arritmia en estos pacientes, pues a menudo solamente es diagnosticada cuando el paciente acude a las revisiones del dispositivo²⁵⁹, siendo en la mayoría de las ocasiones asintomáticas.

Históricamente, el ECG de 12 derivaciones ha sido el *gold standard* para el diagnóstico de la FA. Éste y el holter de 24 horas han sido los métodos habituales para su diagnóstico, a pesar de que son herramientas demasiado breves para permitir la detección segura de FA. Los dispositivos actuales tales como marcapasos, resincronizadores o desfibriladores tienen la capacidad, siempre y cuando tengan un electrodo auricular, de detectar episodios de frecuencia auricular rápida, episodios de TA/FA y carga diaria de fibrilación auricular, con una alta sensibilidad y buena especificidad. También los holter insertables o inyectables de última generación tienen la capacidad de detectar FA.

Los datos diagnósticos de los dispositivos de estimulación implementados en el software nos pueden servir de gran ayuda a la hora de diagnosticar arritmias supraventriculares, entre las que se encuentra la FA, a veces de forma silente^{250, 260}. Hoy en día conocemos que aunque este tipo de FA no produzca síntomas, tiene la misma

capacidad de embolización que la FA sintomática. Por tanto, se puede utilizar esta herramienta para adelantar la terapia de anticoagulación a estos pacientes, que tienen FA silentes, que son potenciales productoras de trombos auriculares y tienen, por ende, riesgo de tromboembolismo. Un alto porcentaje de los pacientes con marcapasos desarrollan FA o flutter auricular durante el seguimiento, con un alto riesgo tromboembólico. También se evidencia una infratilización de la anticoagulación oral en estos pacientes²⁶¹.

Por tanto, las hipótesis de nuestro estudio son las siguientes:

- 1) Existe una alta incidencia de FA en los pacientes portadores de marcapasos bicamerales.
- 2) La FA detectada en pacientes con marcapasos bicamerales se relaciona con la aparición de eventos clínicos mayores.
- 3) Un número importante de pacientes con FA detectada tienen indicación para tratamiento anticoagulante y no se encuentran adecuadamente tratados.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro estudio son los que siguen:

- 1) Analizar la incidencia de FA en los pacientes portadores de marcapasos bicamerales de nuestro ámbito geográfico-hospitalario, con la ayuda de los algoritmos diagnósticos de los dispositivos.
- 2) Identificar los factores de riesgo que predicen la detección de FA durante el seguimiento.
- 3) Estudiar la incidencia de eventos clínicos mayores durante el seguimiento en los pacientes portadores de marcapasos bicamerales.
- 4) Investigar los factores de riesgo que predicen la aparición de eventos clínicos mayores, entre ellos, la FA detectada.
- 5) Evaluar el riesgo embólico y hemorrágico de los pacientes con FA detectada durante el seguimiento.
- 6) Comprobar la adecuación del tratamiento anticoagulante al final del seguimiento según el riesgo embólico individual de cada paciente.
- 7) Distinguir los factores que predicen la no anticoagulación de los pacientes con FA detectada durante el seguimiento.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional-analítico prospectivo, incluyendo a los pacientes que acudieron de forma programada a la consulta de pacientes portadores de marcapasos del Área de cobertura del Hospital Costa del Sol (404.000 habitantes). Todos ellos son portadores de marcapasos, siendo los criterios de inclusión y exclusión para el presente estudio los que se muestran en la gráfica.

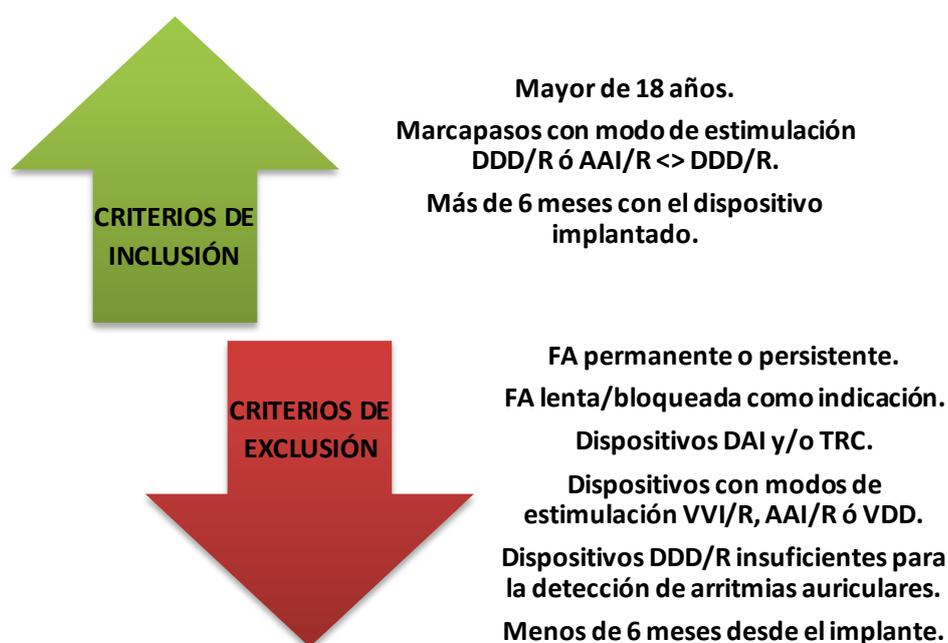


Figura nº 7. Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

El estudio se ha realizado en la Unidad de Estimulación Cardíaca perteneciente al Área de Cardiología del Hospital Costa del Sol. En este hospital se implantan al año un promedio de 170 dispositivos, de los cuales en la práctica totalidad se realiza seguimiento en las consultas específicas para pacientes portadores de marcapasos. Así mismo se realiza seguimiento de multitud de pacientes portadores de marcapasos

implantados en otros centros fundamentalmente de la comunidad europea. El total de revisiones anuales fue en el último año de 856.

Los sujetos se van reclutando de estas consultas y deben cumplir tanto los criterios de inclusión como no cumplir los criterios de exclusión para entrar dentro del estudio. El periodo de inclusión de pacientes fue de 1 año (desde el 1 de Octubre de 2011 hasta el 30 de Septiembre de 2012, ambos inclusive), con la correspondiente recogida de datos iniciales. Posteriormente se realizó un seguimiento de los mismos hasta el 30 de septiembre de 2013. En un primer momento se realizó el cálculo del tamaño muestral para estimar un 25% de detección de FA, con una precisión del 5% y un nivel de seguridad del 95%. El tamaño muestral obtenido para el cumplimiento de los objetivos fue de 288 pacientes. La recogida de datos se realizó desde la consulta de Marcapasos, por un facultativo especialista en Cardiología altamente experimentado en el seguimiento de dispositivos de estimulación cardiaca, 2 veces en semana (miércoles y jueves) siguiendo el orden de las consultas habituales semanales.



Figura nº 8. Fases del estudio.

Se recogieron datos demográficos y clínicos de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, los cuales se utilizarían como variables en el posterior análisis estadístico.

Se definen uno a uno a continuación:

- *Sexo*: hombre o mujer.
- *Edad*: en formato numérico (cuantitativo). Se definió paciente con *edad avanzada* aquel con edad igual o superior a 75 años.
- *HTA*: se definió como PA >140/90 mmHg o toma concomitante de fármacos antihipertensivos.
- *Diabetes mellitus*: glucemia basal en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl, HbA1c mayor o igual a 6,5%, glucemia plasmática a las dos horas después del test de tolerancia oral a la glucosa mayor o igual a 200 mg/dl o glucemia plasmática mayor o igual a 200 mg/dl con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.
- *Enfermedad cerebrovascular previa*: ACV, AIT o tromboembolismo pulmonar previo.
- *Insuficiencia cardiaca o disfunción del ventrículo izquierdo con FE <40%*.
- *Antecedente de cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica*.
- *Función renal alterada*: diálisis o creatinina sérica > 2,2 mg/dl.
- *Función hepática alterada*: definida como aquella enfermedad hepática crónica o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo.
- *Sangrados previos* (o predisposición a ellos).
- *Toma de AINES o gastrolesivos*
- *Ingesta abusiva de alcohol*.
- *Antecedente de FA paroxística previa*.

Aprovechando los datos clínicos y demográficos previos se calculó el riesgo embólico y hemorrágico teóricos de cada uno de los pacientes, utilizando las escalas

publicadas (CHA2DS2-VASc y HAS-BLED) por la Sociedad Europea de Cardiología en sus guías de Manejo de Fibrilación Auricular de 2010^{8, 133}.

También se recogieron datos ecocardiográficos, datos referentes al implante del dispositivo y datos sobre el tratamiento habitual de cada paciente:

- *FEVI* o fracción de eyección del ventrículo izquierdo: obtenida mediante ecocardiografía doppler y categorizada en FE >55%, 45-55%, 35-45% y <35%.
- *Tamaño auricular izquierdo*: medido en mm (variable cuantitativa) y obtenida mediante ecocardiografía doppler (Modo M) en el plano paraesternal eje largo.
- *Cardiopatía de base*: definida en seis categorías, que son cardiopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica, valvulopatía, miocardiopatía (hipertrófica, dilatada, restrictiva), otras o nada.
- *HVI al menos moderada*: obtenida mediante ecocardiografía doppler (Modo M) en el plano paraesternal eje largo.
- *Indicación de implante de marcapasos*: categorizados en BAV, ENS u otros.
- *Localización del electrodo ventricular*: existían 2 opciones, ápex de VD y TSVD.
- *Localización del electrodo auricular*: OD o SIA.
- *Toma previa de antiagregantes*: definida en seis categorías. AAS, clopidogrel, prasugrel, triflusal, AAS+clopidogrel o nada.
- *Toma previa de anticoagulantes orales*: definida en las categorías acenocumarol, warfarina, dabigatran o nada. No se incluyeron rivaroxabán ni apixabán inicialmente, pues no habían salido aún al mercado. Rivaroxaban comenzó su comercialización durante el transcurso del estudio, por lo que se decidió incluirlo, utilizándose en algunos casos al final del seguimiento.

Se realizó anamnesis al paciente para saber si desde la última revisión había tenido sensación de palpitaciones u otros síntomas y si había requerido ir a Urgencias por ello.

Tanto en la revisión de inclusión como en las posteriores se interrogaba el marcapasos con el programador correspondiente de la casa comercial a la que pertenecía el dispositivo. Se evaluaba si el marcapasos había detectado, utilizando los diferentes algoritmos diagnósticos, episodios de FAR coincidentes con FA o no desde la última revisión. Se consideraba FA detectada cuando:

- *Se detectaba FA en ECG de 12 derivaciones.*
- *El dispositivo detectaba episodios de FAR de más de 30 minutos, sintomáticos o no, en los algoritmos diagnósticos, y que combinando el canal de marcas y/o el electrograma intracavitario era inequívocamente compatible con FA.*
- *El dispositivo detectaba episodios de FAR de más de 5 minutos y menos de 30 minutos en los algoritmos diagnósticos, repetitivos, y que combinando el canal de marcas y/o el electrograma intracavitario indicaba FA.*
- *El dispositivo detectaba episodios de FAR de más de 5 minutos y menos de 30 minutos en los algoritmos diagnósticos, sintomáticos, y que combinando el canal de marcas y/o el electrograma intracavitario indicaba FA.*

Se comprobaba si los episodios de FAR encontrados, coincidentes o no con FA, habían sido pocos o múltiples, cortos o largos, definidos del siguiente modo:

- *Pocos:* escasos, menos de 30 episodios.
- *Múltiples:* numerosos, más de 30 episodios.
- *Cortos:* de duración breve, menos de 30 minutos (habitualmente escasos segundos o minutos).

- *Largos*: de duración prolongada, más de 30 minutos (horas, e incluso días).

También se evaluaba y se anotaba información sobre el porcentaje de estimulación ventricular del dispositivo (variable cuantitativa). Con esto y tras comprobar que el marcapasos continuaba normofuncionante y con los parámetros adecuados, se finalizaba la interrogación.

Para finalizar, se recogían datos sobre la actitud tomada por el facultativo ante la presencia o no de FA en la revisión del marcapasos con el programador, es decir, si se dejaba al paciente con el mismo tratamiento, o se añadía algún fármaco (AAS o ACO) al mismo.

La fase de seguimiento se realizaba desde el primer día de la inclusión del paciente (primer día de la consulta) hasta la fecha final del estudio (30 de septiembre de 2013) o en su caso, hasta la fecha de exitus. Como mínimo, todos los pacientes iban a tener al menos 365 días de seguimiento (excepto si fallecían por cualquier causa antes de este periodo de tiempo).

Durante el seguimiento se recogieron datos sobre diferentes eventos clínicos mayores, los cuales se definen de la siguiente manera:

- *Insuficiencia cardiaca descompensada*: episodio de descompensación cardiaca que requirió ingreso hospitalario.
- *Síndrome coronario agudo*: si el paciente había sufrido angina inestable, IAMSEST o IAMCEST.
- *ACV o AIT*: ingreso hospitalario por ACV, o AIT, aunque este último no haya requerido ingreso.

- *Embolismo periférico*: ingreso hospitalario por embolia a territorio distinto al cerebral (brazos, piernas, entre otros).
- *Exitus*: muerte del paciente por cualquier causa.

El análisis estadístico de los datos se realizó en su totalidad mediante el software estadístico SPSS Statistics (versión 17.0 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU). Las variables cuantitativas se expresan como medias \pm desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se muestran en números absolutos y porcentajes. El análisis univariable de las variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher en el caso de frecuencias esperadas pequeñas. Se realizaron pruebas de normalidad con los tests de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. El análisis univariable de las variables cuantitativas se realizaba con el test de la T de Student en caso de seguir la variable una distribución normal, o mediante el test de la U de Mann-Whitney, en caso contrario. El análisis multivariable tipo regresión logística se realizó para determinar las variables predictoras independientes para la anticoagulación en los pacientes con FA detectada. La supervivencia libre de eventos clínicos mayores y la supervivencia libre de FA se estudiaron mediante el método de Kaplan-Meier, y se analizaron las diferencias entre las curvas de supervivencia mediante el test de Log Rank. Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales o regresión de Cox para establecer las variables predictoras independientes para la detección de FA durante el seguimiento, así como para distinguir las variables predictoras independientes para la aparición de eventos clínicos mayores durante el seguimiento. Para ello se incluyeron los factores predictores de FA y de eventos clínicos mayores reconocidos en estudios previos, así como aquellos que resultaron significativos en el análisis univariable. También se utilizó la regresión de Cox para revelar las variables predictoras independientes de mortalidad. Se realizaron curvas ROC (*Receiver operating*

characteristics) y se determinó el área bajo la curva ROC para analizar globalmente la exactitud de distintas pruebas diagnósticas para la detección de FA. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$ (significación bilateral).

5. RESULTADOS

Se estuvieron reclutando durante 1 año pacientes portadores de marcapasos bicamerales que acudían a revisión a la consulta de Estimulación Cardíaca, entre el 1 de Octubre de 2011 y el 30 de septiembre de 2012. Al final de este periodo se habían reclutado un total de 349 pacientes.

5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.

La edad media de nuestra muestra se encontraba en $73,86 \pm 9,76$ años, teniendo el sujeto más joven 38 años, y el más anciano 93 años. La distribución por edades se puede observar en la figura nº 9.

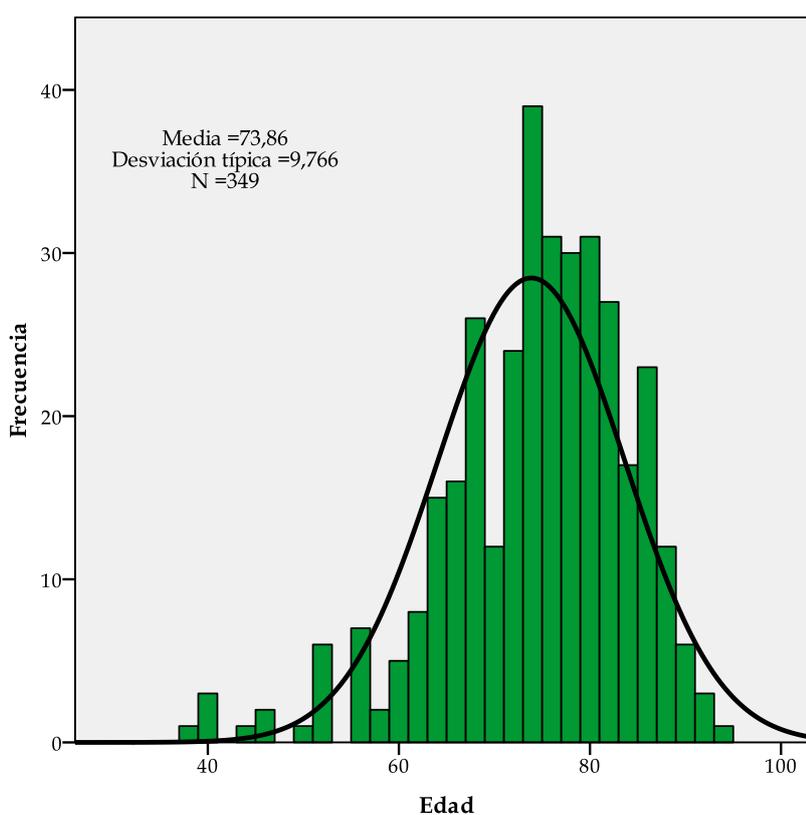


Figura nº 9. Histograma de edad de los pacientes y curva de normalidad.

Se definieron 3 grupos o rangos de edad: menores de 65 años, entre 65 y 74 años, e igual o mayor a 75 años. El primer grupo (<65 años) estaba representado por el 14,9% de la muestra (n: 52), el segundo grupo (65-74 años) por el 33,2% (n: 116) y el tercer grupo (>75 años) por el 51,9% de la muestra (n: 181). En la figura nº 10 se puede observar la distribución de los sujetos por rango de edad; se destaca también la distribución por sexo dentro de cada rango de edad.

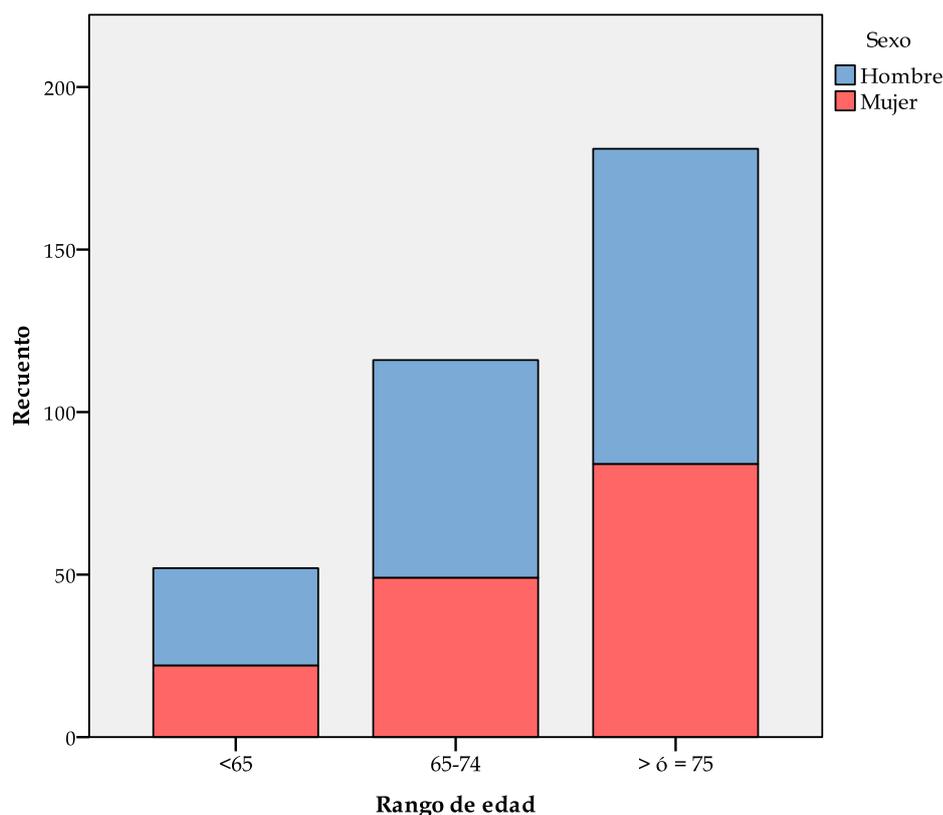


Figura nº 10. Número de pacientes por rango de edad y sexo.

El 55,6% eran hombres (n: 194) y el 44,4% mujeres (n: 155) (ver figura nº 11).

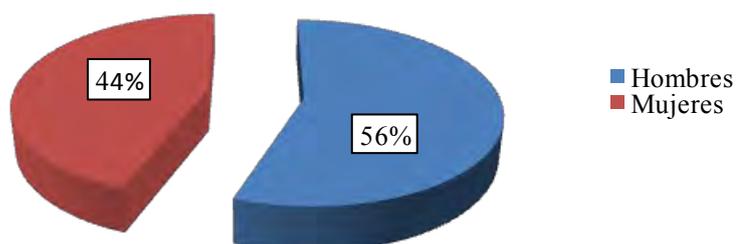


Figura nº 11. Distribución del sexo en la muestra.

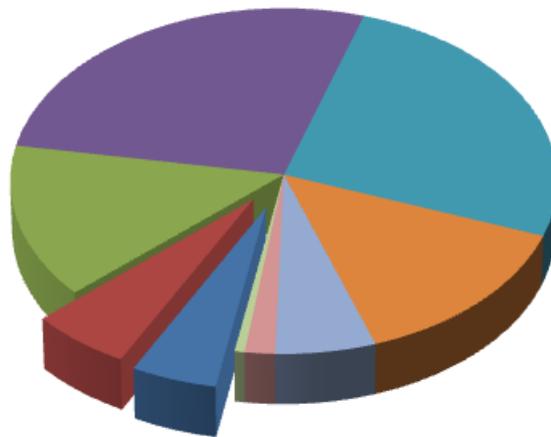
Hasta el 79,4% de los sujetos (n: 277) de nuestra muestra tenían hipertensión arterial; el 8,9% (n: 31) tenían insuficiencia cardiaca o fracción de eyección de VI por debajo del 40%. Eran diabéticos el 28,9% de nuestra muestra (n: 101). El 8,6% (n: 30) tenían antecedentes de ACV, AIT o TEP, y el 27,5% (n: 96) tenían antecedentes de enfermedad vascular periférica, IAM o placa aórtica.

Variable	Muestra global (N=349)
Sexo Varón- n° (%)	194 (56)
Edad - años	73,8±9,7
Rango de edad- n° (%)	
<65 años	52 (15)
65-74 años	116 (33)
>75 años	181 (52)
Hipertensión arterial - n° (%)	277 (79)
Insuficiencia cardiaca o DSVI <40% - n° (%)	31 (9)
Diabetes Mellitus - n° (%)	101 (29)
ACV, AIT o TEP - n° (%)	30 (9)
Cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica - n° (%)	96 (27)
CHA2DS2-VASc teórico	
Score medio	3,4±1,5
Score – n° (%)	
0	17 (5)
1	20 (6)
> 0 = 2	312 (89)
Función renal alterada – n° (%)	63 (18)
Función hepática alterada – n° (%)	6 (2)
Sangrados previos o predisposición – n° (%)	43 (12)
Toma de AINES o gastrolesivos – n° (%)	202 (58)
Ingesta abusiva de alcohol – n° (%)	9 (3)
HAS-BLED teórico- n° (%)	
0-2	153 (44)
> 0 = 3	196 (56)

Tabla nº 12. Características basales de la muestra.

Con los datos demográficos y clínicos anteriores se calculó el riesgo teórico de embolismo cardiaco en caso de que los sujetos tuvieran fibrilación auricular. La escala de riesgo embólico utilizada en el presente trabajo fue la publicada en las Guías de

Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología en 2010⁸, la denominada escala de riesgo embólico CHA2DS2-VASc. El CHA2DS2-VASc teórico medio de nuestra muestra fue de $3,41 \pm 1,54$ (ver Tabla nº 12). La escala CHA2DS2-VASc, teniendo en cuenta a su vez el riesgo de sangrado, puede indicarnos si un paciente con fibrilación auricular debe tomar anticoagulación oral (ACO); por ello se agruparon a los pacientes de la muestra según CHA2DS2-VASc teórico, pero dándole esta vez un sentido más clínico-terapéutico. Se crearon tres grupos (CHA2DS2-VASc 0, CHA2DS2-VASc 1 y CHA2DS2-VASc igual o mayor de 2). El primer grupo incluía el 4,9% de la muestra (n: 17), el segundo grupo el 5,7% de la muestra (n: 20), y el tercer grupo contenía el 89,4% de la muestra (n: 312).



CHA2DS2-VASc	Pacientes (%)	CHA2DS2-VASc	Pacientes (%)
0	17 (5)	5	49 (14)
1	20 (6)	6	20 (6)
2	50 (14)	7	6 (2)
3	95 (27)	8	2 (1)
4	90 (26)	9	0 (0)

Figura nº 12. Riesgo embólico teórico (CHA2DS2-VASc) de los pacientes de la muestra. En la leyenda se muestran la frecuencia y el porcentaje de pacientes pertenecientes a cada grupo.

En la figura nº 12 se puede observar la distribución de los sujetos según su riesgo embólico teórico CHA2DS2-VASc, puntuándose desde 0 (riesgo embólico muy bajo) a 8 (riesgo embólico muy alto). La máxima puntuación de esta escala de riesgo embólico es 9, pero en nuestra muestra no hubo ningún sujeto que tuviera dicha puntuación.

El 18,1% (n: 63) de los sujetos del estudio tenían la función renal alterada (creatinina >2,2 mg/dl, trasplantados renales o diálisis), y sólo el 1,7% (n: 6) tenían la función hepática alterada. El 12,3% (n: 43) habían tenido sangrados previamente o predisposición a ellos, y un 57,9% (n: 202) tomaba AINES o gastrolesivos. Sólo un 2,6% (n: 9) realizaba una ingesta abusiva de alcohol.

Con los datos previos y estos últimos expuestos se realizó el cálculo del riesgo de sangrado teórico utilizando la escala HAS-BLED¹³⁸. El 43,8% (n: 153) de los sujetos tenían un riesgo de sangrado bajo (HAS-BLED entre 0 y 2), en cambio, el 56,2% (n: 196) de los sujetos tenían un riesgo de sangrado elevado (HAS-BLED igual o mayor a 3).

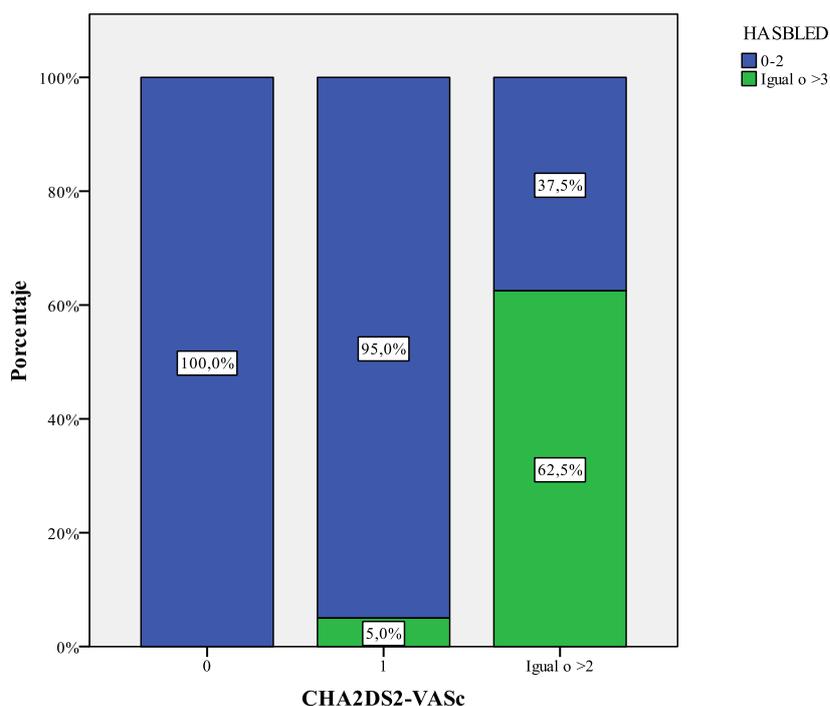


Figura nº 13. Distribución del riesgo hemorrágico en los sujetos de la muestra, agrupados por riesgo embólico.

La combinación de riesgo embólico y riesgo hemorrágico elevados (es decir CHA2DS2-VASc igual o mayor a 2 y HAS-BLED igual o mayor a 3) se observó hasta en un 55,9% (n: 195) de los sujetos del estudio. En la figura nº 13 se muestra el porcentaje de sujetos dentro de cada grupo de riesgo embólico que tiene un riesgo hemorrágico bajo, o elevado.

En cuanto a la cardiopatía de base de los sujetos de la muestra, el 40% (n: 138) tenían cardiopatía hipertensiva, el 20% (n: 70) tenían cardiopatía isquémica y el 27% no tenían ningún tipo de cardiopatía estructural. El 13% restante tenían alguna valvulopatía significativa (n: 24), miocardiopatía (hipertrófica, dilatada, restrictiva) (n: 19) u otras (n: 3). La función sistólica global del VI se encontraba conservada en el 91% de los sujetos (n: 316). Existía hipertrofia de VI al menos en grado moderado, medida mediante ETT, en el 33% de los sujetos de la muestra (n: 114) y el tamaño medio de la AI era de $39,2 \pm 5,2$ mm (ver tabla nº 13).

Variable	Muestra global (N=349)
Cardiopatía de base - nº (%)	
Hipertensiva	138 (40)
Isquémica	70 (20)
Valvular	24(7)
Miocardiopatía (hipertrófica, dilatada, restrictiva)	19 (5)
Otras	3 (1)
Ninguna	95 (27)
Fracción de eyección de VI - nº (%)	
>55%	316 (91)
45-55%	18 (5)
35-45%	10 (3)
<35%	5 (1)
Hipertrofia de VI al menos moderada - nº (%)	114 (33)
Tamaño auricular izquierdo - mm	$39,2 \pm 5,2$

Tabla nº 13. Características basales de la muestra (continuación).

En cuanto al tratamiento antiagregante que tomaban los sujetos en el momento de la inclusión, el 57% (n: 198) tomaba algún tipo de antiagregante (148 de ellos tomaban sólo AAS). El 43% (n: 151) no tomaba ningún tipo de medicación antiplaquetaria.

Había algunos sujetos de la muestra que tomaban anticoagulación oral por diversos motivos (prótesis valvular mecánica, FA paroxística con indicación para ACO, TVP previa, entre otros), en concreto el 16% del total. 49 sujetos tomaban acenocumarol, 7 sujetos tomaban dabigatran y 1 sujeto tomaba warfarina. La inmensa mayoría, el 84% (n: 292), no tomaban ningún tipo de tratamiento anticoagulante oral (ver tabla nº 14).

Variable	Pacientes (N=349)
Toma de antiagregantes - nº (%)	
AAS	148 (42)
Clopidogrel	22 (6)
Clopidogrel + AAS	16 (5)
Triflusal	12 (4)
Nada	151 (43)
Toma de anticoagulantes orales - nº (%)	
Acenocumarol	49 (14)
Warfarina	1 (0,3)
Dabigatran	7 (2)
Nada	292 (84)

Tabla nº 14. Estado basal del tratamiento antiagregante y anticoagulante en la muestra.

Los dispositivos que se habían implantado en los sujetos de la muestra eran todos ellos bicamerales (DDD/R), y éste era un requisito indispensable para la inclusión en el estudio. La totalidad de los electrodos auriculares de los dispositivos se encontraban implantados en la orejuela derecha, pues es la práctica habitual en el centro de realización del estudio. En cambio, los electrodos ventriculares pueden encontrarse implantados en diferentes lugares. El ápex de ventrículo derecho era el lugar donde se encontraba implantado el electrodo en el 59% de los sujetos de la muestra (n: 205). Ésta

era la práctica habitual hasta hace pocos años, que se comenzó a realizar el implante del electrodo ventricular en el TSVD. Esta localización del electrodo se encontraba en el 41% de la muestra (n: 144) y son sujetos cuyo implante de marcapasos se ha realizado en una fecha más reciente (véase tabla nº 15).

En cuanto a la indicación para implante de marcapasos bicameral, el 63% había tenido algún episodio de BAV de 2º grado sintomático, de alto grado o completo (n: 218), el 35% tenía ENS (n: 124) y el 2% (n: 7) tenían otras indicaciones para implante de marcapasos: 6 de ellos habían tenido síncope vasovagales de predominio cardioinhibidor y había un caso cuya indicación era hipersensibilidad del seno carotideo (véase tabla nº 15). El 22% de los sujetos de la muestra (n: 78) tenían dentro de sus antecedentes el haber tenido algún episodio previo de FA paroxística.

Variable	Pacientes (N=349)
Indicación para implante de dispositivo - nº (%)	
BAV	218 (63)
ENS	124 (35)
Otras	7 (2)
Lugar de implante de electrodo ventricular - nº (%)	
TSVD	144 (41)
Ápex VD	205 (59)
Episodios previos de FA paroxística - nº (%)	78 (22)

Tabla nº 15. Características de los dispositivos y antecedentes de FA paroxística previa.

Los factores de riesgo embólico no tenían diferencias estadísticamente significativas entre sexos, salvo la enfermedad vascular periférica, IAM o placa aórtica, que se encuentra más representada en los hombres ($p < 0,0001$). Las mujeres tenían un riesgo CHA2DS2-VASc teórico mayor que los hombres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Entre los factores de riesgo hemorrágico, la toma de AINES o gastrolesivos se encuentra más representada en los hombres ($p =$

0,019). La toma abusiva de alcohol también es más frecuente entre los hombres. Así mismo, un riesgo HASBLED > o igual a 3 se encuentra de manera más frecuente en los hombres ($p= 0,005$). Todos los datos sobre diferencias entre sexos se pueden observar en la tabla nº 16.

Variable	Hombres (N=194)	Mujeres (N=155)	<i>p</i>
Edad – años	73,4±9,4	74,4±10,2	0,188
Hipertensión arterial - nº (%)	155 (80)	122 (79)	0,785
Insuficiencia cardíaca o DVI <40% - nº (%)	20 (10)	11(7)	0,295
Diabetes Mellitus - nº (%)	55 (28)	46 (30)	0,786
ACV, AIT o TEP - nº (%)	20 (10)	10 (6)	0,201
Cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica - nº (%)	69 (36)	27 (17)	0,0001
CHA2DS2-VASc teórico	3,11±1,45	3,78±1,63	0,0001
Función renal alterada – nº (%)	41(21)	22 (14)	0,094
Función hepática alterada – nº (%)	4 (2)	2 (1)	0,582
Sangrados previos o predisposición – nº (%)	21 (11)	22 (14)	0,341
Toma de AINES o gastrolesivos – nº (%)	123 (63)	79 (51)	0,019
Ingesta abusiva de alcohol – nº (%)	8 (4)	1 (0,6)	0,042
HAS-BLED teórico igual o >3- nº (%)	122 (63)	74 (48)	0,005
Tamaño de aurícula izquierda - mm	39,5±5,3	38,8±5,1	0,276
Hipertrofia de VI al menos moderada - nº (%)	65 (34)	49 (32)	0,683

Tabla nº 16. Diferencias entre sexos de los factores de riesgo embólico y de sangrado. Se incluyen las escalas de riesgo embólico y de sangrado, así como el tamaño de aurícula izquierda e HVI al menos moderada.

Con respecto a los tipos de cardiopatía que tienen los sujetos de la muestra, también se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre sexos. La cardiopatía isquémica y los diferentes tipos de miocardiopatía son más frecuentes en los hombres; en cambio, la cardiopatía hipertensiva es más frecuente en mujeres (ver Tabla nº 17).

Variable	Hombres (N=194)	Mujeres (N=155)	p
Cardiopatía (en general) - nº (%)	149 (77)	105 (68)	0,059
Cardiopatía Hipertensiva - nº (%)	67 (34)	71 (46)	0,032
Cardiopatía Isquémica - nº (%)	54 (28)	16 (10)	0,0001
Valvulopatía - nº (%)	13 (7)	11 (7)	0,885
Miocardiopatía (hipertrofica, dilatada, restrictiva)-nº (%)	15 (8)	4 (3)	0,035

Tabla nº 17. Diferencias entre sexos de los tipos de cardiopatía.

Con respecto a la indicación de implante de marcapasos, el BAV como indicación es más frecuente en los hombres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La ENS como indicación para implante de marcapasos tiene cierta tendencia a ser más frecuente en las mujeres (ver Tabla nº 18).

Variable	Hombres (N=194)	Mujeres (N=155)	p
Indicación-BAV- nº (%)	130 (67)	88 (57)	0,050
Indicación-ENS- nº (%)	61 (31)	63 (41)	0,074
Indicación-Otras- nº (%)	3 (2)	4 (3)	0,873

Tabla nº 18. Diferencias entre sexos de los tipos de indicación para implante de marcapasos.

La edad media de la muestra se ha descrito en páginas anteriores, aquí se describe teniendo en cuenta el sexo. En la figura nº 14 se puede observar la pirámide de población de nuestra muestra, distribuidos por edad y separados por sexos. La edad media de los hombres es de $73,4 \pm 9,4$ años y la de las mujeres un año más, $74,4 \pm 10,2$ años, siendo estas diferencias estadísticamente no significativas ($p=0,188$).

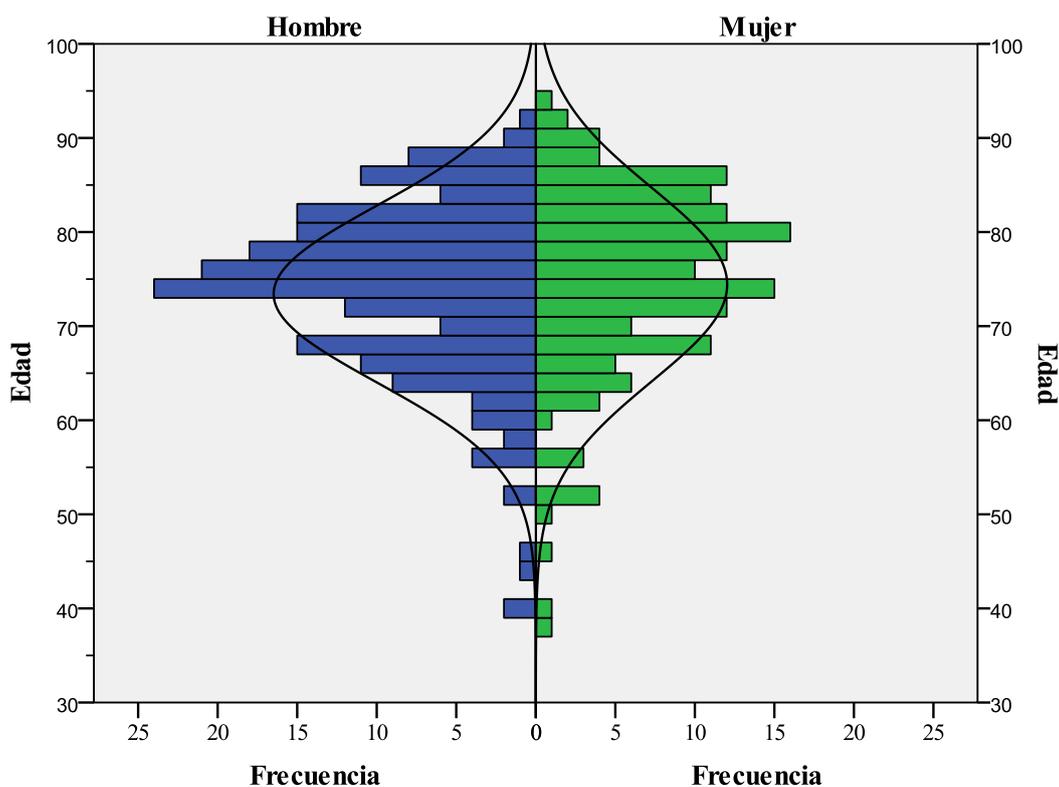


Figura nº 14. Pirámide de población de la muestra y curva de normalidad.

La edad avanzada, entendida como la edad mayor o igual a 75 años, forma parte de las características más destacables de nuestra muestra, pues está presente en más del 50% de la misma.

Entre los factores de riesgo embólico, la hipertensión arterial está presente en el 85% (n: 154) de los pacientes de edad mayor o igual a 75 años, aunque también su presencia es muy alta en el grupo de menores de 75 años (73%, n: 123), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a los factores de riesgo hemorrágico, la toma de AINES y/o gastrolesivos es muy habitual entre los pacientes de edad mayor o igual a 75 años, con un 63% (n: 114), en contra del 52% (n: 88) de los pacientes menores de 75 años; ambas cifras son muy elevadas, aunque las diferencias entre ellas son también estadísticamente significativas. La puntuación en las escalas tanto de riesgo embólico como hemorrágico es más elevada en los pacientes de edad

avanzada (véase tabla nº 19). El tamaño de la aurícula izquierda también es mayor en los pacientes con edad avanzada ($p=0,0001$).

Variable	< 75 años (N=168)	≥ 75 años (N=181)	p
Sexo Hombre – nº (%)	97 (60)	97 (54)	0,436
Hipertensión arterial - nº (%)	123 (73)	154 (85)	0,006
Insuficiencia cardiaca o DVI <40% - nº (%)	11 (7)	20 (11)	0,140
Diabetes Mellitus - nº (%)	51 (30)	50 (28)	0,574
ACV, AIT o TEP - nº (%)	15 (9)	15 (8)	0,831
Cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica - nº (%)	45 (27)	51 (28)	0,771
CHA2DS2-VASc teórico	2,59±1,50	4,17±1,19	0,0001
Función renal alterada – nº (%)	27 (16)	36 (20)	0,354
Función hepática alterada – nº (%)	3 (2)	3 (2)	0,927
Sangrados previos o predisposición – nº (%)	16 (10)	27 (15)	0,126
Toma de AINES o gastrolesivos – nº (%)	88 (52)	114 (63)	0,045
Ingesta abusiva de alcohol – nº (%)	2 (1)	7 (4)	0,115
HAS-BLED teórico igual o > 3- nº (%)	78 (46)	118 (65)	0,0001
Tamaño de aurícula izquierda - mm	38,3±5,5	40,1±4,8	0,0001
Hipertrofia de VI al menos moderada - nº (%)	47 (28)	67 (37)	0,066

Tabla nº 19. Diferencias en los factores de riesgo embólico y hemorrágico entre sujetos menores y mayores de 75 años. Se incluyen las escalas de riesgo embólico y hemorrágico, así como el tamaño de aurícula izquierda e HVI al menos moderada.

La edad avanzada también influye en la posibilidad de tener cardiopatía o no. En nuestra muestra es más frecuente tener algún tipo de cardiopatía si se tiene edad avanzada, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (véase tabla nº 20). En cambio, si se observan las diferencias cardiopatía por cardiopatía, únicamente la cardiopatía hipertensiva es más frecuente en los pacientes con edad avanzada comparado con los menores de 75 años, siendo estadísticamente significativa esta diferencia ($p= 0,039$). El resto de cardiopatías evaluadas (valvular, isquémica, miocardiopatía) se distribuyen de manera similar en ambos grupos de edad.

Variable	< 75 años (N=168)	≥ 75 años (N=181)	<i>p</i>
Cardiopatía (en general) - nº (%)	111 (66)	143 (79)	0,007
Hipertensiva - nº (%)	57 (34)	81 (45)	0,039
Isquémica - nº (%)	33 (20)	37 (20)	0,852
Valvulopatía - nº (%)	8 (5)	16 (8)	0,133
Miocardopatía (hipertrófica, dilatada, restrictiva) - nº (%)	11 (7)	8 (4)	0,381

Tabla nº 20. Diferencias de los tipos de cardiopatía entre sujetos menores y mayores de 75 años.

La indicación de implante de marcapasos no tiene diferencias significativas entre los dos grupos de edad que estamos evaluando. Destaca que la indicación “Otras” (que correspondía a pacientes cuya indicación eran síncope cardioinhibidores e hipersensibilidad del seno carotideo) se da en su totalidad en el grupo de menores de 75 años (ver Tabla nº 21). Asimismo, el implante del electrodo ventricular en el ápex de VD es más frecuente en los pacientes de edad avanzada ($p=0,001$).

Variable	< 75 años (N=168)	≥ 75 años (N=181)	<i>p</i>
Indicación-BAV- nº (%)	104 (62)	114 (63)	0,835
Indicación-ENS- nº (%)	57 (34)	67 (37)	0,547
Indicación-Otras- nº (%)	7 (4)	0 (0)	0,006
Implante de electrodo ventricular en Ápex de VD - nº (%)	83 (49)	122 (67)	0,001

Tabla nº 21. Diferencias entre pacientes menores y mayores de 75 años en la indicación de implante de marcapasos y en la localización del electrodo ventricular.

5.2. FIBRILACIÓN AURICULAR DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Se realizó un seguimiento estrecho tanto clínico como de los dispositivos en todos los sujetos de la muestra. El tiempo medio de seguimiento fue de 569 ± 112 días. En otras palabras, más de un año y medio (casi 19 meses) de seguimiento medio.

Durante este periodo de tiempo se detectaron 100 casos de FA dentro de nuestra muestra (el 28,7% de la misma). En la figura nº 15 se ha utilizado el método de Kaplan-Meier para describir la detección de FA en los sujetos durante los 1,5 años de seguimiento medio. Destaca, al comienzo de la curva de Kaplan-Meier, la detección de FA en el momento inicial del seguimiento en algunos de los sujetos. La probabilidad de no tener FA al año de seguimiento (365 días) era del 77%.

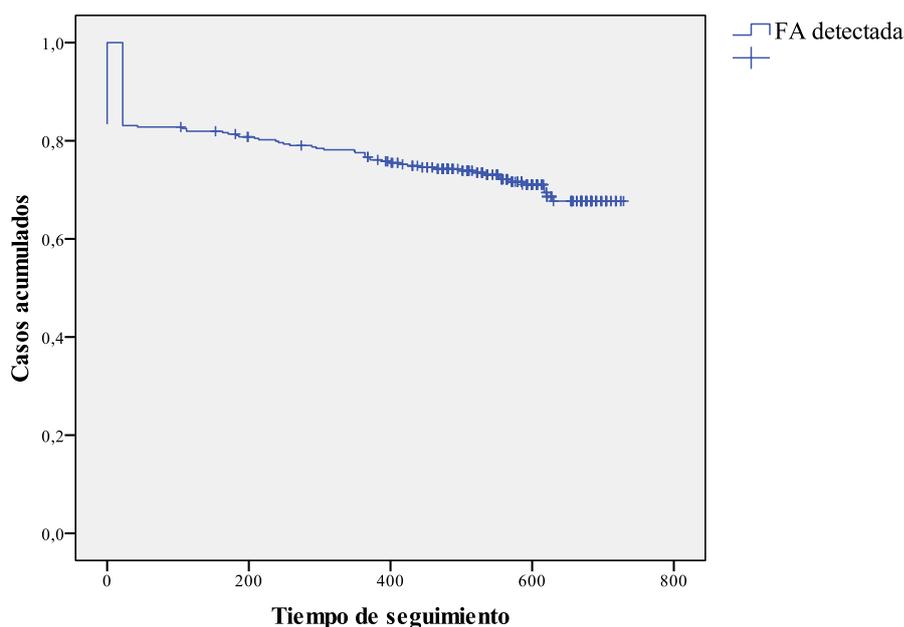


Figura nº 15. Curva de Kaplan-Meier de detección de FA durante el seguimiento. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

En cuanto a la sintomatología de los casos detectados de FA hay que resaltar que la mayoría de ellos eran asintomáticos, es decir, se trataba de FA silentes. El 82% de los casos (n: 82) era FA asintomática, en contra del 18% (n: 18) restante que era FA sintomática.

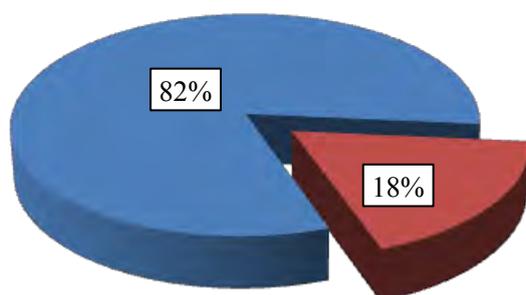


Figura nº 16. Sintomatología de la FA detectada. En azul, FA silente o asintomática; en rojo, FA sintomática.

Los episodios detectados de frecuencia auricular rápida (FAR) durante el seguimiento en los diferentes dispositivos están descritos en la tabla nº 22. En el 49% de la muestra no se detectó ningún tipo de evento durante el seguimiento (n: 171).

Variable	FA detectada	
	Sí (100)	No (78)
Sujetos con episodios de FAR - nº (% de la fila)		
Pocos episodios, cortos	17 (26)	49 (74)
Pocos episodios, largos	27 (84)	5 (16)
Múltiples episodios, cortos	13 (37)	22 (63)
Múltiples episodios, largos	43 (96)	2 (4)

Tabla nº 22. Episodios detectados de frecuencia auricular rápida durante el seguimiento.

Los episodios de FAR caracterizados como “Pocos” son capaces de discriminar a pacientes con FA con una sensibilidad (S) de 0,45, una especificidad (E) de 0,78, un valor predictivo positivo (VPP) de 0,45 y un valor predictivo negativo (VPN) de 0,78. El área bajo la curva (ABC) de la curva ROC de la variable “Pocos” episodios para discriminar a pacientes con FA es de 0,61 ($p=0,001$), es decir, la exactitud del test es baja (ver Figura nº 17).

Los episodios de FAR caracterizados como “Múltiples” son capaces de discriminar a pacientes con FA con una S de 0,56, una E de 0,90, un VPP de 0,70 y un VPN de 0,84. El ABC de la curva ROC de la variable “Múltiples” episodios para discriminar a pacientes con FA es de 0,73 ($p=0,0001$), es decir, la exactitud del test es moderada (ver Figura nº 17).

Los episodios de FAR caracterizados como “Cortos” son capaces de discriminar a pacientes con FA con una S de 0,30, una E de 0,71, un VPP de 0,30 y un VPN de 0,72. El ABC de la curva ROC de la variable “Cortos” episodios para discriminar a pacientes

con FA es de 0,51 ($p=0,828$), es decir, que el ABC es similar al de la línea diagonal (0,5) y por tanto la exactitud de este test es nula (ver Figura nº 17).

Los episodios de FAR caracterizados como “Largos” son capaces de discriminar a pacientes con FA con una S de 0,70, una E de 0,97, un VPP de 0,91 y un VPN de 0,89. El ABC de la curva ROC de la variable “Largos” episodios para discriminar a pacientes con FA es de 0,84 ($p=0,0001$), es decir, la exactitud del test es buena (ver Figura nº 17).

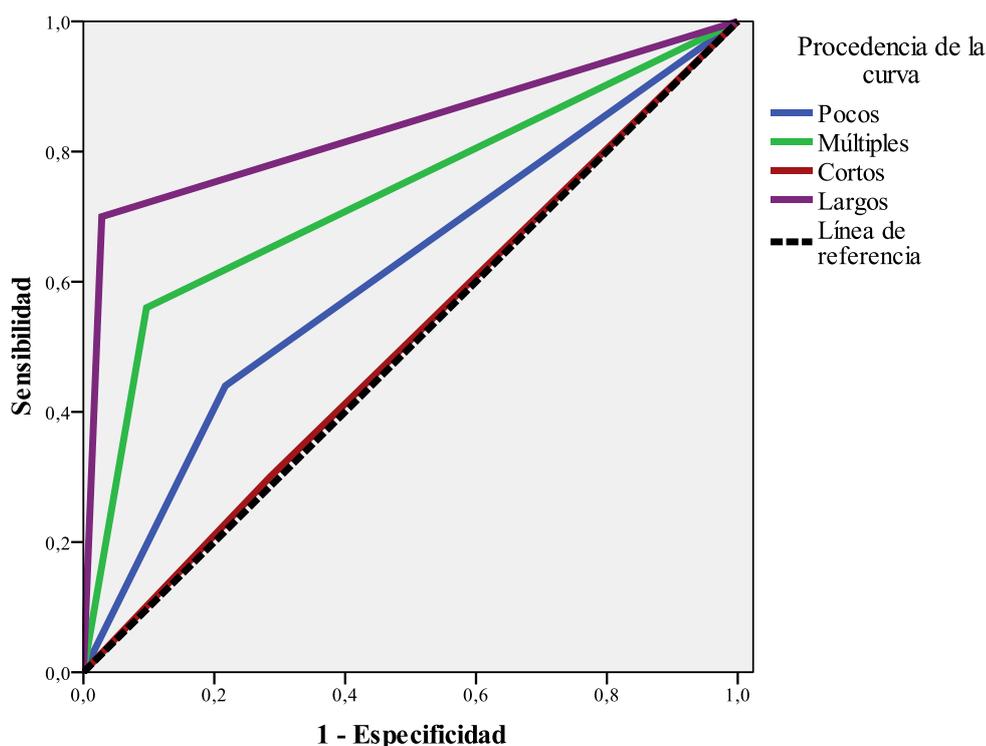
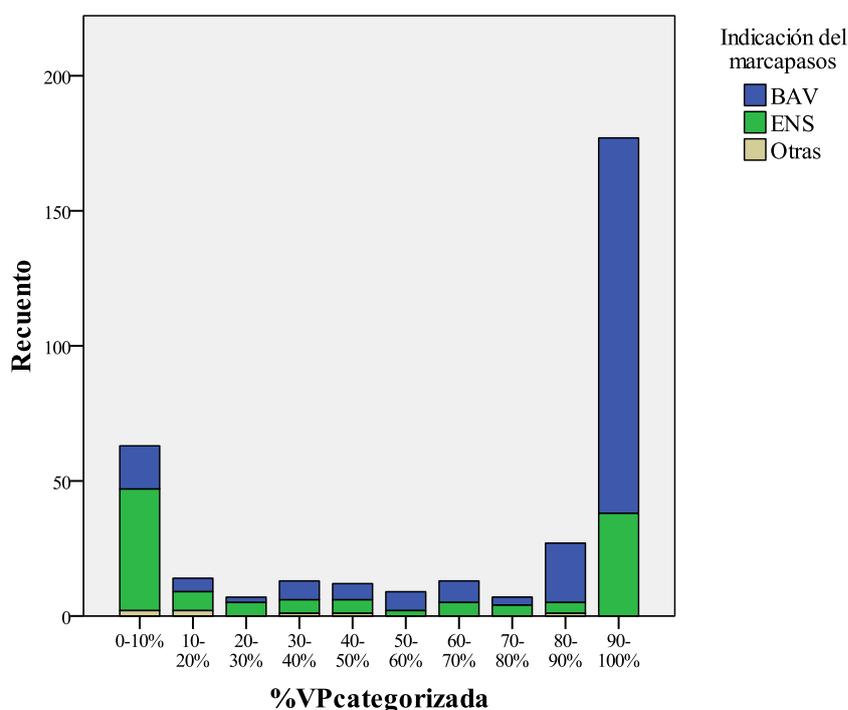


Figura nº 17. Curva ROC de los diferentes tipos de episodios (Pocos, Múltiples, Cortos y Largos) para la detección de FA.

El porcentaje de estimulación ventricular (en inglés *ventricular pacing*, VP) también fue recogido de los diferentes dispositivos de los sujetos de la muestra. La media de porcentaje de VP en la muestra global fue de $67,25 \pm 39,14\%$, siendo la mediana [percentil 25, percentil 75] de 92% [31%, 99%]. En la figura nº 18 se muestra la distribución en números absolutos del porcentaje de VP, definido en 10 categorías.

Además se muestra en cada una de ellas los sujetos correspondientes a las distintas indicaciones de implante. Se observa como la mayoría de los sujetos (52%) de la muestra tenían un porcentaje de VP entre 90-100%, teniendo la mayoría de este grupo BAV como indicación de implante (n: 139). El segundo grupo en frecuencia es el de 0-10% de VP (18%), y en éste es la ENS como indicación de implante la predominante entre los sujetos (n: 45).



Indicación	% VP categorías									
	0-10%	10-20%	20-30%	30-40%	40-50%	50-60%	60-70%	70-80%	80-90%	90-100%
BAV	16	5	2	7	6	7	8	3	22	139
ENS	45	7	5	5	5	2	5	4	4	38
Otras	2	2	0	1	1	0	0	0	1	0
Total n- (%)	63 (18%)	14 (4%)	7 (2%)	13 (4%)	12 (3%)	9 (3%)	13 (4%)	7 (2%)	27 (8%)	177 (52%)

Figura nº 18. Distribución del porcentaje de estimulación ventricular categorizado en la muestra, así como la indicación de implante de marcapasos incluida en cada grupo.

Existen diferencias en el porcentaje VP entre diferentes variables que caracterizan a los sujetos de la muestra, lo cual se expone en la tabla nº 23. Existe un mayor porcentaje

de estimulación ventricular en los pacientes de edad avanzada, hombres, con insuficiencia cardiaca, así como en aquellos cuya indicación de marcapasos es BAV. No existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje VP medio entre sujetos con cardiopatía y aquellos que no tienen, ni entre los que tienen el electrodo ventricular implantado en ápex y en TSVD.

Variable	%VP media	p
Edad		
Menor de 75 años	59,8±41,2	
Igual o mayor de 75 años	74,2±36,1	0,006
Sexo		
Mujer	59,4±41,1	
Hombre	73,4±36,1	0,004
Insuficiencia cardiaca o DSVI <40%		
No	65,7±39,6	
Sí	83,8±29,7	0,014
Indicación de implante		
ENS + Otras	44,9±41,7	
BAV	80,4±30,8	0,0001
Cardiopatía (en general)		
No	62,2±41,9	
Sí	69,1±38,2	0,329
Cardiopatía isquémica		
No	66,9±38,7	
Sí	68,6±37,8	0,441
Implante de electrodo ventricular		
TSVD	61,8±39,9	
Ápex VD	71,2±38,2	0,100

Tabla nº 23. Diferencias en porcentaje de estimulación ventricular (VP) según diferentes características basales de la muestra.

No existían diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje VP medio entre los sujetos de la muestra con detección de FA o no (68% vs 67%, $p= 0,845$), tal y como se expone en la tabla nº 24. En la muestra global no existían diferencias, pero sí que las había en algún subgrupo de sujetos. Es el caso del subgrupo de Cardiopatía Isquémica: se observaron diferencias entre el porcentaje de VP medio de los sujetos en

los que se detectó FA y los que no, siendo mayor en aquellos con FA (82,6% vs 63,2%, $p= 0,050$). No hubo ningún otro subgrupo de sujetos con diferencias estadísticamente significativas, aunque en la mayoría de ellas (salvo la edad avanzada y la cardiopatía hipertensiva) existe mayor porcentaje de estimulación ventricular en los casos de detección de FA que en los que no.

Variable	%VP media		p
	FA detectada	No FA	
Muestra Global (n= 349)	68,3±39,5	66,9±39,1	0,845
Edad avanzada (n= 181)	72,3±36,4	75,4±35,1	0,171
HTA (n= 277)	70,5±39,3	68,9±37,9	0,895
Insuficiencia cardiaca o DSVI <40% (n = 31)	97,2±33,3	77,9±34,3	0,445
Indicación de implante – BAV (n = 218)	87,8±25,7	78,3±32,4	0,256
Electrodo ventricular- Apex VD (n= 205)	72,8±37,5	70,5±38,5	0,814
Cardiopatía (en general) (n = 254)	70,4±39,5	69,3±38,3	0,807
Cardiopatía isquémica (n = 70)	82,6±33,2	63,2±39,4	0,050
Cardiopatía hipertensiva (n= 138)	66,2±39,5	68,8±37,8	0,678

Tabla nº 24. Diferencias en porcentaje de estimulación ventricular (VP) en sujetos con detección o no de FA, en la muestra global y en algunos subgrupos.

Se realizó un análisis en profundidad de esta variable (el porcentaje de estimulación ventricular medio) en los subgrupos de sujetos analizados previamente. Se analizó, dentro de cada subgrupo, el porcentaje de VP medio correspondiente a un nivel de significación por debajo de 0,05 para la detección de FA. Teniendo en cuenta como punto de inflexión una cifra de porcentaje de VP (por ejemplo 70% de VP), se realizaron 2 agrupaciones, y se compararon, observando si existían diferencias estadísticamente significativas para la detección de FA. Los resultados de este análisis se encuentran en la tabla nº 25.

Variable	p
Cardiopatía isquémica	
VP 70% (grupo <70 vs grupo ≥70)	0,069
VP 80% (grupo <80 vs grupo ≥80)	0,036
VP 90% (grupo <90 vs grupo ≥90)	0,033
Indicación de implante – BAV	
VP 70% (grupo <70 vs grupo ≥70)	0,042
VP 80% (grupo <80 vs grupo ≥80)	0,022
VP 90% (grupo <90 vs grupo ≥90)	0,091
Insuficiencia cardíaca o DSVI <40%	
VP 70% (grupo <70 vs grupo ≥70)	0,099
VP 80% (grupo <80 vs grupo ≥80)	0,065
VP 90% (grupo <90 vs grupo ≥90)	0,042

Tabla nº 25. Diferencias entre agrupaciones de VP dentro de cada subgrupo indicado, en cuanto a detección de FA.

Finalmente, se observa cómo, a partir de un 80% de VP en el subgrupo de cardiopatía isquémica, un 70% de VP en el subgrupo de BAV como indicación de implante y un 90% de VP en el subgrupo de insuficiencia cardíaca, se obtienen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la detección de FA.

A modo de ejemplo, en la figura nº 19 se ha utilizado el método de Kaplan-Meier para analizar la detección de FA durante el seguimiento en el subgrupo de BAV como indicación de marcapasos, y la prueba de Log Rank para comparar los grupos de porcentajes de VP mayor o menor a 70%. Como ya se ha dicho previamente, las diferencias fueron significativas (Log Rank, $p= 0,042$). El resto de los subgrupos analizados no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

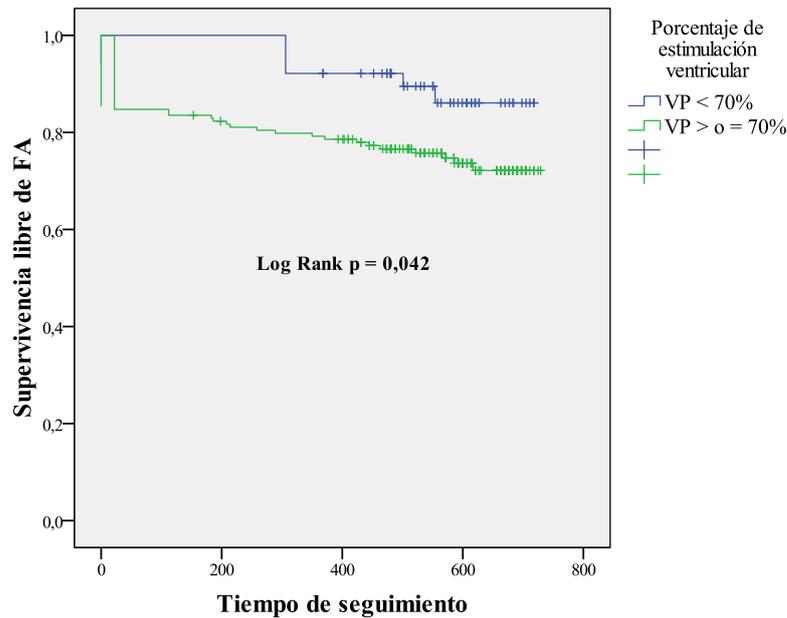


Figura nº 19. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de FA en el subgrupo de sujetos con BAV como indicación de marcapasos, según porcentaje de VP mayor o menor a 70%. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

Una vez estudiadas las variables dependientes de los dispositivos, analizamos las variables clínicas de los sujetos. Se compararon las características clínicas basales de los sujetos a los que se les había detectado FA y a los que no. Los resultados se muestran en la tabla nº 26.

Variable	FA detectada (N=100)	No FA (N=249)	p
Edad - años	76,4±7,8	72,8±10,3	0,004
Edad avanzada – nº (%)	62 (62)	119 (48)	0,012
Sexo Hombre – nº (%)	49 (49)	145 (58)	0,117
Hipertensión arterial - nº (%)	86 (86)	191 (77)	0,052
Insuficiencia cardiaca o DVI <40% - nº (%)	10 (10)	21 (8)	0,216
Diabetes Mellitus - nº (%)	15 (15)	86 (35)	0,0001
ACV, AIT o TEP - nº (%)	12 (12)	18 (7)	0,151
Cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica - nº (%)	26 (26)	70 (28)	0,689
CHA2DS2-VASc teórico	3,7±1,4	3,3±1,6	0,065

Tabla nº 26. Comparación de características clínicas basales entre grupo de FA detectada y no FA.

Se observa como los sujetos con FA detectada son de mayor edad y forman parte la mayoría de ellos del grupo de edad avanzada, siendo las diferencias en ambos casos estadísticamente significativas. No hay diferencias en cuanto a sexo, HTA, IC, antecedentes de ACV, AIT o TEP o CI. Los sujetos con FA detectada son menos diabéticos que los del otro grupo. En la figura nº 20 se ha utilizado el método de Kaplan-Meier para analizar la detección de FA durante el seguimiento y la prueba de Log Rank para comparar los grupos de menores de 75 años y los de edad avanzada. En los menores de 75 años existe una probabilidad de no tener FA al año de seguimiento del 83,3%. En contra, la probabilidad de no tener FA al año de seguimiento en el grupo de edad avanzada es del 69,4%. En este caso también se ponen de manifiesto las diferencias estadísticamente significativas existentes entre ambos grupos de edad mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank, $p = 0,012$).

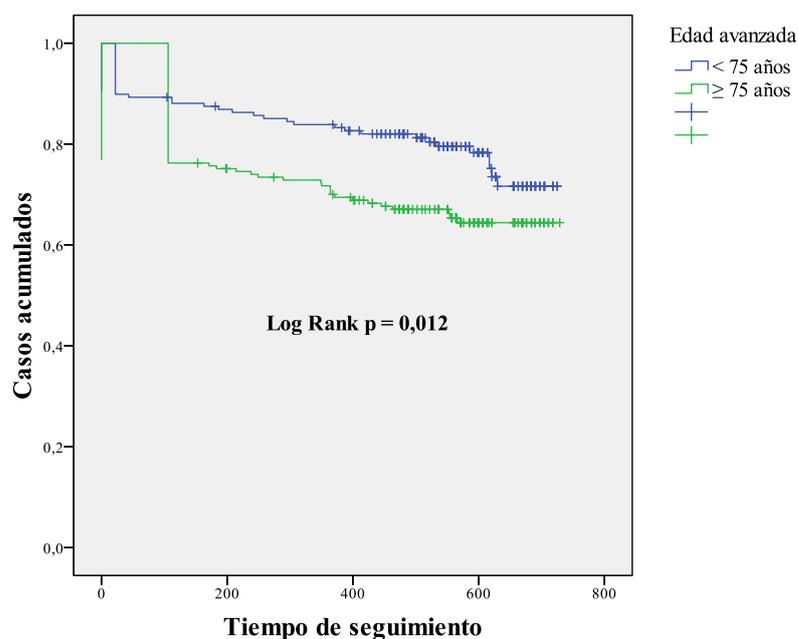


Figura nº 20. Curva de Kaplan-Meier de detección de FA durante el seguimiento, distinguiéndose los grupos de edad menor y mayor de 75 años (edad avanzada). El tiempo de seguimiento se muestra en días.

Existe una tendencia a que la hipertensión arterial puede ser más frecuente en el grupo de FA detectada, pero las diferencias no llegan a ser significativas. Se observa igualmente que existen más diabéticos en el grupo sin FA comparado con el grupo con FA detectada, siendo las diferencias estadísticamente significativas (véase tabla nº 26).

Variable	FA detectada (N=100)	No FA (N=249)	p
Función renal alterada - nº (%)	19 (19)	44 (18)	0,770
Función hepática alterada - nº (%)	2 (2)	4 (2)	0,798
Sangrados previos o predisposición - nº (%)	15 (15)	28 (11)	0,335
Toma de AINES o gastrolesivos- nº (%)	51 (51)	151 (60)	0,099
Ingesta abusiva de alcohol- nº (%)	1 (1)	8 (3)	0,238
HAS-BLED teórico ≥ 3 - nº (%)	55 (55)	141 (57)	0,782

Tabla nº 27. Comparación de características clínicas basales entre grupo de FA detectada y no FA (continuación).

Con respecto a las características clínicas que componen el riesgo hemorrágico, que se muestran en la tabla nº 27, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Variable	FA detectada (N=100)	No FA (N=249)	p
Cardiopatía (en general) - nº (%)	77 (77)	177 (71)	0,262
Hipertensiva - nº (%)	43 (43)	95 (45)	0,402
Isquémica - nº (%)	20 (20)	50 (20)	0,986
Valvulopatía - nº (%)	4 (4)	20 (8)	0,178
Miocardiopatía (hipertrofica, dilatada, restrictiva) - nº (%)	9 (9)	10 (4)	0,064
Hipertrofia VI al menos moderada - nº (%)	35 (35)	79 (32)	0,572
Tamaño de aurícula izquierda - mm	41,6 \pm 5,5	38,2 \pm 4,8	0,0001

Tabla nº 28. Diferencias de los tipos de cardiopatía entre sujetos con FA detectada y no FA. También se incluye la hipertrofia de VI al menos moderada y el tamaño de aurícula izquierda.

Los pacientes con FA detectada tienen, la mayoría de ellos, algún tipo de cardiopatía (77%), tal y como se muestra en la tabla nº 28.

Al comparar con el grupo al que no se detectó FA, no se observan diferencias significativas en cuanto a ser portador de cardiopatía. Tampoco hubo diferencias en la hipertrofia de VI al menos moderada. Lo que sí mostró diferencias estadísticamente significativas fue el tamaño auricular izquierdo: los pacientes con FA detectada tienen un mayor diámetro de AI que los que no tienen FA (42 mm vs 38 mm, con $p=0,0001$).

Variable	FA detectada (N=100)	No FA (N=249)	<i>p</i>
Indicación-BAV- nº (%)	49 (49)	169 (68)	0,001
Indicación-ENS - nº (%)	51 (51)	73 (29)	0,0001
Indicación-Otras - nº (%)	0 (0)	7 (3)	0,090
Implante de electrodo ventricular en Ápex de VD - nº (%)	61 (61)	144 (58)	0,587
Episodios previos de FA paroxística - nº (%)	51 (51)	27 (11)	0,0001

Tabla nº 29. Diferencias entre sujetos con FA detectada y no FA en la indicación de implante de marcapasos, la localización del electrodo ventricular y el antecedente de FA paroxística previa.

En aquellos sujetos con FA detectada se observó que tenían la ENS como indicación de implante de marcapasos en un mayor porcentaje que los sujetos a los que no se había detectado, siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas (véase tabla nº 29). El BAV era más frecuente en los pacientes sin FA detectada, siendo las diferencias igualmente significativas.

En la figura nº 21 se ha empleado el método de Kaplan-Meier para analizar la detección de FA durante el seguimiento y la prueba de Log Rank para comparar los diferentes grupos de indicación de marcapasos: BAV, ENS y Otras. En el BAV como indicación de marcapasos existe una probabilidad de estar libre de FA al año de seguimiento del 81,6%. En contra, la probabilidad de estar libre de FA al año de seguimiento en el grupo de ENS es del 65,2%. En el grupo Otros no hubo eventos durante el seguimiento. De nuevo se establecen las diferencias estadísticamente

significativas existentes entre los diferentes grupos de indicación de marcapasos mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank $p = 0,0001$).

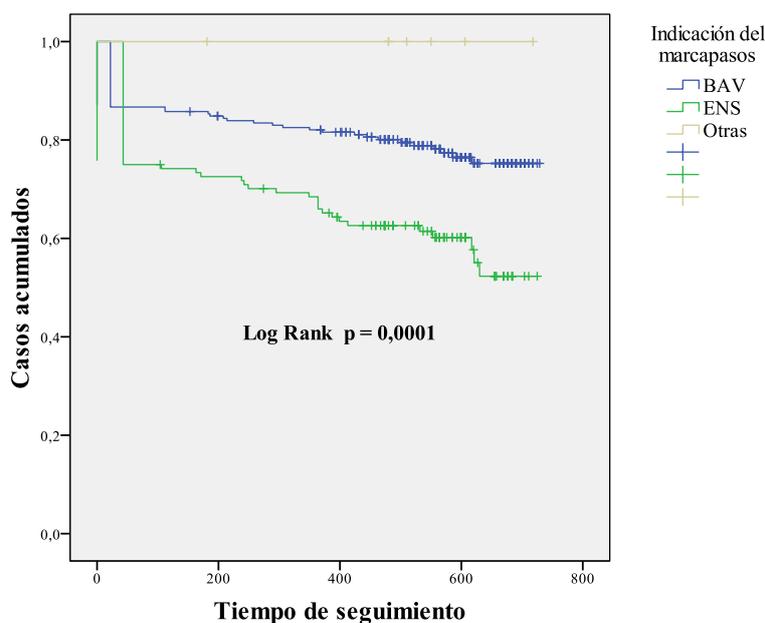


Figura nº 21. Curva de Kaplan-Meier de detección de FA durante el seguimiento, según indicación de implante de marcapasos. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

En cuanto a la localización del electrodo ventricular, no hubo diferencias entre los grupos. Los episodios previos de FA paroxística eran más frecuentes en el grupo de FA detectada en comparación con el grupo de no FA, siendo las diferencias estadísticamente significativas (véase tabla nº 29).

A continuación, se realizó un análisis multivariable con el modelo de riesgos proporcionales o regresión de Cox para evaluar las variables asociadas a la detección de FA durante el seguimiento. Se analizaron las siguientes: edad, sexo, HTA, IC o DVI <40%, ACV/AIT o TEP previos, cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica, ingesta abusiva de alcohol, HVI al menos moderada, tamaño de AI, CHA2DS2-VASc, ENS como indicación de implante de marcapasos, porcentaje de estimulación ventricular medio (VP%), cardiopatía (en general) y episodios de FA paroxística previa. La

predicción obtenida del modelo fue estadísticamente significativa (Chi cuadrado = 103,96, $p = 0,0001$). Las variables que resultaron ser estadísticamente significativas, y por lo tanto, predictores independientes para la detección de FA durante el seguimiento fueron: la edad, el sexo, ACV/AIT/TEP previo, antecedente de FA paroxística previa, el tamaño de la AI y el porcentaje medio de VP. La ENS como indicación de implante y la HTA perdieron su significación estadística cuando se ajustó el modelo mediante el factor FA paroxística previa.

Variable	HR (IC 95%)	<i>p</i>
Edad	1,04 (1,01-1,08)	0,023
Sexo (Mujer)	2,32 (1,24-4,35)	0,008
HTA	2,15 (0,93-5,01)	0,075
ACV, AIT o TEP	6,38 (2,12-19,3)	0,001
Indicación-ENS	1,62 (0,98-2,68)	0,058
Episodios previos de FA paroxística	3,54 (2,18-5,74)	0,0001
Tamaño de aurícula izquierda	1,08 (1,03-1,13)	0,001
%VP media	1,01 (1,007-1,013)	0,040

Tabla nº 30. Predictores independientes para la detección de FA, obtenidos tras análisis multivariable. OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza.

La edad es una variable predictora independiente para la detección de FA, con un HR de 1,04, es decir, que por cada año de edad aumentan un 4% las posibilidades de padecer FA durante el seguimiento. E igualmente sucede con el tamaño de la aurícula izquierda: tiene un HR de 1,08, o lo que es lo mismo, ese es el riesgo (un 8% más de posibilidades) de tener FA durante el seguimiento con respecto a otro sujeto con un tamaño de aurícula izquierda 1 mm menor.

El sexo mujer, en nuestro estudio, es un predictor independiente de detección de FA durante el seguimiento. Una mujer tiene 2,3 veces más riesgo de tener FA que un hombre. En realidad, las mujeres tienen más FA que los hombres, en números absolutos

(51 vs 49) y porcentaje (33% vs 25%), además de ser ligeramente más ancianas y tener más ENS como indicación de implante de marcapasos, lo cual puede influir.

Si el sujeto tiene antecedentes de ACV, AIT o TEP, el riesgo de padecer FA durante el seguimiento aumenta hasta 6,4 veces, lo cual es muy llamativo.

El hecho de que un sujeto tenga antecedentes de FA paroxística previa, aumenta el riesgo de tener FA durante el seguimiento unas 3,5 veces. La ENS como indicación de implante de marcapasos tuvo también significación estadística para la detección de FA, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, perdiéndola en este último una vez se ajustó el modelo con la variable FA paroxística previa.

En cuanto al porcentaje de estimulación ventricular se ha observado que también se trata de un predictor independiente para detección de FA durante el seguimiento, con un HR 1,01, IC 95% [1,007-1,013], $p = 0,040$.

5.3 EVENTOS CLÍNICOS MAYORES DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Además de la detección de FA durante el seguimiento, se recogieron datos sobre eventos clínicos mayores que pudieran tener algún tipo de influencia con la presencia de FA en los sujetos a estudio.

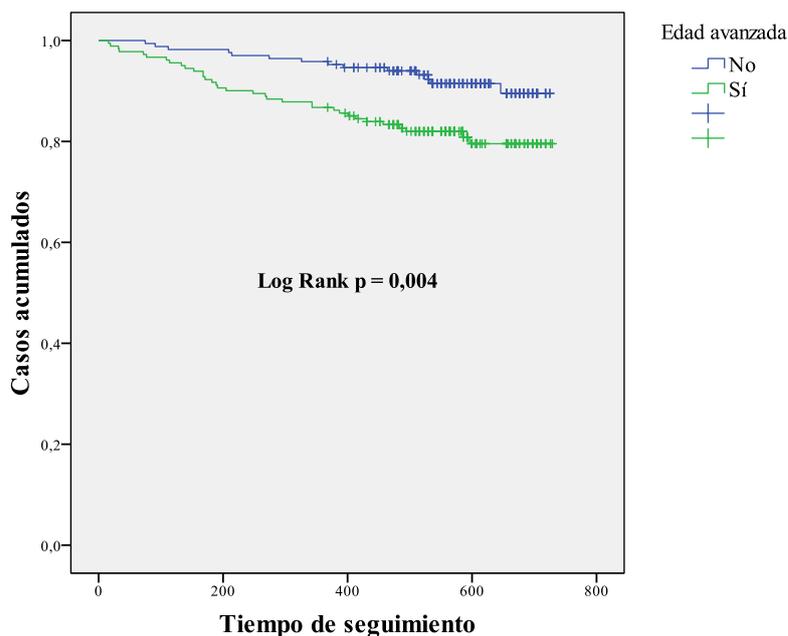


Figura nº 22. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos clínicos mayores de manera global durante el seguimiento, según grupos de edad. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

Los eventos clínicos mayores estudiados fueron el ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca descompensada, la aparición de ACV/AIT, la presencia de síndrome coronario agudo (SCA), la aparición de embolismo periférico (EP) y la muerte por cualquier causa del sujeto.

En general, la suma total de eventos clínicos mayores que se sucedieron durante el seguimiento fue de 68. En la figura nº 22 se ha utilizado el método de Kaplan-Meier para analizar la aparición de eventos clínicos mayores de manera global durante el seguimiento y la prueba de Log Rank para comparar los grupos de menores de 75 años y los de edad avanzada. En los menores de 75 años existe una probabilidad de estar libre de eventos clínicos mayores al año de seguimiento es del 95,2%. En contra, la probabilidad de estar libre de eventos clínicos mayores al año de seguimiento en el grupo de edad avanzada es del 86,2%. En definitiva, los sujetos de edad avanzada tienen mayor número de eventos clínicos mayores durante el seguimiento que los sujetos que

no alcanzan esa edad, siendo las diferencias estadísticamente significativas mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank, $p = 0,004$).

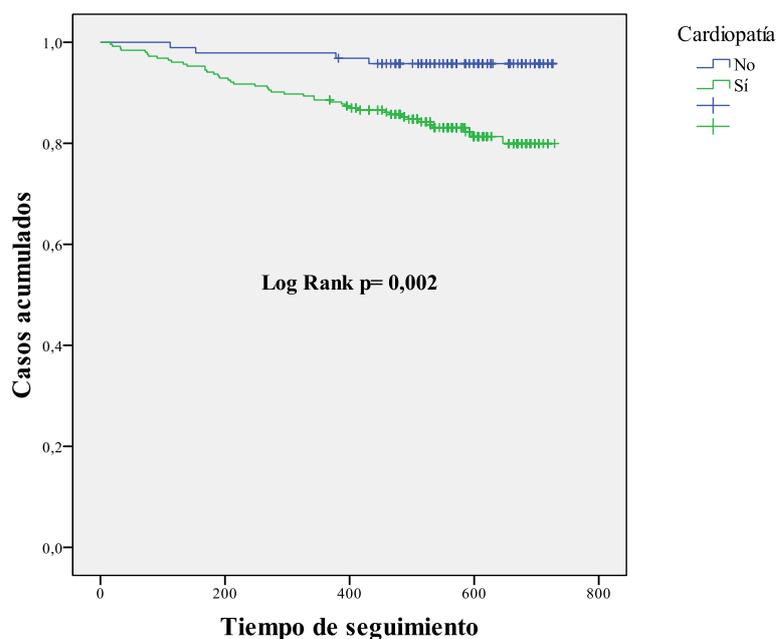


Figura nº 23. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos clínicos mayores de manera global durante el seguimiento, dependiendo de si es portador de cardiopatía o no. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

Se comparó la aparición de eventos clínicos mayores de manera global entre los grupos de sujetos con cardiopatía y los que no tenían cardiopatía. En la figura nº 23 se ha empleado el método de Kaplan-Meier para analizar la aparición de eventos clínicos mayores de manera global durante el seguimiento y la prueba de Log Rank para comparar los grupos con cardiopatía y aquellos sin cardiopatía. En el grupo sin cardiopatía existe una probabilidad de estar libre de eventos clínicos mayores al año de seguimiento es del 96,8%. En cambio, la probabilidad de estar libre de eventos clínicos mayores al año de seguimiento en el grupo con cardiopatía es del 88,2%. Es decir, que los sujetos de nuestra muestra con alguna cardiopatía tienen mayor número de eventos clínicos mayores que los que están libres de enfermedad cardiaca estructural, siendo las

diferencias estadísticamente significativas mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank, $p = 0,002$).

Desde el punto de vista de aparición de eventos clínicos mayores de manera global, no existieron diferencias mediante el método de Kaplan-Meier en las siguientes variables: sexo (Log Rank, $p = 0,525$), HTA (Log Rank, $p = 0,467$), DM (Log Rank, $p = 0,149$), función renal alterada (Log Rank, $p = 0,623$), CHA2DS2-VASc (Log Rank, $p = 0,138$), HAS-BLED (Log Rank, $p = 0,107$), indicación de implante de marcapasos (Log Rank, $p = 0,425$), lugar de implante de electrodo ventricular (Log Rank, $p = 0,254$) y FA detectada (Log Rank, $p = 0,132$).

Se realizó a continuación un análisis multivariable con el modelo de riesgos proporcionales o regresión de Cox para evaluar las variables asociadas a la aparición de eventos clínicos durante el seguimiento. Se analizaron las siguientes: edad, sexo, HTA, DM, función renal alterada, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, lugar de implante del electrodo ventricular, indicación de implante de marcapasos, cardiopatía (en general) y FA detectada. La predicción obtenida del modelo fue estadísticamente significativa (Chi cuadrado = 31,09, $p = 0,002$). Las variables que resultaron ser estadísticamente significativas, y por lo tanto, predictores independientes para la aparición de eventos clínicos mayores durante el seguimiento fueron la edad y la presencia de cardiopatía (véase tabla nº 31).

Variable	HR (IC 95%)	<i>p</i>
Edad	1,06 (1,02-1,11)	0,006
Cardiopatía (en general)	4,67 (1,60-13,6)	0,005

Tabla nº 31. Predictores independientes para la aparición de eventos clínicos durante el seguimiento, obtenidos tras análisis multivariable. HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

La edad es predictor independiente para la aparición de eventos clínicos mayores durante el seguimiento, aumentando un 6% el riesgo por cada año de edad. El ser portador de cardiopatía (en general) también predice de manera independiente la aparición de eventos clínicos mayores durante el seguimiento. El riesgo de tener un evento clínico mayor durante el seguimiento es 4,7 veces mayor en un sujeto con cardiopatía que en uno sin ella.

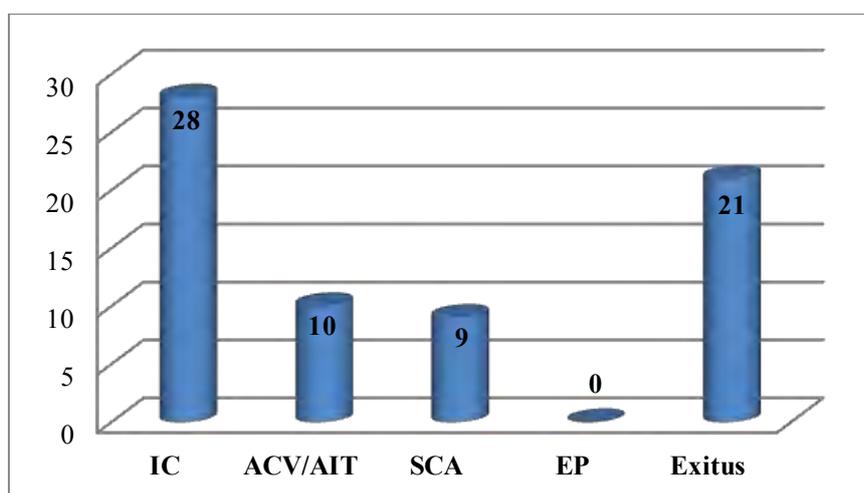


Figura nº 24. Frecuencia de los eventos clínicos mayores durante el seguimiento. IC: insuficiencia cardiaca; ACV/AIT: accidente cerebrovascular/isquémico transitorio; SCA: síndrome coronario agudo; EP: embolismo periférico.

Posteriormente se examinaron los eventos clínicos mayores de manera individual. En números absolutos, el evento clínico mayor que apareció con más frecuencia durante el seguimiento fue la insuficiencia cardiaca descompensada (n: 28), seguido de la muerte por cualquier causa (n: 21). ACV/AIT apareció en 10 ocasiones y el SCA en 9. No hubo ningún caso de embolismo periférico durante el seguimiento (véase figura nº 24).

La insuficiencia cardiaca descompensada como evento clínico mayor fue estudiada más a fondo, utilizándose el método de Kaplan-Meier para analizar la aparición de la misma durante el seguimiento. Se realizó la prueba de Log Rank para estudiar las

diferencias entre las dos opciones de las siguientes variables dicotómicas: sexo, edad avanzada, HTA, DM, función renal alterada, HAS-BLED, lugar de implante del electrodo ventricular, cardiopatía (en general) y FA detectada. Se hizo lo mismo para las variables politómicas CHA2DS2-VASc e indicación de implante de marcapasos. Los sujetos con el electrodo ventricular localizado en ápex tuvieron más episodios de insuficiencia cardiaca descompensada durante el seguimiento que aquellos con el electrodo localizado en TSVD (véase figura nº 25), siendo las diferencias significativas mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank, $p = 0,035$).

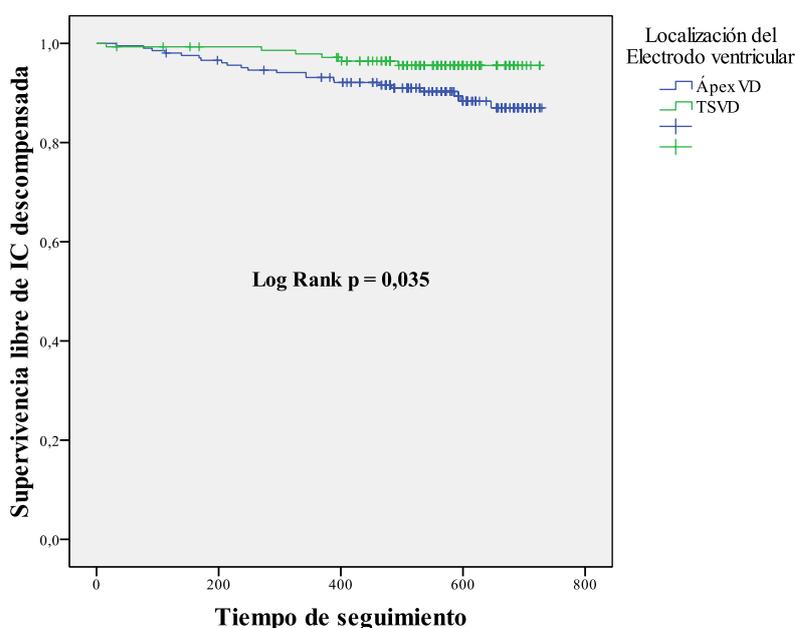


Figura nº 25. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de insuficiencia cardiaca descompensada durante el seguimiento, según localización del electrodo ventricular. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

Los sujetos con algún tipo de cardiopatía en general tuvieron más episodios de insuficiencia cardiaca descompensada durante el seguimiento que aquellos sin cardiopatía (véase figura nº 26), al igual que sucedía con los eventos clínicos mayores de manera global, siendo significativas las diferencias mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank, $p = 0,003$).

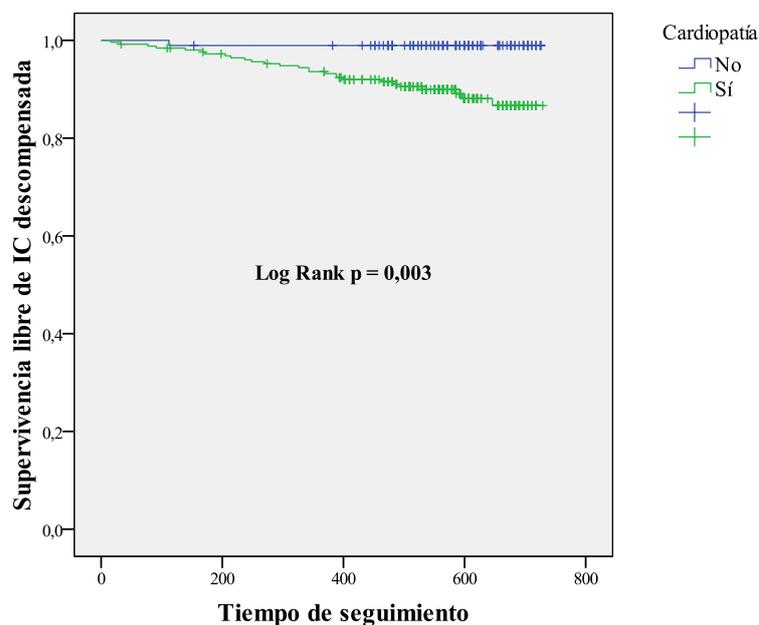


Figura nº 26. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de insuficiencia cardiaca descompensada durante el seguimiento, según el sujeto sea portador de cardiopatía o no. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

Los sujetos que tenían FA detectada tuvieron más episodios de insuficiencia cardiaca descompensada durante el seguimiento que aquellos que no tenían FA (véase figura nº 27), siendo las diferencias significativas mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank, $p = 0,027$). El resto de variables estudiadas no tuvieron significación estadística.

Tras obtener la significación estadística en el análisis univariable, se quiso evaluar la FA detectada ajustado a otras variables (edad, sexo, DM, HTA, lugar de implante de electrodo ventricular, cardiopatía (en general), función renal alterada, HAS-BLED y CHA2DS2-VASc) en un análisis multivariable para observar si lograba comportarse como predictor independiente de insuficiencia cardiaca descompensada. Los resultados se muestran en la tabla nº 32. Finalmente, tanto la FA detectada como el ser portador de cardiopatía eran predictores independientes para la aparición de IC descompensada. La FA aumenta 2,16 veces el riesgo de tener IC descompensada durante el seguimiento. El

tener algún tipo de cardiopatía aumenta 10 veces el tener este evento clínico mayor en el seguimiento.

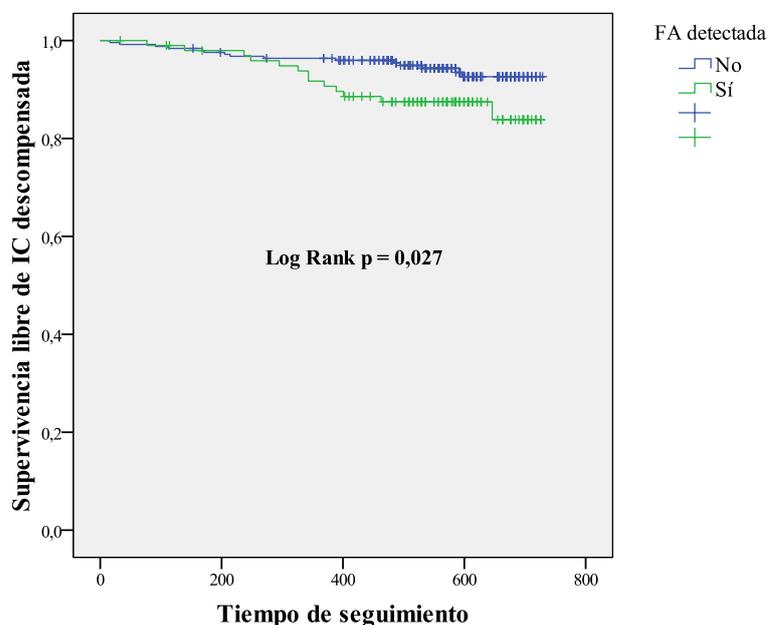


Figura nº 27. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de insuficiencia cardiaca descompensada durante el seguimiento, según el sujeto tenga FA detectada o no. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

A continuación, se analizó el siguiente evento clínico mayor, el síndrome coronario agudo (SCA), utilizándose igualmente el método de Kaplan-Meier para analizar la aparición del mismo durante el seguimiento. Se realizó la prueba de Log Rank para estudiar las diferencias entre las dos opciones de las siguientes variables dicotómicas: sexo, edad avanzada, HTA, DM, función renal alterada, HAS-BLED, lugar de implante del electrodo ventricular, cardiopatía (en general) y FA detectada. En este caso se añadió la variable IC o DSVI < 40%. Se hizo lo mismo para las variables politómicas CHA2DS2-VASc e indicación de implante de marcapasos.

Variable	HR (IC 95%)	p
FA detectada	2,16 (1,03-4,56)	0,041
Cardiopatía (en general)	10,7 (1,46-79,2)	0,020

Tabla nº 32. Predictores independientes para la aparición de insuficiencia cardiaca descompensada durante el seguimiento, obtenidos tras análisis multivariable. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

El síndrome coronario agudo como evento clínico mayor, aunque apareció en pocas ocasiones durante el seguimiento, estaba relacionado con numerosas variables de las estudiadas. Se observó que los diabéticos tenían más episodios de SCA durante el seguimiento que los no diabéticos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank $p = 0,010$). Esta íntima relación entre la diabetes mellitus y los eventos coronarios agudos se ha analizado ampliamente en estudios previos, pero en esta ocasión se muestra que en los sujetos portadores de marcapasos bicamerales sucede exactamente lo mismo que en la población general (véase figura nº 28).

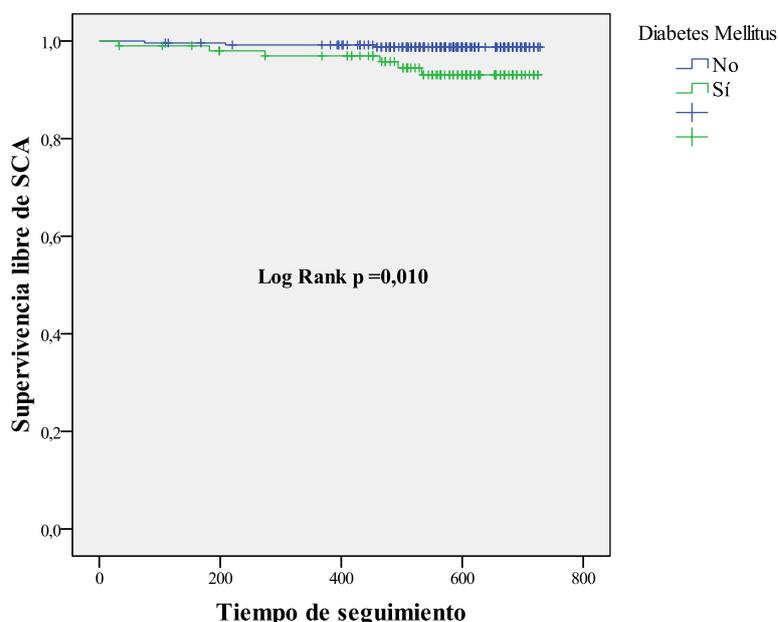


Figura nº 28. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de síndrome coronario agudo durante el seguimiento, según el sujeto sea diabético o no. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

En cuanto a la indicación de implante de marcapasos, se observó que en el grupo de ENS había más episodios de SCA durante el seguimiento que en los otros dos grupos (BAV y Otros), siendo las diferencias estadísticamente significativas mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank $p = 0,027$).

Los sujetos con algún tipo de cardiopatía (en general) frente a aquellos que no tenían no lograron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de SCA, habiéndose analizado mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank $p = 0,059$). En cambio, sí que se observó que el subgrupo de sujetos con cardiopatía isquémica había tenido más episodios de SCA durante el seguimiento que el resto de sujetos, con diferencias estadísticamente significativas mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank $p = 0,0001$).

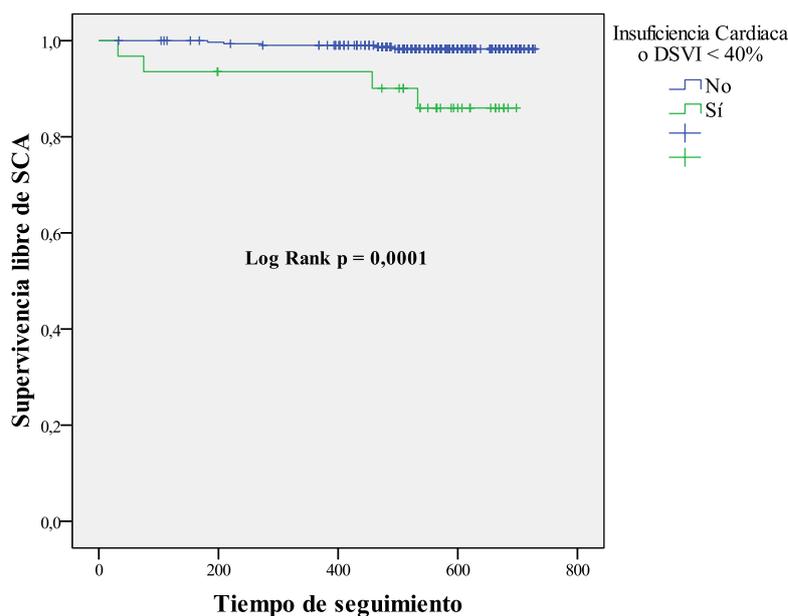


Figura nº 29. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de síndrome coronario agudo durante el seguimiento, según el sujeto tenga IC (o DSVI <40%) o no. DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

En cuanto a los sujetos con IC o DSVI < 40%, se observó que estos tenían más episodios de SCA durante el seguimiento que los que no tenían (véase figura nº 29),

siendo las diferencias estadísticamente significativas mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank $p = 0,0001$). El resto de variables analizadas no lograron la significación estadística.

A continuación se realizó un análisis multivariable mediante la regresión de Cox para evaluar si los factores que tenían relación con la aparición de SCA durante el seguimiento lograban comportarse como predictores independientes para ello. Las variables que se analizaron fueron (edad, sexo, DM, HTA, IC o DVI<40%, localización del electrodo ventricular, cardiopatía (en general), cardiopatía isquémica, función renal alterada, ENS como indicación de implante, HAS-BLED y CHA2DS2-VASc). La DM, la ENS como indicación de implante y el ser portador de cardiopatía isquémica eran predictores independientes para la aparición de SCA durante el seguimiento (véase tabla nº 33). La DM aumenta casi 5 veces el riesgo de tener SCA durante el seguimiento. La ENS como indicación de implante aumenta 6,5 veces el tener este evento clínico mayor en el seguimiento. Y el ser portador de cardiopatía isquémica aumenta más de 10 veces el riesgo de tener un evento isquémico agudo durante el seguimiento.

Variable	HR (IC 95%)	<i>p</i>
Diabetes mellitus	4,94 (1,22-20,0)	0,025
ENS – indicación de implante de marcapasos	6,56 (1,35-31,9)	0,020
Cardiopatía isquémica	10,6 (2,16-51,5)	0,004

Tabla nº 33. Predictores independientes para la aparición de SCA durante el seguimiento, obtenidos tras análisis multivariable. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

Seguidamente se analizó el evento clínico mayor ACV/AIT durante el seguimiento. También fue éste un evento no muy frecuente durante el tiempo de seguimiento, pero se quería estudiar su asociación, utilizando el método de Kaplan-Meier, con el resto de variables. Se empleó la prueba de Log Rank para estudiar las diferencias entre las dos

opciones de las siguientes variables dicotómicas: sexo, edad avanzada, HTA, DM, IC o DSVI < 40%, ACV/AIT o TEP, función renal alterada, HAS-BLED, lugar de implante del electrodo ventricular, cardiopatía (en general) y FA detectada. Se realizó de igual manera para las variables CHA2DS2-VASc e indicación de implante de marcapasos.

La edad avanzada se relacionó con la aparición de ACV/AIT durante el seguimiento, existiendo diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de menores de 75 años, tras el empleo del método de Kaplan-Meier (Log Rank, $p=0,002$). De hecho, todos los casos de ACV/AIT ($n: 10$) durante el seguimiento ocurrieron en el grupo de edad avanzada (véase figura nº 30).

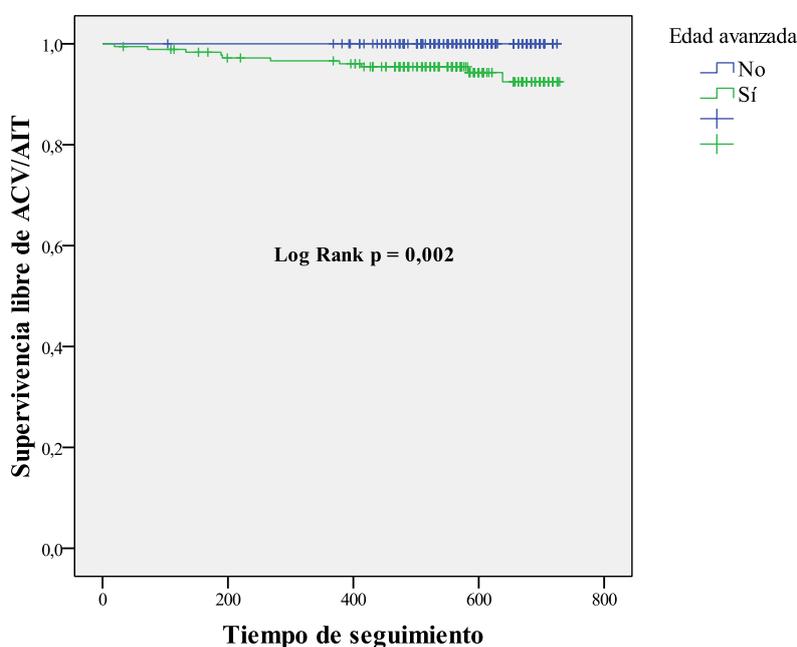


Figura nº 30. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de ACV/AIT durante el seguimiento, según el sujeto tenga edad avanzada o no. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

Los sujetos que tenían IC o DSVI < 40% tuvieron más episodios de ACV/AIT durante el seguimiento que los que no tenían esa condición, siendo las diferencias estadísticamente significativas (véase figura nº 31), utilizando el método de Kaplan-Meier (Log Rank, $p = 0,015$). La variable politémica CHA2DS2-VASc estuvo cerca de

la significación estadística (Log Rank, $p = 0,079$), observándose el mayor número de eventos en la puntuación CHA2DS2-VASc = 5, seguidas de la puntuación 6, 3 y 4. Los sujetos que tenían valores extremos de la escala CHA2DS2-VASc (0, 1, 2, 7 y 8) no tuvieron eventos tipo ACV/AIT.

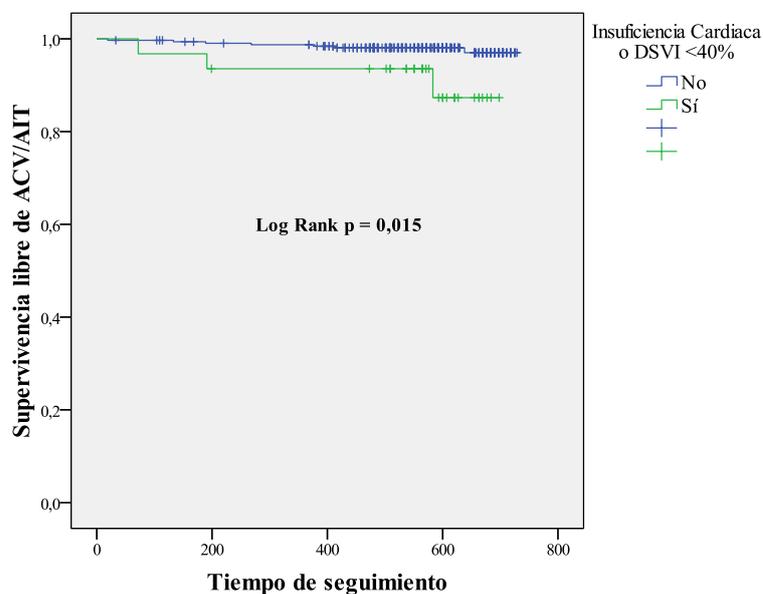


Figura nº 31. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de ACV/AIT durante el seguimiento, según el sujeto tenga IC (o DSVI <40%) o no. DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

No hubo relación entre la FA detectada y la aparición de ACV/AIT durante el seguimiento (Log Rank, $p = 0,401$). Tampoco alcanzó la significación estadística el tener antecedentes de ACV, AIT o TEP (Log Rank, $p = 0,153$). El resto de variables estudiadas tampoco tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

A pesar de que no hubo relación entre la FA detectada y la aparición de ACV/AIT mediante el método de Kaplan-Meier, en la figura nº 32 se muestra la tasa de eventos tromboembólicos que hubo en los sujetos sin FA y con FA detectada, siendo mayor en este último grupo. Se puede observar como conforme va aumentando el riesgo embólico, la tasa de eventos tromboembólicos aumenta en ambos grupos, aunque en mayor medida en el grupo de FA detectada.

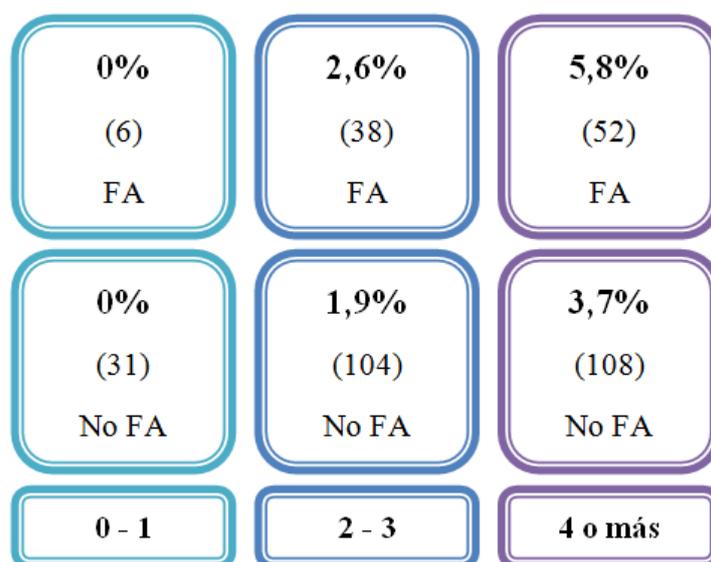


Figura nº 32. Tasa de eventos tromboembólicos (ACV/AIT) según el riesgo embólico mediante la escala CHA2DS2-VASc (0-1, 2-3, 4 o más) y la detección de FA (FA, No FA).

A continuación se realizó un análisis multivariable empleando la regresión de Cox para detectar variables predictoras independientes de ACV/AIT durante el seguimiento. Se analizaron las siguientes: edad, sexo, HTA, DM, ACV/AIT o TEP previo, IC o DVI <40%, función renal alterada, cardiopatía (en general) CHA2DS2-VASc, HAS-BLED y FA detectada. La única que logró ser predictor independiente para la aparición de ACV/AIT durante el seguimiento fue la edad (véase tabla nº 34). El riesgo de ACV/AIT durante el seguimiento aumenta un 21% por cada año de edad. Quedó muy cerca de la significación estadística el antecedente de ACV, AIT o TEP previos.

Variable	HR (IC 95%)	p
Edad	1,21 (1,08-1,35)	0,001
ACV, AIT o TEP previos	4,74 (0,96-23,5)	0,057

Tabla nº 34. Predictores independientes para la aparición de ACV/AIT durante el seguimiento, obtenidos tras análisis multivariable. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

Y ya por último, se estudió la mortalidad en la muestra. Durante el seguimiento medio total (569 ± 112 días), el 6% de la muestra falleció por una causa cualquiera. La tasa de mortalidad anual de nuestra muestra (349 pacientes portadores de marcapasos bicamerales de nuestro ámbito geográfico-hospitalario) fue de casi 39 fallecimientos por cada 1000 pacientes de iguales características por año (3,86%/año).

En cuanto a probabilidades de muerte, se utilizó el método de Kaplan-Meier para describir la mortalidad en los sujetos durante los 1,5 años de seguimiento medio. La probabilidad de estar vivo al año de seguimiento (365 días) era del 96,8%, y la probabilidad de estar vivo a los 569 días (coincidente con el seguimiento medio) era del 94,6%, tal y como se muestra en la figura nº 33.

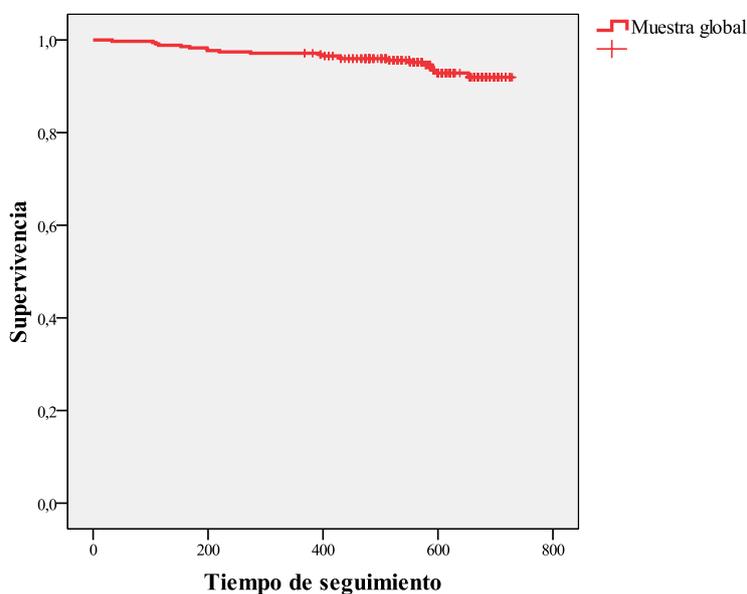


Figura nº 33. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad durante el seguimiento. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

A continuación, se realizó la prueba de Log Rank para estudiar las diferencias en mortalidad entre las dos opciones de las siguientes variables dicotómicas: sexo, edad avanzada, HTA, DM, IC o $DSVI < 40\%$, función renal alterada, HAS-BLED, lugar de

implante del electrodo ventricular, cardiopatía (en general) y FA detectada. Se hizo de igual modo para las variables politómicas CHA2DS2-VASc e indicación de implante.

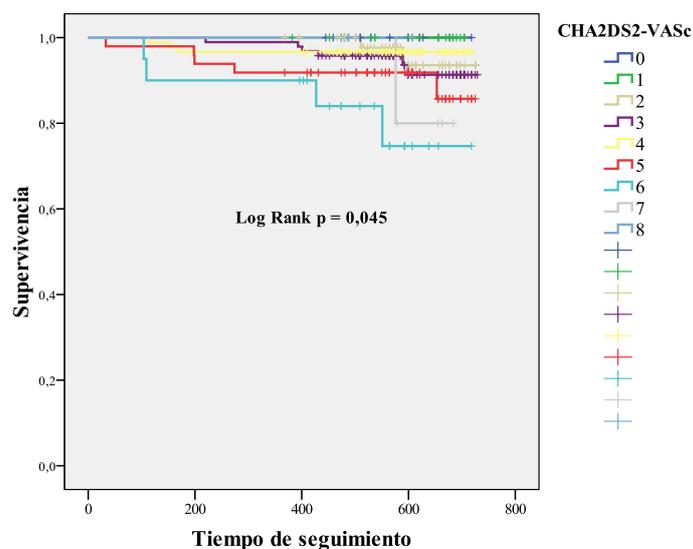


Figura nº 34. Curva de Kaplan Meier de mortalidad, según riesgo embólico teórico con la escala CHA2DS2-VASc. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

Los sujetos que tenían una puntuación muy elevada en la escala CHA2DS2-VASc (5, 6 y 7; exceptuando la puntuación 8), tenían menos probabilidades de sobrevivir durante el seguimiento que los sujetos que tenían el resto de los valores de la escala (véase en la figura nº 34). En los grupos con puntuación 0, 1 y 8 no hubo fallecidos. Las diferencias obtenidas entre los grupos mediante el método de Kaplan-Meier fueron estadísticamente significativas (Log Rank, $p = 0,045$).

Los sujetos que tenían algún tipo de cardiopatía tenían menos probabilidades de sobrevivir que aquellos sin cardiopatía alguna, siendo las diferencias mediante el método de Kaplan-Meier estadísticamente significativas (Log Rank, $p = 0,05$). Las curvas de supervivencia, tal y como se muestra en la figura nº 35, se separan al final del tiempo de seguimiento.

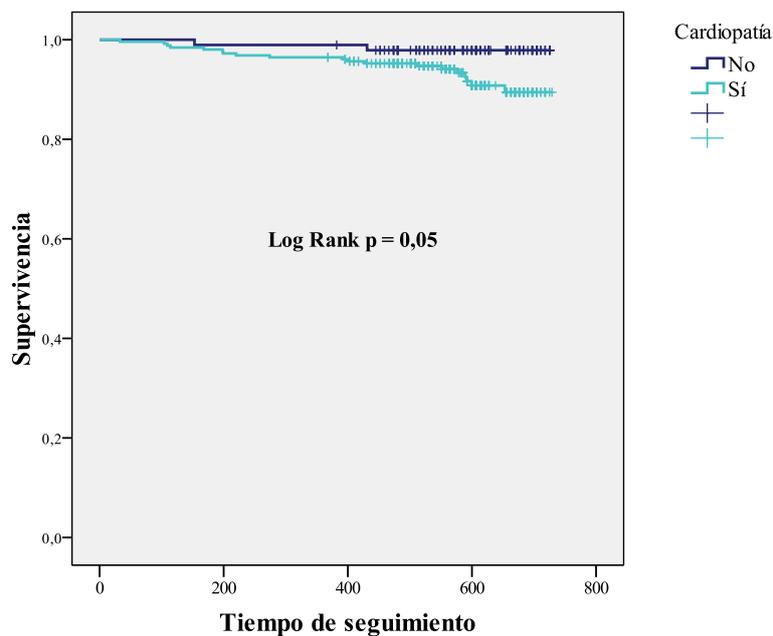


Figura nº 35. Curva de Kaplan Meier de mortalidad, según el sujeto sea portador de cardiopatía o no. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

La IC o DSVI <40% fue una variable que, una vez más, se asociaba a un evento clínico mayor, en este caso, a la mortalidad. Los sujetos que tenían este antecedente tenían menos probabilidades de sobrevivir durante el seguimiento que los que no tenían dicho antecedente (véase figura nº 36).

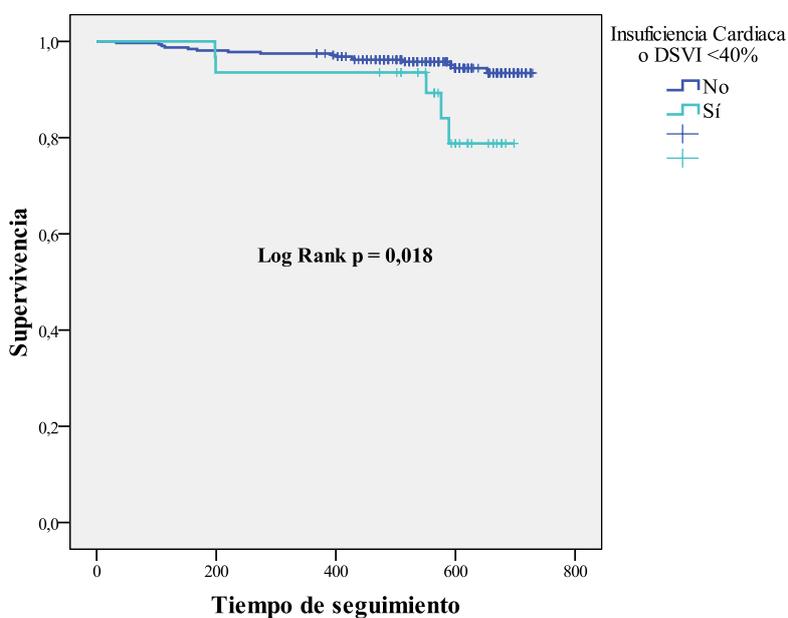


Figura nº 36. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad durante el seguimiento, según el sujeto tenga IC (o DSVI <40%) o no. DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

Tras utilizar el método de Kaplan-Meier se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (Log Rank, $p = 0,018$).

Y por último, se observó que los sujetos con edad avanzada tenían menos probabilidades de sobrevivir durante el seguimiento que los sujetos con edad menor de 75 años (véase figura nº 37). Por supuesto, este hecho es “ley de vida” y por tanto normal que ocurra así. Las diferencias obtenidas mediante el método de Kaplan-Meier fueron estadísticamente significativas (Log Rank $p = 0,022$). El resto de variables estudiadas no tuvieron significación estadística.

En definitiva, aquellos sujetos portadores de marcapasos bicamerales que tenían edad avanzada, algún tipo de cardiopatía, IC o DVI <40% y un riesgo embólico teórico muy alto tenían más posibilidades de morir que aquellos que no tuviesen ninguna de estas condiciones.

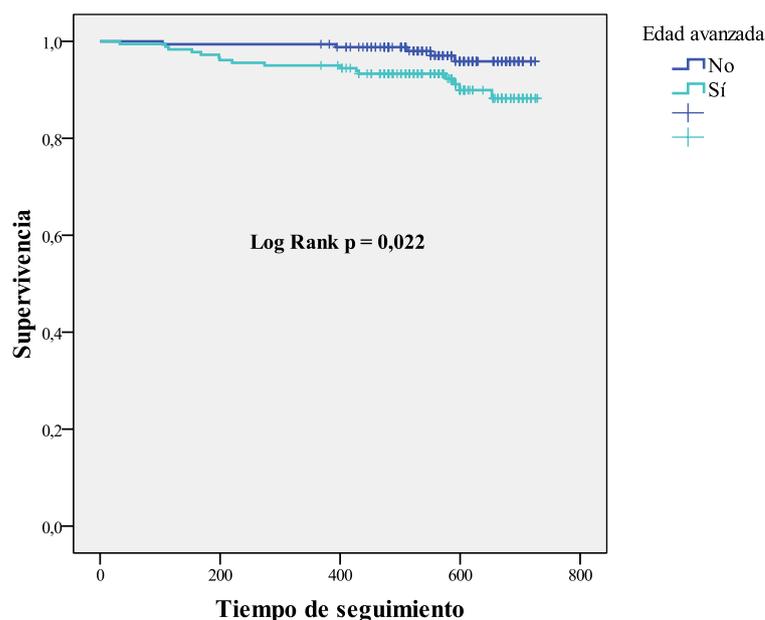


Figura nº 37. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad durante el seguimiento, según el sujeto tenga edad avanzada o no. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

Tras el análisis univariable, se realizó un análisis multivariable mediante el modelo de riesgos proporcionales o regresión de Cox para evaluar las variables asociadas a la mortalidad durante el seguimiento. Se analizaron las siguientes: edad, sexo, HTA, DM, IC o DVI <40%, función renal alterada, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, lugar de implante del electrodo ventricular, indicación de implante de marcapasos, cardiopatía (en general) y FA detectada. La predicción obtenida del modelo fue estadísticamente significativa (Chi cuadrado = 36,77, $p = 0,0001$). La única variable que resultó ser estadísticamente significativa, y por lo tanto, predictor independiente para mortalidad durante el seguimiento fue la edad (véase tabla nº 35). El HR para la edad fue de 1,16, lo que muestra que el riesgo de muerte por cualquier causa durante el seguimiento aumenta un 16% por cada año cumplido.

Variable	HR (IC 95%)	<i>p</i>
Edad	1,16 (1,07-1,26)	0,0001

Tabla nº 35. Predictores independientes para mortalidad durante el seguimiento, obtenidos tras análisis multivariable. HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

No todos los eventos clínicos mayores recayeron cada uno en un sujeto, sino que hubo sujetos que acumularon varios eventos. En total, 48 sujetos fueron los que acumularon todos los eventos clínicos mayores, distribuyéndose tal y como se muestra en la figura nº 38. Hubo 4 sujetos que acumularon 3 eventos (uno de ellos muerte por cualquier causa), 12 sujetos acumularon 2 eventos, y 32 sujetos solo tuvieron un evento durante el seguimiento.

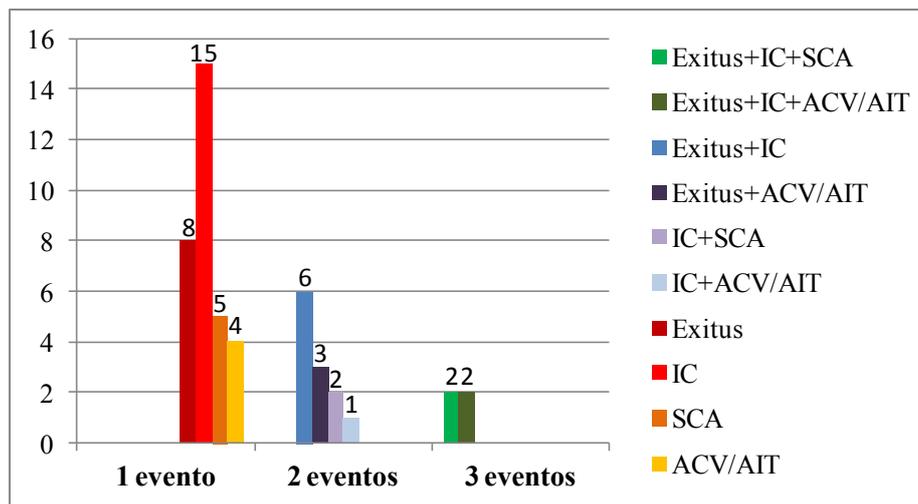


Figura nº 38. Distribución de los eventos clínicos mayores según el número de eventos por sujeto.

También se analizó la posible relación existente entre los distintos eventos clínicos mayores y la detección de FA durante el seguimiento (ver tabla nº 36).

Variable	FA detectada (N=100)	No FA (N=249)	<i>p</i>
Eventos clínicos mayores (global) - nº (%)	18 (18)	30 (12)	0,144
Insuficiencia cardíaca descompensada - nº (%)	13 (13)	15 (6)	0,019
ACV/AIT - nº (%)	4 (4)	6 (2)	0,481
Síndrome coronario agudo - nº (%)	1 (1)	8 (3)	0,455
Exitus - nº (%)	8 (8)	13 (5)	0,324

Tabla nº 36. Diferencias en los eventos clínicos mayores entre los grupos de FA detectada y no FA.

Se estudió cada uno de los eventos clínicos mayores utilizando el método de Kaplan-Meier, analizando su relación con la detección de FA durante el seguimiento. En los sujetos que habían tenido un ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca descompensada existe una probabilidad de no tener FA al año de seguimiento del 59,4%. En contra, la probabilidad de no tener FA al año de seguimiento en el grupo que no había ingresado por IC descompensada es del 77,8% (véase en figura nº 39). Las diferencias fueron estadísticamente significativas mediante el método de Kaplan-Meier

(Log Rank, $p = 0,019$). En el resto de los eventos clínicos mayores no se obtuvo significación estadística.

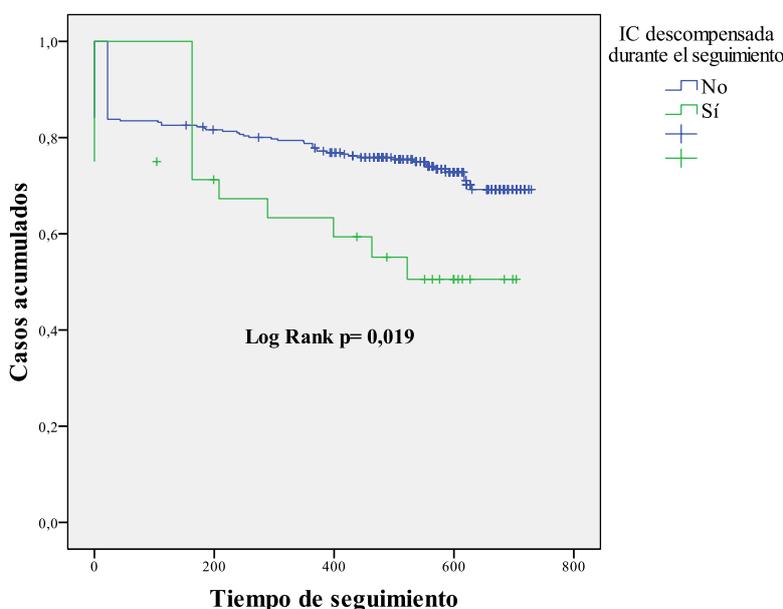


Figura nº 39. Curva de Kaplan-Meier de detección de FA durante el seguimiento, según haya aparecido insuficiencia cardiaca descompensada o no. El tiempo de seguimiento se muestra en días.

5.4 FIBRILACIÓN AURICULAR Y ANTICOAGULACIÓN.

Se recogieron datos sobre el tratamiento antiagregante/anticoagulante que los sujetos tenían de inicio, y se observaron los cambios producidos en el mismo durante el seguimiento según se produjese la detección de FA o no.

El riesgo embólico de los sujetos a los que se detectó FA era elevado, al igual que en la muestra en general. La inmensa mayoría (94%) de los sujetos a los que se detectó FA tenían un $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$. La distribución de los sujetos con FA detectada dentro de la escala de riesgo embólico CHA_2DS_2-VASc se muestra en la figura nº 40.

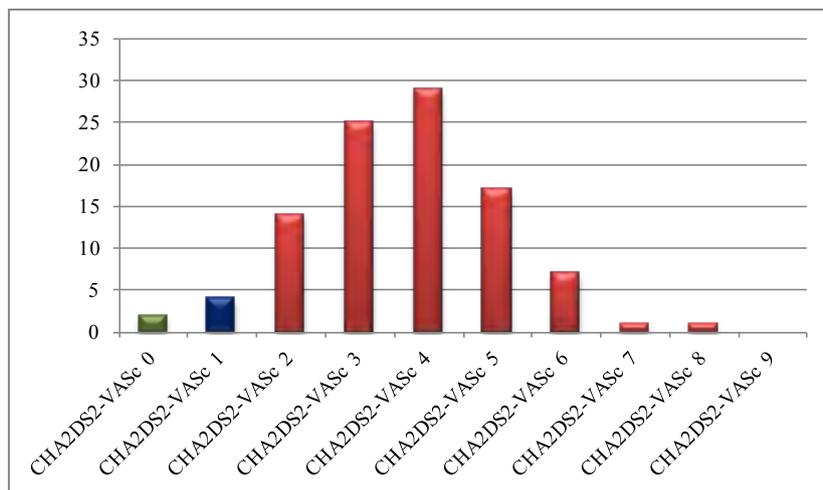


Figura nº 40. Riesgo embólico (CHA2DS2-VASc) de los sujetos con FA detectada.

CHA2DS2-VASc	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nº de casos	2	4	14	25	29	17	7	1	1	0

El riesgo hemorrágico de los sujetos con FA detectada también era elevado. Más de la mitad de ellos (55%) tenía un riesgo hemorrágico HAS-BLED ≥ 3 . El 45% restante tenía un riesgo de sangrado bajo (HAS-BLED entre 0 y 2).

El 55% de los sujetos con FA detectada tienen la combinación de riesgo embólico alto y riesgo hemorrágico alto (es decir, CHA2DS2-VASc igual o mayor a 2 y HAS-BLED igual o mayor a 3). Este dato es similar al obtenido en la muestra global.

CHA2DS2-VASc	Acenocumarol	Dabigatran	Warfarina	Nada
0	2	0	0	0
1	2	0	0	2
≥ 2	27	5	0	62

Tabla nº 37. Tratamiento anticoagulante basal en los pacientes con FA detectada, según riesgo embólico.

Algunos de los sujetos tomaban de base anticoagulación oral por diversos motivos (prótesis valvular mecánica, FA paroxística con indicación para ACO, TVP previa, entre otros). De los 100 sujetos a los que se detectó FA, únicamente 36 tomaban de base algún tipo de anticoagulante oral (véase tabla nº 37).

Durante el seguimiento, a medida que se iban detectando los casos de FA, se iban haciendo o no modificaciones en el tratamiento anticoagulante del sujeto, en base a la indicación de anticoagulación oral según las escalas de riesgo embólico y sangrado. Se modificó el tratamiento en 37 sujetos, que pasaron de no tomar ningún anticoagulante oral a tomar alguno de ellos: 11 iniciaron acenocumarol, 20 iniciaron dabigatran y 6 iniciaron tratamiento con rivaroxabán. Los 36 sujetos que ya tomaban anticoagulación oral por algún motivo de los descritos previamente continuaron con el tratamiento anticoagulante al detectarse la FA. Lo más destacable es la ausencia de modificación de tratamiento en 27 sujetos con FA detectada, a pesar de que todos ellos tenían indicación de anticoagulación oral según su riesgo embólico (véase tabla nº 38).

CHA2DS2-VASc	Acenocumarol	Dabigatran	Rivaroxaban	Nada
0	2	0	0	0
1	2	1	0	1
≥ 2	38	24	6	26

Tabla nº 38. Tratamiento anticoagulante al final del seguimiento en los pacientes con FA detectada, según riesgo embólico.

Hay que mencionar que el sujeto con CHA2DS2-VASc de 1 que quedó sin tratamiento anticoagulante estaba tomando AAS, lo cual entra dentro de los posibles tratamientos en este nivel de riesgo embólico (aunque según las Guías de Manejo de la

Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología de 2010⁸, se promueve la anticoagulación frente a la antiagregación en estos casos).

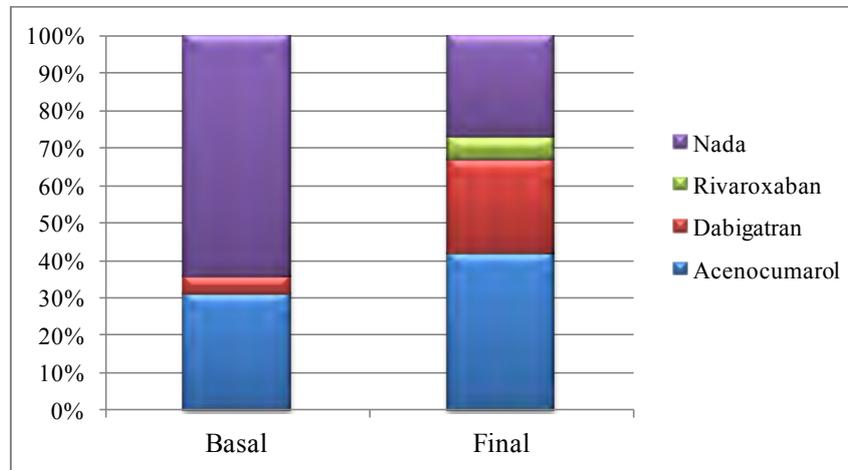


Figura nº 41. Tratamiento anticoagulante de los sujetos con FA detectada en situación basal y al final del seguimiento.

En resumen, únicamente el 73% de los sujetos con FA detectada durante el seguimiento estaba siendo correctamente tratado con anticoagulantes orales al final del mismo. Y al contrario, el 27% de los sujetos con FA detectada estaban corriendo un riesgo embólico moderado-alto, desprotegidos por no estar tomando ningún tipo de tratamiento anticoagulante. Todo ello puede observarse gráficamente en la figura nº 41.

De los sujetos con FA detectada que tomaban tratamiento anticoagulante (n: 73), varios de ellos tenían a su vez un tratamiento antiagregante asociado, indicado por otra patología cardiovascular (en su mayoría cardiopatía isquémica). Un 40% de los sujetos (n: 29) de este subgrupo tomaban algún tipo de fármaco antiagregante (AAS, clopidogrel o triflusal). No se registraron casos con los nuevos antiagregantes (prasugrel y ticagrelor). Uno de los sujetos se encontraba en situación de triple terapia

(acenocumarol + AAS + clopidogrel), con el consiguiente aumento de riesgo de sangrado (véase figura nº 42).

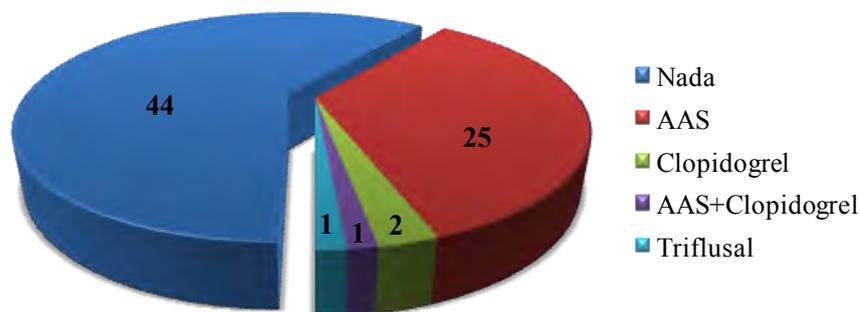


Figura nº 42. Tratamiento antiagregante en los sujetos con FA detectada y tratamiento anticoagulante.

El hecho de haber un gran número de sujetos con FA detectada y sin tratamiento anticoagulante fue un hallazgo que precisaba de un mayor estudio. Se realizó un análisis comparando aquellos sujetos que se encontraban bajo tratamiento anticoagulante y aquellos que no, a pesar de tener todos ellos FA detectada.

Variable	ACO (N=73)	Nada (N=27)	<i>p</i>
Edad – años	75,4±7,5	79,2±7,9	0,031
Sexo Hombre – nº (%)	37 (51)	12 (44)	0,593
Hipertensión arterial - nº (%)	63 (86)	23 (85)	0,886
Insuficiencia cardíaca o DVI <40% - nº (%)	6 (8)	4 (15)	0,329
Diabetes Mellitus - nº (%)	11 (15)	4 (15)	0,975
ACV, AIT o TEP - nº (%)	11 (15)	1 (4)	0,121
Cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica - nº (%)	19 (26)	7 (26)	0,992
CHA2DS2-VASc	3,60±1,48	3,78±1,34	0,732
Función renal alterada – nº (%)	13 (18)	6 (22)	0,617
Función hepática alterada – nº (%)	2 (3)	0 (0)	0,385
Sangrados previos o predisposición – nº (%)	7 (10)	8 (30)	0,013
Toma de AINES o gastrolesivos – nº (%)	31 (42)	20 (74)	0,005
Ingesta abusiva de alcohol – nº (%)	0 (0)	1 (4)	0,098
HAS-BLED igual o >3- nº (%)	34 (47)	21 (78)	0,005

Tabla nº 39. Diferencias en los factores de riesgo embólico y hemorrágico entre los pacientes con FA detectada con y sin tratamiento anticoagulante.

Se observaron numerosas diferencias entre el grupo con tratamiento anticoagulante y el que carecía de él. La primera de ellas era que los sujetos que no tomaban tratamiento anticoagulante al final del seguimiento eran mayores en edad que los que sí tomaban, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (véase tabla nº 39). En el resto de factores de riesgo embólico no hubo diferencias estadísticamente significativas.

En la puntuación numérica con la escala CHA2DS2-VASc, existía cierta tendencia a tener mayor riesgo embólico aquellos sujetos sin tratamiento anticoagulante (3,60 vs 3,78) comparado con los que sí estaban tomando dicho tratamiento, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Con respecto a los factores de riesgo hemorrágico, no hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a función renal alterada, función hepática alterada e ingesta abusiva de alcohol. En cambio, un 30% de los sujetos que no tomaban tratamiento anticoagulante tenían antecedentes de sangrados previos, comparado con el 10% del grupo que sí tomaba anticoagulantes orales; estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,013$). Algo similar sucedía con la toma de AINES o gastrolesivos: hasta un 74% de los sujetos que no tomaban tratamiento anticoagulante tenían algún gastrolesivo o AINE pautado, comparado con el 42% en el grupo que sí tomaban tratamiento anticoagulante. Estas diferencias, una vez más, eran estadísticamente significativas ($p = 0,005$).

En cuanto a la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED, también hubo diferencias estadísticamente significativas: el 78% de los sujetos sin tratamiento anticoagulante tenían un HAS-BLED ≥ 3 , comparado con el 47% del grupo que sí tomaba ($p = 0,005$).

Variable	ACO (N=73)	Nada (N=27)	p
Cardiopatía (en general) - nº (%)	58 (79)	19 (70)	0,338
Hipertensiva - nº (%)	33 (45)	10 (37)	0,464
Isquémica - nº (%)	15 (21)	5 (19)	0,822
Valvulopatía - nº (%)	4 (5)	0 (0)	0,214
Miocardopatía (hipertrófica, dilatada, restrictiva) - nº (%)	5 (7)	4 (15)	0,217
Hipertrofia VI al menos moderada - nº (%)	29 (40)	6 (22)	0,103

Tabla nº 40. Diferencias en los tipos de cardiopatía e HVI entre los pacientes con FA detectada con y sin tratamiento anticoagulante.

Se analizó también la existencia de diferencias entre ambos grupos teniendo en cuenta la cardiopatía (en general y por tipos) así como el tener HVI al menos moderada. En números absolutos, había más cardiopatía en general en el grupo de sujetos con tratamiento anticoagulante, y también era así en la cardiopatía hipertensiva, la isquémica y la valvulopatía significativa, a pesar de que en ninguno de los casos las diferencias fueron estadísticamente significativas (véase tabla nº 40). En cuanto a la HVI al menos moderada, era más frecuente en el grupo de sujetos con tratamiento anticoagulante, pero las diferencias, al igual que los casos anteriores, no fueron estadísticamente significativas.

Variable	OR (IC 95%)	p
Edad	0,93 (0,87-0,99)	0,032
Toma de AINES o gastrolesivos	0,28 (0,10-0,76)	0,012
Sangrados previos o predisposición	0,29 (0,09-0,93)	0,038
HAS-BLED \geq 3	0,68 (0,17-2,79)	0,592

Tabla nº 41. Predictores independientes para anticoagulación en sujetos con FA detectada, obtenidos tras análisis multivariable. OR: Odds ratio. IC: intervalo de confianza.

En resumen, parecía existir cierta relación entre la no anticoagulación de los sujetos (a pesar de haberse detectado FA) y la edad y el riesgo de sangrado en general, y los sangrados previos y la toma de AINES o gastrolesivos en particular. Era necesario

realizar un análisis más profundo para verificar que estas variables eran verdaderamente predictoras para la no anticoagulación de estos sujetos.

Se realizó a continuación un análisis multivariable, tipo regresión logística, para evaluar el efecto de la edad, la toma de AINES o gastrolesivos, los sangrados previos o predisposición y el riesgo hemorrágico sobre la anticoagulación de los sujetos con FA detectada. El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo (Chi cuadrado = 15,57, $p = 0,004$). Las variables que fueron predictoras independientes para la anticoagulación eran: la edad, la toma de AINES o gastrolesivos y los sangrados previos o predisposición. Estas tres variables actúan como predictores independientes para la no anticoagulación de los sujetos con FA detectada (véase tabla nº 41), es decir, “protegen” de la anticoagulación, sobre todo las 2 últimas. La puntuación en la escala HAS-BLED ≥ 3 no logró la significación estadística para alcanzar la cualidad de predictor independiente.

6. DISCUSIÓN

Características basales de los pacientes portadores de marcapasos bicamerales.

Los pacientes de nuestra muestra tienen una edad avanzada en su mayoría. La media de edad es de casi 74 años, y más del 51% de la muestra tiene una edad mayor o igual a 75 años. Es decir, que se trata de una población de pacientes bastante anciana y por tanto, no es raro que encontremos en ellos una prevalencia alta de factores de riesgo cardiovascular, así como una aumentada prevalencia de enfermedad cardiovascular y en particular, de fibrilación auricular.

En un registro estadounidense²⁶² que recogía los datos de implantes de marcapasos en toda la nación en el periodo 1993-2009, se observó que la media de edad de los pacientes que tenían un marcapasos bicameral (DDD/R) era de 73,3 años en 1993 y había aumentado a 75,4 años en 2009, cifras similares a las obtenidas en nuestro estudio.

En nuestra muestra existe una buena representación de ambos sexos, abarcando el 44% las mujeres y el 56% los hombres, distribuyéndose de similar forma en los diferentes grupos de edad. Esta ligera diferencia al alza de los hombres coincide con el predominio masculino en el implante de marcapasos observado en registros de marcapasos nacionales, como el español²⁶³ o el italiano²⁶⁴.

Con respecto a los factores de riesgo embólico, es preciso comentar que existe una alta prevalencia de HTA en nuestra muestra. Casi 8 de cada 10 pacientes de la muestra tienen HTA (79%). Por tanto, nuestra muestra es, además de anciana, hipertensa. Y esa marcada prevalencia de HTA tiene su repercusión en cuanto a hipertrofia de VI, dilatación de AI y cardiopatía en general se refiere, lo cual se discutirá más adelante.

Casi un tercio de los pacientes tienen DM (29%) y un 27% tienen cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica. Antecedentes de ACV, AIT o TEP, así como IC o DVI <40% son muy poco prevalentes en nuestra muestra (9% cada una de ellas). La mayoría de los pacientes tienen una FEVI conservada (91%).

En un estudio holandés²⁶⁵ donde se analizó la calidad de vida de 881 pacientes con marcapasos y además se recogieron numerosos datos sobre factores de riesgo cardiovascular se observó que la edad media era de 72,2 años, el 58% eran hombres, el 61% tenía HTA, el 14% tenía DM y el 19% tenía antecedentes de cardiopatía isquémica. Únicamente el 10% tenía IC y el 9% tenía antecedentes de ACV o AIT previo. Hay que tener en cuenta que el 76% del total de la muestra tenía implantado un dispositivo bicameral (DDD/R). Salvo el porcentaje de HTA y de DM que es más alto en nuestra muestra, el resto de datos son muy similares a los obtenidos en nuestro estudio.

En el estudio europeo BioPace²⁶⁶, del que únicamente se han publicado resultados preliminares, se muestra el perfil general de los pacientes europeos receptores de marcapasos que requieren predominantemente estimulación ventricular. En la muestra, que consta de 1808 sujetos, la edad media es de 73,5 años y el 68% son hombres. Un 75% tiene HTA y el 28% tiene DM. El 7% tiene antecedentes de ACV. Igualmente se expone que la FEVI media de la muestra es de 55,4%. Los datos preliminares de este estudio son también muy similares a los obtenidos en el nuestro.

El riesgo embólico teórico medido mediante la escala CHA2DS2-VASc es elevado en nuestra muestra. Esto es motivado en gran parte por dos factores comentados anteriormente: la edad y la HTA. La inmensa mayoría de los pacientes tiene HTA (79%) y son mayores de 65 años (85%), siendo éstas características inherentes de

nuestra muestra. Estos dos importantes factores, junto con el resto, hacen que se puntúe positivamente en la escala, obteniendo una puntuación igual o mayor a 2 en el 89% de la muestra, con una puntuación media global de $3,4 \pm 1,5$. Por tanto, podemos afirmar que nuestra muestra presenta un elevado riesgo embólico teórico.

Con respecto a los factores de riesgo hemorrágico, tanto la función renal alterada, la función hepática alterada como los sangrados previos o predisposición a ellos se encuentran muy poco representados en nuestra muestra (18%, 2% y 12% respectivamente). La ingesta abusiva de alcohol también fue un factor anecdótico en nuestra muestra (3%).

En el estudio europeo BioPace²⁶⁶ la función renal alterada estaba representada por el 15% de la muestra, la función hepática alterada por el 2% y la predisposición a sangrados (historia previa de úlceras y anemia crónica) por el 8%, porcentajes todos ellos similares a los obtenidos en nuestro estudio.

En cambio, la toma de AINES o gastrolesivos en nuestra muestra sí que es destacable, lo cual merece cuanto menos una reflexión. Casi 6 de cada 10 pacientes toma algún tipo de AINE o gastrolesivo (58%), lo que es una cifra bastante elevada. Esto denota que los pacientes de nuestra muestra se encuentran inmensamente tratados con algún tipo de AINE o gastrolesivo. En la mayoría de las ocasiones se trata realmente de AAS, resultado del uso generalizado de este medicamento como prevención primaria o secundaria de la CI en nuestra muestra.

El riesgo hemorrágico teórico medido con la escala HAS-BLED es elevado en más de la mitad de los pacientes de la muestra (56%). Y en combinación con el riesgo teórico de embolismo, se aprecia que hasta un 55,9% de la muestra tendría elevados tanto el riesgo hemorrágico como el embólico.

Con respecto a la cardiopatía de base, se observa que el 73% de los pacientes tiene algún tipo de cardiopatía estructural, lo cual denota la importante presencia de enfermedad cardiovascular en nuestra muestra. En la mayoría de esos casos se trata de cardiopatía hipertensiva (40%), seguida por la cardiopatía isquémica (20%). En menor frecuencia se encuentran las valvulopatías, las miocardiopatías y otros. En el estudio BioPace, el 64% de la muestra tenía algún tipo de cardiopatía estructural²⁶⁶. Por tanto, hay una gran mayoría de pacientes que tienen algún tipo de cardiopatía estructural, por lo que este hecho nos aporta la enseñanza de que es recomendable la realización de un ecocardiograma doppler transtorácico previo a un implante de marcapasos, aprovechando la fácil disponibilidad y lo incruento de la técnica.

Las alteraciones estructurales intracardiacas, refiriéndonos con esto a la hipertrofia de VI al menos moderada y al aumento de tamaño de la AI, también se encontraban representadas de manera importante en nuestra muestra. La HVI al menos moderada se encontraba en el 33% de la muestra. El tamaño medio de la AI de estos pacientes era de 39,2 mm, por lo que existía al menos una dilatación ligera de la AI en la muestra. Estas dos alteraciones estructurales cardiacas podrían ser consecuencia directa de la alta presencia de HTA en la muestra. De hecho, la HTA y el tamaño en mm de la AI están relacionados de manera directa, hecho comprobado tras realización de un subanálisis en nuestro estudio (prueba T de Student $p= 0,001$). De igual manera ocurre con la HTA y la HVI al menos moderada (prueba Chi cuadrado, $p= 0,0001$).

El tratamiento antiagregante previo que seguían los pacientes de la muestra era bastante significativo, pues hasta el 57% de ellos tomaba algún tipo de fármaco antiagregante (la mayoría AAS). Como se ha comentado previamente, se observa como el uso de AAS de manera generalizada en los pacientes de la muestra es bastante elevado, se entiende que por motivos de prevención primaria-secundaria de CI. En

contra, únicamente el 16% de los pacientes tomaban algún tipo de anticoagulante oral. Las razones para ello eran tener una prótesis valvular mecánica, FA paroxística con indicación para ACO, TVP previa, entre otros motivos.

En el estudio holandés comentado previamente, los pacientes tomaban algún tipo de tratamiento anticoagulante y/o antiagregante en el 60% de los casos²⁶⁵. En nuestro estudio, es el 71% los que toman algún tipo de tratamiento antiagregante y/o anticoagulante básicamente, por lo que los pacientes de nuestra muestra estaban ligeramente más tratados.

La indicación para el implante de marcapasos está prácticamente repartida entre dos entidades: el BAV (2º grado sintomático, de alto grado o completo) y la ENS. La primera de ellas está representada por el 63% de la muestra y la segunda por el 35%. El resto de entidades están poco representadas (2%) en la muestra y son los síncope vasovagales de predominio cardioinhibidor e hipersensibilidad del seno carotideo.

En el último Registro Español de Marcapasos²⁶³, se recogen los datos sobre marcapasos y dispositivos de resincronización de un número importante de centros implantadores españoles. En general, en cuanto a la indicación de marcapasos, el BAV estuvo representado en un 54,8% y la ENS en un 35,5% (incluyendo el síndrome bradicardia-taquicardia), datos bastante similares a los de nuestra muestra, aunque hay que tener en cuenta que en nuestro estudio únicamente hay dispositivos bicamerales (DDD/R). Con respecto al uso de estos dispositivos en este registro, en el BAV se utilizan en un 53,7% y en la ENS en un 71,5%.

En contraste, en un registro australiano²⁶⁷ se observó que la indicación más frecuente para implante de marcapasos era el BAV, con un 41% en el quinquenio de

1995-1999, habiendo descendido al 33% en el periodo 2005-2009. La ENS se encontraba representada por el 12%.

En el Registro Italiano de Marcapasos del quinquenio 2003-2007²⁶⁴ se observa que la indicación de marcapasos más frecuente continua siendo el BAV, con un 44,2%, y en segundo lugar la ENS con un 26,3%. En este mismo estudio se expone que los dispositivos bicamerales (DDD/R) se utilizan en el 76,5% de los casos de ENS, y en el 54,7% de los casos de BAV, datos éstos similares a los del registro español.

El lugar de implante del electrodo del VD podía realizarse en dos localizaciones: ápex de VD y TSVD. En los últimos años en nuestro centro se ha venido realizando el implante del electrodo ventricular en el TSVD, pues se ha relacionado con una estimulación ventricular “más fisiológica” que la que se puede realizar desde el ápex de VD. Según los metátesis publicados al respecto²⁶⁸, se obtiene un QRS más estrecho, es decir, menos desincronía interventricular, aunque no existen diferencias en clase funcional, capacidad de ejercicio e, inicialmente, en FEVI. En los estudios con un periodo de seguimiento más largo (más de 4 años) sí que se observan diferencias en la FEVI a favor del implante en TSVD^{269, 270}. En nuestra muestra, el 41% de los electrodos ventriculares estaban localizados en TSVD, en contra del 59% que se encontraban en el ápex de VD. Esta mayoría dominada por la localización apical denota que esos electrodos: 1) estaban implantados desde hacía muchos años, 2) no se había logrado implantar en TSVD y se había optado por dejarlo en ápex (los menos).

Los episodios previos de FA paroxística se observaron en una pequeña proporción de pacientes. En la mayoría de estudios realizados hasta la fecha donde entre los objetivos estaba la detección de FA en pacientes con marcapasos siempre existe, entre las características clínicas basales, la presencia de FA paroxística previa (43% en el

estudio DANPACE²²⁷, 20% en el TRENDS²²², 46% en el MOST²²³, 25% en un estudio canadiense de Healey et al.²⁷¹). El criterio exacto de exclusión de nuestro estudio era el tener FA persistente o permanente.

Diferencias de sexo en las características basales.

Como se ha comentado anteriormente, en nuestro estudio hay una presencia ligeramente mayor de hombres que de mujeres (194 vs 155), pero existen numerosos aspectos clínicos donde se objetivan diferencias importantes más que el mero número de pacientes.

 HOMBRE	 MUJER
<p>Riesgo hemorrágico mayor</p> <p>C. Isquémica</p> <p>BAV</p>	<p>Riesgo embólico mayor</p> <p>C. Hipertensiva</p>

Tabla nº 42. Principales diferencias entre hombres y mujeres en la muestra.

Se ha objetivado que las mujeres tienen un riesgo embólico teórico CHA2DS2-VASc mucho mayor que los hombres (3,78 vs 3,11), siendo esta diferencia significativa estadísticamente. Este hecho tiene bastante que ver con el punto adicional que tienen las mujeres por el mero hecho de ser mujer, siempre y cuando tengan algún otro factor de riesgo embólico añadido, ya que en caso de no tener ningún otro factor (mujer, menor

de 65 años), está previsto que el sexo mujer no puntúe²⁷², pues se ha demostrado que en las mujeres jóvenes el riesgo embólico es muy bajo, equiparable al de los hombres²⁷³.

En cuanto al riesgo hemorrágico teórico, sucede completamente al contrario. El 63% de los hombres tiene un HAS-BLED mayor o igual a 3, comparado con el 48% de las mujeres, siendo estas diferencias significativas. Esta escala de riesgo no incluye puntuación por categoría de sexo, por lo que hombres y mujeres pueden ser comparados de una manera más imparcial.

Con respecto a las cardiopatías, se observa que también existe diferencia de sexos en los distintos tipos. En nuestro estudio, la cardiopatía hipertensiva era más prevalente en las mujeres (46%) que en los hombres (35%), siendo las diferencias estadísticamente significativas. En cambio, la cardiopatía isquémica y las miocardiopatías de cualquier tipo (hipertrofica, dilatada, restrictiva) eran más frecuentes en los hombres (28% vs 10% y 8% vs 3%, respectivamente) en comparación con las mujeres, alcanzando ambas diferencias el nivel de significación estadístico. No había diferencias entre sexos en cuanto a las valvulopatías.

En el Informe de la American Heart Association sobre estadística de Cardiopatía y ACV de 2015, se describe que la prevalencia global de CI en EEUU es del 6,2%, siendo del 7,6% en hombres y del 5% en mujeres. En ese mismo informe se expone que la prevalencia global de enfermedad valvular en EEUU es del 2,5%, no existiendo diferencias entre sexos²⁷⁴.

En una revisión sobre miocardiopatías, se describe la mayor prevalencia de miocardiopatía hipertrofica en los hombres, y en el resto (dilatada y restrictiva) no existen estudios que demuestren diferencias entre sexos²⁷⁵.

El hecho de que los hombres tengan más cardiopatía isquémica puede ser un factor importante para que éstos sean los que mayor uso hacen de los AINES o gastrolesivos. El 63% de los hombres toma algún fármaco de este tipo en nuestro estudio, comparado con el 51% de las mujeres, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Esto también promueve que el riesgo hemorrágico teórico fuese mayor en los hombres, tal y como se ha comentado previamente.

En cuanto a la indicación de implante de marcapasos en nuestro estudio, la indicación BAV es más prevalente en los hombres que en las mujeres (67% vs 57%), siendo las diferencias estadísticamente significativas. En cambio, cuando la indicación es ENS, existe una frecuencia similar entre ambos sexos. Esto coincide con lo descrito en el último Registro Español de Marcapasos²⁶³, donde también exponen la mayor incidencia en hombres de BAV, y una frecuencia de ENS similar en ambos sexos, con relación varones-mujeres de 1,4 en BAV y 0,98 en ENS. En nuestro estudio, la relación varones-mujeres en el BAV es de 1,2 y en la ENS de 0,8.

Diferencias de edad en las características basales.

Conforme aumenta la edad del paciente, se observa que ciertas características clínicas basales son más prevalentes. En la edad avanzada existe una mayor prevalencia de HTA, constituyendo hasta el 85% de los pacientes pertenecientes a este rango de edad.

En la revisión realizada por el National Center for Health Statistics and National Heart, Lung, and Blood Institute de EEUU, en el periodo de 2009-2012, existía una prevalencia de HTA en pacientes de edad avanzada (igual o mayores de 75 años) del 75,1% en los hombres, y del 79,3% en las mujeres²⁷⁶.

En el estudio español Geriatric HTA²⁷⁷, se recogieron datos sobre HTA en 13.272 ancianos institucionalizados en centros sociosanitarios y residencias. Se observó que la prevalencia de HTA en pacientes de edad avanzada (edad igual o mayor de 75 años) era de 60,5%, con un pico entre los 80-84 años del 65,2%.

 <p>< 75 AÑOS</p>	<p>≥ 75 AÑOS</p> 
<p>Electrodo ventricular en TSVD</p> <p>Síncopes cardioinhibidores e HSC</p>	<p>Riesgo embólico y hemorrágico mayor</p> <p>HTA</p> <p>C. Hipertensiva</p>

Tabla nº 43. Principales diferencias entre pacientes menores de 75 años y pacientes de esa edad o mayores.

La edad avanzada se asocia de manera prácticamente obligada a tener un elevado riesgo embólico teórico y un elevado riesgo hemorrágico teórico. Esta reflexión está fundada en que ambas escalas de riesgo dan puntuación positiva a la edad. En el caso de la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED, se otorga 1 punto a aquel paciente que tenga edad igual o mayor a 65 años. En el caso de la escala de riesgo embólico CHA2DS2-VASc, se otorgan directamente 2 puntos a los pacientes con edad avanzada. Es decir, tener edad avanzada es equivalente a elevado riesgo embólico teórico. En nuestro estudio, los pacientes con edad avanzada tenían una puntuación en la escala CHA2DS2-VASc de 4,2, comparado con la puntuación 2,6 de los pacientes con edad

menor de 75 años ($p= 0,0001$). De manera muy similar ocurría con la escala HAS-BLED: un 65% de los pacientes de edad avanzada tenía un HAS-BLED teórico ≥ 3 (es decir, un riesgo de sangrado elevado), comparado con el 46% de los pacientes de edad menor de 75 años ($p= 0,0001$). En resumen, los pacientes con edad avanzada de nuestra muestra tienen un riesgo hemorrágico y embólico teóricos elevados. En la muestra global también es así, pero en menor medida.

La elevada prevalencia de HTA en los pacientes de edad avanzada en particular, tiene su repercusión en cuanto a hipertrofia de VI, dilatación de AI y cardiopatía se refiere. Esa elevada prevalencia de hipertensos hace que exista un 45% de pacientes con cardiopatía hipertensiva, significativamente diferente al porcentaje del grupo de menos de 75 años, que solo tienen un 34% de los pacientes con esa cardiopatía. En el resto de las cardiopatías las cifras son similares entre ambos grupos de edad. Con respecto a la HVI al menos moderada, no existen diferencias entre ambos grupos. El tamaño de la AI es mayor en el grupo de edad avanzada (40,1 mm) comparado con el de menos de 75 años (38,3 mm), siendo las diferencias estadísticamente significativas. Este hecho puede ser determinante a la hora de la detección de fibrilación auricular en pacientes de edad avanzada.

Se ha observado también en nuestro estudio que los pacientes de edad avanzada están inmensamente tratados con algún tipo de AINE o gastrolesivo: hasta un 63% en este subgrupo.

En cuanto al implante del electrodo ventricular se observa que en los pacientes de edad avanzada el lugar de elección es el ápex de VD (67%) comparado con los menores de 75 años (49%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Uno de los posibles motivos es el siguiente: el ápex de VD fue el primer lugar donde se empezaron

a implantar los electrodos ventriculares de los marcapasos, por lo que los pacientes con edad avanzada, que son los que probablemente llevan más tiempo con él implantado, son los que tienen preferentemente esta localización del electrodo.

Con respecto a las indicaciones de implante de marcapasos, tanto el BAV como la ENS se distribuyen de manera similar en ambos grupos de edad. Destaca que todos los casos de indicación de implante “Otras” (síncopes vasovagales de predominio cardioinhibidor e hipersensibilidad del seno carotideo) se reúnen en el grupo de menores de 75 años.

Detección de fibrilación auricular en pacientes con marcapasos bicamerales.

Uno de los objetivos principales del presente estudio se intenta resolver en este apartado: averiguar la incidencia de FA en los pacientes portadores de marcapasos bicamerales, aprovechando los algoritmos diagnósticos de los dispositivos.

Estudios previos realizados con diferentes objetivos en pacientes portadores de marcapasos han mostrado cifras de detección de FA un tanto dispares.

El estudio CTOPP²²⁴ se realizó para evaluar a largo plazo y mediante un estudio randomizado los beneficios de la estimulación “fisiológica” (bicameral) frente a la unicameral (bajas tasas de mortalidad, ACV y FA). Entre los objetivos secundarios se encontraba la aparición de FA durante el seguimiento. Se randomizaron finalmente 2568 pacientes con indicación para implante de marcapasos (ENS y BAV), 1474 fueron al grupo de estimulación unicameral y 1094 al grupo de estimulación bicameral, y se realizó un seguimiento medio de 3 años. Entorno al 20% de los pacientes en cada grupo tenía antecedentes de FA paroxística previa. La tasa anual de FA fue significativamente más baja en el grupo de estimulación bicameral (5,3%) que en el de estimulación unicameral (6,6%), con un nivel de significación $p= 0,05$. Las diferencias entre ambos

grupos no se evidenciaron hasta pasados 2 años desde el implante. En definitiva, un 16,6% de los pacientes randomizados tuvo FA (n= 427) durante el seguimiento.

El estudio MOST²²³ se realizó para comprobar que tipo de estimulación era mejor (en cuanto a mortalidad por cualquier causa o ACV no fatal) en los pacientes con ENS, comparándose la estimulación bicameral con la unicameral. Entre los objetivos secundarios se encontraba la aparición de FA durante el seguimiento. Se randomizaron 2010 pacientes con ENS al grupo de estimulación bicameral (1014) y al de estimulación unicameral (996) y se siguieron durante un periodo de tiempo medio de 33 meses. Es digno de mención que en ambos grupos había un porcentaje relativamente alto de historia previa de taquiarritmias supraventriculares (incluyendo flutter auricular y FA), más del 50% en ambos. La aparición de FA durante el seguimiento fue del 24,2% (21,4% en el grupo de estimulación bicameral y 27,1% en el unicameral, con HR de 0,79, IC 95% 0,66-0,94; $p=0,008$).

Posteriormente al inicio del MOST, se comenzó un subestudio prospectivo paralelo a éste²⁷⁸, donde el objetivo era correlacionar los episodios de FAR detectados con los eventos clínicos. Se estudiaron a 312 pacientes con ENS a los que se implantó un marcapasos (190 DDDR, 122 VVIR), a los cuales se les realizó un seguimiento medio de 27 meses. El 60% de los pacientes tenían antecedentes de TSV (entre ellas FA). El 51,3% tuvieron al menos un episodio de FAR igual o mayor a 5 minutos. El hecho de tener al menos un episodio de FAR igual o mayor a 5 minutos fue predictor independiente de: 1) mortalidad total (HR 2,48, IC 95% 1,25-4,91, $p= 0,009$); 2) muerte o ACV no fatal (HR 2,79, IC 95% 1,51-5,15, $p= 0,001$); y 3) fibrilación auricular (HR 5,93, IC 95% 2,88-12,2, $p= 0,0001$). La FA se documentó posteriormente en el 38,9% de los pacientes con episodios de FAR, y en el 2,1% de los pacientes sin episodios de

FAR. En este caso, el modo de estimulación no produjo diferencias significativas en cuanto a la presencia o ausencia de episodios de FAR ($p= 0,79$).

El estudio UKPACE²²⁵ se diseñó para comparar la estimulación bicameral y unicameral en pacientes con BAV como indicación para implante de marcapasos. El objetivo primario fue muerte por cualquier causa, y entre los objetivos secundarios se encontraba la aparición de fibrilación auricular. Se randomizaron 2021 pacientes mayores de 70 años, 1009 al grupo de estimulación unicameral y 1012 al bicameral. El tiempo de seguimiento medio para el objetivo primario fue de 4,6 años y para los objetivos secundarios fue de 3 años. Un 4% de los pacientes tenían antecedentes de FA paroxística previa. No hubo diferencias entre los grupos con respecto al objetivo primario. Con respecto a la aparición de FA, no hubo diferencias entre ambos grupos en la media de las tasas anuales de eventos en los 3 años de seguimiento, que fueron del 3% en el grupo de estimulación unicameral y 2,8% en el de estimulación bicameral ($p= 0,74$). En resumen, un 8,7% de los pacientes randomizados tuvo FA durante el seguimiento ($n= 176$).

No obstante, en el metaanálisis realizado por Healey et al.²⁷⁹ en 2006 se examinaron los estudios realizados hasta la fecha sobre la superioridad de la estimulación bicameral frente a la unicameral en cuanto a eventos clínicos se refiere. El metaanálisis reunía 35.000 pacientes/año de seguimiento y obtuvieron varias conclusiones. No había diferencias en cuanto a supervivencia, reducción de episodios de IC o muerte cardiovascular entre ambos modos de estimulación. Sin embargo, la estimulación bicameral reducía la incidencia de FA y podía modestamente reducir los ACV.

El estudio estadounidense SAVE PACe²³⁰ fue diseñado para comparar los dispositivos bicamerales frente a bicamerales con minimización de estimulación ventricular en cuanto a la aparición de FA. Este fue el primero de todos los estudios en el que se encontraba la detección de FA como objetivo primario. Se randomizaron 1065 pacientes con ENS, 535 de ellos al grupo de estimulación bicameral convencional y 530 al grupo de estimulación bicameral con minimización de estimulación ventricular. El tiempo de seguimiento medio fue de 1,7 años. Había un 38% de pacientes que tenían antecedentes de FA paroxística previa, repartidos de manera similar entre ambos grupos. Se detectó FA en 110 pacientes (10,3% del total), un 12,7% en el grupo de estimulación bicameral convencional, y un 7,9% en el grupo de estimulación bicameral con minimización de estimulación ventricular. En el análisis multivariable, el hecho de tener la minimización de estimulación ventricular era un predictor independiente para la detección de FA (HR 0,60, IC 95% 0,41-0,88, $p = 0,009$). Es decir, producía una reducción del 40% en el RR. En definitiva: minimizar la estimulación en VD puede prevenir la aparición de FA.

El estudio TRENDS²²² fue diseñado para averiguar la relación entre los pequeños episodios de FA paroxística y el riesgo de ACV. Fue un estudio prospectivo observacional, donde participaron 2486 pacientes con al menos un factor de riesgo embólico y con marcapasos/desfibriladores/resincronizadores con capacidad de registrar carga de TA/FA. Se midieron las tasas anuales de riesgo embólico y se clasificaron los pacientes según su carga de TA/FA en nula, baja (menos de 5,5 horas) o alta (más de de 5,5 horas). El tiempo de seguimiento medio fue de 1,4 años. El 20% de los pacientes del estudio tenía antecedentes de FA paroxística. Se observó que el 47% de los pacientes del estudio tuvo algún episodio de TA/FA y por tanto, se registró como tal. 40 pacientes tuvieron eventos embólicos. El riesgo embólico anual para la categoría de carga nula fue

de 1,1%, para carga baja un 1,1%, y para carga alta de TA/FA un 2,4%. Comparando los riesgos entre categorías, no se alcanzaban diferencias estadísticamente significativas. En conclusión, se objetivó que el riesgo embólico iba cuantitativamente en función de la carga de TA/FA de los dispositivos, a pesar de que los resultados no eran estadísticamente significativos y por tanto, se precisaban de mayores estudios para confirmarlo.

El estudio ASSERT²⁵⁰ fue el que marcó un antes y un después en la relación entre los episodios de FA aislada registrados por los dispositivos y los eventos embólicos. Participaron 2580 pacientes mayores de 65 años e hipertensos, sin historia previa de FA a los que se había implantado recientemente un marcapasos o desfibrilador. El tiempo de seguimiento medio fue de 2,5 años, y el objetivo primario fue evento embólico. A parte, esos mismos pacientes se randomizaron a dos grupos según tuvieran la sobreestimulación atrial continua activada o no, para determinar su relación con la aparición de FA. Fueron 261 pacientes a los que se detectó FA silente mediante el dispositivo (10,1% del total) a los 3 meses del implante, aumentando al 34,7% al alcanzar el tiempo de seguimiento medio (2,5 años). Sólo el 15,7% de los pacientes con FA silente manifestó FA clínica durante el seguimiento. Se observó que los episodios de FA silente fueron predictores independientes para la aparición de eventos embólicos durante el seguimiento, con un HR 2,5; IC 95% [1,28-4,85], $p = 0,007$. La sobreestimulación atrial continua no previno la aparición de FA.

Un estudio retrospectivo canadiense liderado por Healey et al.²⁷¹ fue diseñado para objetivar la prevalencia y predictores de FA en los pacientes con marcapasos bicamerales. Se recogieron datos de 445 pacientes, de los cuales el 25% tenía antecedentes de FA previa. Se detectaron episodios de FA mediante los dispositivos en 246 pacientes, el 55,3% de la muestra.

El estudio danés DANPACE se realizó tras observar los esperanzadores resultados de un estudio previo realizado por el mismo grupo unos años antes, de pequeño tamaño muestral (177 pacientes)²²⁶. En este estudio compararon la estimulación atrial unicameral con la bicameral en pacientes con ENS, observándose una detección de FA mayor en el grupo de estimulación bicameral frente a la atrial unicameral (Log Rank, $p = 0,03$). Fue entonces cuando plantearon la hipótesis de que la estimulación AAI/R era superior que la DDD/R en cuanto a aparición de FA en pacientes con ENS, e iniciaron el ensayo clínico DANPACE²²⁷. Se randomizaron 1415 pacientes, 707 pacientes al grupo de estimulación unicameral AAI/R y 708 al grupo de estimulación bicameral DDD/R. El objetivo primario fue muerte por cualquier causa. Entre los objetivos secundarios se encontraban la aparición de FA paroxística y FA crónica, entre otros. El tiempo de seguimiento medio fue de 5,4 años. El 43,9% de la muestra tenía antecedentes de FA previa. No hubo diferencias entre grupos en cuanto a muerte por cualquier causa. En el grupo AAI/R hubo un 28,4% de pacientes con FA paroxística, y en el grupo DDD/R un 23,0%, observándose diferencias estadísticamente significativas, con un HR 1,27; IC 95% [1.03-1.56], $p = 0,024$. No hubo diferencias en el caso de la FA crónica. En definitiva, se encontraron con un resultado contrario al que esperaban: en los pacientes con ENS, la estimulación AAI/R estaba relacionada con una alta incidencia de FA.

En el estudio retrospectivo recientemente publicado de González et al.²⁸⁰ intentaron relacionar los episodios de FAR detectados por los dispositivos con la mortalidad. Se trataba de 224 pacientes con marcapasos DDD, con BAV y ENS de base, y con una duración de 6,6 años de seguimiento medio. No había pacientes con FA previa entre sus antecedentes. Detectaron un 17% de episodios de FAR. Éstos tenían un RR de mortalidad cardiovascular de 2,52; IC 95% [1,18-5,37], $p = 0,017$. Lograron ser

predictores de mortalidad CV la edad, la insuficiencia renal en estadios finales y los episodios de FAR.

Autor y año	N	Características		FA previa	Tiempo de seguimiento medio	FA detectada	Resultado
		Indicación	MCP				
Connolly et al. 2000	2568	ENS + BAV	DDD vs VVI	20%	3 años	16,6%	>% FA en VVI
Lamas et al. 2002	2010	ENS	DDD vs VVI	46%	2,75 años	24,2%	>% FA en VVI
Glotzer et al. 2003	312	ENS	DDD + VVI	60%	2,25 años	21,3%	FAR>5' predictor independiente de FA
Nielsen et al. 2004	177	ENS	DDD vs AAI	-	2,9 años	16%	>% FA en DDD
Toff et al. 2005	2021	BAV	DDD vs VVI	4%	3 años	8,7%	No diferencias
Sweeney et al. 2007	1065	ENS	DDD vs DDD _{MVP}	38%	1,7 años	10,3%	>% FA en DDD
Glotzer et al. 2009	2486	ENS + BAV	MCP, DAI, TRC	20%	1,4 años	47%	Riesgo embólico en relación con carga de FA
Nielsen et al. 2011	1415	ENS	DDD vs AAI	43,9%	5,4 años	25,7%	>% FA en AAI
Healey et al. 2012	2580	ENS + BAV	MCP, DAI	0%	2,5 años	34,7%	FA silente predictor indep. de evento emból.
Healey et al. 2013	445	ENS + BAV	DDD	25%	4,3 años (retrospectivo)	55,3%	Alta prevalencia de FA
González et al. 2014	224	ENS + BAV	DDD	0%	6,6 años (retrospectivo)	17%	FA predictor independiente de mortalidad CV

Tabla nº 44. Estudios que han analizado la prevalencia de FA en pacientes con dispositivos.

Nuestro estudio tenía en total 349 pacientes incluidos, de los cuales se identificó FA durante el seguimiento en 100 de ellos, lo que supone el 28,7% de la muestra. Se trata de un porcentaje bastante elevado, en concordancia con otros estudios (véase tabla

nº 44). No obstante, es preciso tener en cuenta el factor tiempo de seguimiento para poder comparar mejor, pues a más tiempo de seguimiento, mayor posibilidad hay de que aparezcan nuevos casos de FA. Es por eso por lo que se utiliza el término tasa anual en los estudios que constan con varios años de seguimiento. En nuestro caso, el tiempo de seguimiento ha sido de 1,56 años, corto comparado con los estudios previos comentados. Por lo tanto, si tenemos en cuenta el alto porcentaje de FA detectada durante el corto periodo de seguimiento realizado, podemos decir que el porcentaje anual medio de FA detectada ha sido del 18,5%/año.

El 22% de nuestra muestra tenía antecedentes de FA paroxística previa. Comparado con otros estudios, no es un porcentaje muy elevado. Este factor (antecedentes de FA) puede ser de importancia clave para la detección de FA durante el seguimiento, como se ha comprobado en los estudios previos, pues en todos ellos tiene una relación estadísticamente significativa con la detección de FA. En nuestro estudio esta variable se comportará de manera similar a lo observado en los trabajos previos, lo cual se comentará más adelante.

Por tanto, la importancia de los dispositivos de estimulación cardiaca en el contexto de la detección de FA es crucial, pues sin los algoritmos diagnósticos que ellos poseen, no se hubiera diagnosticado la arritmia hasta que: 1) hubiera sido sintomática, 2) se hubiera registrado en un ECG o 3) hubiera desencadenado un evento clínico mayor.

Destaca como en el estudio ASSERT, únicamente el 15,7% de los pacientes con FA detectada por el dispositivo tuvieron FA clínica o sintomática durante el seguimiento. Este dato es crucial, pues la FA, a pesar de ser silente puede producir eventos embólicos, tal y como se ha demostrado en numerosos estudios^{222, 250}. En nuestro

estudio el porcentaje de FA detectada sintomática fue del 18%, similar al obtenido en el grupo de Healey et al.

La detección de FA mediante los algoritmos específicos de los dispositivos puede alcanzar una sensibilidad y especificidad de más del 95%^{222, 281, 282}. Los episodios de FAR de escasa duración y lentos deberían ser confirmados como FA mediante la revisión de los electrogramas intracavitarios. En general, la exactitud de los dispositivos excede el 85%, aunque la detección correcta de FA mejora con los episodios largos y puede variar ligeramente entre las diferentes casas comerciales^{283, 284}. En nuestro estudio se evidencia esto último, pues son los episodios de FAR largos los que mejor se correlacionan con la detección de FA.

El 60% de los pacientes de la muestra tuvieron algún episodio de frecuencia auricular rápida detectado por el dispositivo. De éstos, el 56% fueron FA. La única característica útil de los episodios de FAR en relación a la capacidad para discriminar los verdaderos pacientes con FA fue la larga duración de los mismos (Largos). Es decir, que cuando encontrásemos al menos un episodio de FAR con una duración mayor a 30 minutos, la probabilidad de que el paciente tenga FA es del 91% (VPP 0,91), con una buena exactitud del test utilizado (ABC de la curva ROC 0,84, $p = 0,0001$). En un subestudio del ASSERT²⁸⁴ que analizaba el VPP para la correcta detección de FA de los episodios de FAR, se observó que los episodios mayores de 30 minutos tenían un VPP de 0,93 (similar al obtenido en nuestro estudio), incrementándose éste conforme los episodios iban siendo más largos. En los episodios de duración > 6 minutos lograron un VPP de 0,82, valor nada despreciable.

En un subestudio del MOST²²⁹ se evidenció que el porcentaje de estimulación ventricular en los pacientes portadores de marcapasos DDD/R y VVI/R aumentaba el

riesgo de padecer FA e incluso IC. En nuestra muestra quisimos estudiar si existía esa misma relación. Inicialmente había diferencias en el porcentaje de VP según el sexo, la edad, IC e indicación de implante. En cambio, no hubo diferencias significativas en el porcentaje medio de VP según la detección o no de FA ($p= 0,845$). Se analizó entonces esta relación realizando varios subgrupos según diferentes variables (en Resultados, véase tabla nº 24), detectando únicamente diferencias significativas en el subgrupo de cardiopatía isquémica: el porcentaje de VP medio era mayor en los pacientes con FA que en los que no tenían FA (82,6% vs 63,2%, $p= 0,050$). Los demás subgrupos mostraron cierta tendencia hacia la mayor estimulación ventricular en los pacientes con FA detectada, pero no llegaban a ser significativas.

Se optó por realizar grupos categorizados de %VP, y se analizó en cada subgrupo la relación con la detección de FA. Se observó que en los pacientes con cardiopatía isquémica, había diferencias significativas en cuanto a detección de FA cuando el valor de corte del porcentaje de VP era 80%. Lo mismo ocurría en los pacientes con IC o DSVI < 40%, donde había más FA a partir del 90% de VP.

En cambio, cuando analizamos esto mismo en los subgrupos de ENS y BAV, se obtuvieron resultados llamativos. En el BAV, un porcentaje de VP de 70% o mayor estaba relacionado con mayor probabilidad de FA detectada, tal y como se muestra en la curva de Kaplan-Meier. En cambio, al analizar en el subgrupo de ENS, no se obtienen diferencias significativas en ningún nivel de corte de porcentaje de VP. En el subestudio del MOST comentado previamente²²⁹, los pacientes tenían todos de base ENS, y sí obtuvieron una relación significativa, tanto en el análisis univariante como multivariante, incrementándose el riesgo de tener FA un 1% por cada 1% de VP añadido. En el estudio de Cheung et al., se demostró que en los pacientes portadores de dispositivos por ENS, el porcentaje de VP del 50% tiene 2 veces más riesgo de

desarrollar FA en el seguimiento²²⁸. En el estudio SAVE PACe, los pacientes también tenían ENS, y con el modo de estimulación DDD + minimización de la estimulación ventricular consiguieron una reducción del 40% en riesgo relativo de tener FA²³⁰. En el estudio de Rey et al., donde había pacientes tanto con ENS como con BAV, se demostró que al activar un algoritmo especial de minimización de estimulación ventricular en los dispositivos, se lograba disminuir de manera significativa la carga de FA a los 2 meses (8.7% vs 28%; $p < 0,001$) y a los 10 meses (1% vs 22%; $p < 0,001$) de su activación, comparado con aquellos sin dicho algoritmo²³². En el metaanálisis de Elkayam et al., que evalúa diferentes estudios donde han estudiado la relación del porcentaje de VP con la aparición de FA, concluyen que el porcentaje de VP $> 6,7\%$ es predictor independiente para la detección de FA²³¹. En cambio, también existen estudios que no lograron demostrar una relación entre el porcentaje de estimulación ventricular y la detección de FA^{233, 234}. En el ANSWER, el último estudio publicado al respecto, se quiso comparar los marcapasos DDD con un algoritmo de minimización de estimulación ventricular novedoso (SafeR) con marcapasos DDD convencionales, en cuanto a reducción del objetivo primario combinado de hospitalización por IC/FA o cardioversión²³³. Los resultados no fueron favorables, pues no encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a ese objetivo primario (HR 0,78; IC 95% [0,48-1,25], $p = 0,30$). Como se puede observar, los resultados de la literatura son bastante dispares, y en su mayoría en relación con la ENS. Nuestros resultados demuestran que la VP puede tener su influencia en la detección de FA, al menos en ciertos subgrupos, en especial en el subgrupo de BAV.

En cuanto a las características clínicas basales, los pacientes con FA detectada eran más ancianos y menos diabéticos. La edad es un factor no reversible que aumenta la posibilidad de tener FA, por lo que es razonable que se haya mostrado esa diferencia en

nuestro estudio. Cuando se estudia la detección de FA durante el seguimiento en la curva de Kaplan-Meier, se observa que la probabilidad de estar libre de FA al año de seguimiento (se escogió esta fecha a modo de referencia para todas las curvas) era menor en los pacientes con edad avanzada que en los que no (69,4% vs 83,3%; Log Rank, $p = 0,012$). En cuanto a la diabetes, no existe evidencia científica que haya demostrado que sea un factor protector para tener FA. En cambio, cuando se analizan con detenimiento aquellos estudios relacionados con la detección de FA en los dispositivos, se observa que, efectivamente, los pacientes con episodios de FA tienen menos diabetes, siendo las diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan con los grupos que no tienen FA^{222, 250, 285}. Por lo tanto, he aquí una cuestión que se puede definir como anecdótica, o al contrario, como el inicio de un tema para investigar a fondo.

Existe cierta tendencia a que los pacientes con FA detectada son más hipertensos, y de manera evidente, tienen mayor riesgo embólico, hasta 4 puntos por encima del grupo de no FA, aunque en ninguno de los dos casos se alcanzó la significación estadística ($p = 0,052$ y $p = 0,065$, respectivamente). Es de destacar que en ninguno de los estudios revisados se alcanzan diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la HTA y el riesgo embólico. La razón de esto puede ser que los pacientes con marcapasos son de por sí, la inmensa mayoría de ellos, de alto riesgo embólico. La edad, y asociada a ésta la HTA, son los verdaderos artífices de que el riesgo embólico sea tan elevado en los pacientes con marcapasos. Esa puede ser la explicación de que no se alcancen diferencias significativas, ni en nuestro trabajo, ni en los revisados al respecto^{222, 250, 271, 285}.

La presencia de cardiopatía es muy frecuente, tanto en la muestra global, como en los pacientes con FA detectada (hasta el 77% de ellos). El tamaño de la AI era mayor en

los pacientes con FA detectada ($p = 0,0001$), más de 3 mm por encima de los que no tienen FA, lo cual es razonable, pues la dilatación de la AI se encuentra dentro de la fisiopatología de la enfermedad.

La indicación de implante de marcapasos es un aspecto crucial dentro de las probabilidades de detección de la FA. Hay evidencia científica importante que defiende que en los pacientes con ENS de base hay más detección de FA durante el seguimiento^{224, 250}. En los pacientes con BAV también existen casos, pero en menor cuantía. Esto mismo es lo que ocurre cuando analizamos los datos en nuestro estudio. La ENS como indicación de implante de marcapasos tenía una supervivencia libre de FA al año de seguimiento del 65,2%, comparado con el 81,6% que tenían los pacientes con BAV (Log Rank, $p = 0,0001$). Se obvia la indicación Otras, que no tuvo ningún caso de FA durante el seguimiento. Este fenómeno se explica porque en pacientes con ENS de base, la FA forma parte de la historia natural de la enfermedad. De hecho, son estos pacientes los que tienen mayor frecuencia de antecedentes de FA paroxística previa. En los pacientes con marcapasos con BAV, la alteración de la relación entre los tiempos de contracción auricular y ventricular durante la estimulación ventricular que sigue a la aurícula detectada puede incrementar la presión telediastólica del VI y producir dilatación de la AI, facilitando el desarrollo de FA^{286, 287}.

Los predictores independientes de detección de FA durante el seguimiento, obtenidos tras el análisis multivariable, fueron:

- *La edad.* En nuestro estudio, se aumentaba el riesgo de padecer FA un 4% por cada año de edad. Es decir, que un paciente de 77 años tiene un 4% más de riesgo de tener FA que otro paciente que tenga 76 años.

- *Sexo mujer.* Una mujer tiene 2,3 veces más riesgo de tener FA durante el seguimiento que un hombre en nuestro estudio. En la población general, los hombres son los que tienen mayor riesgo de padecer FA, aunque es cierto que a edades avanzadas ese riesgo se suele igualar o incluso invertir a favor de la mujer. La posible explicación de este fenómeno en nuestra muestra es la siguiente: las mujeres son ligeramente más ancianas que los hombres y además, tienen más ENS como indicación de implante de marcapasos que éstos.
- *Antecedentes de ACV, AIT o TEP.* En nuestro estudio, un paciente con estos antecedentes tiene un riesgo casi 6,4 veces mayor de tener FA durante el seguimiento que otro que no los tenga. Es el predictor independiente más potente de los hallados tras la realización del análisis multivariable. La razón para este hallazgo puede tener varias vertientes. Una de ellas puede ser que estos pacientes tuvieran previamente FA silente, que les hubiera ocasionado el AIT o ACV, y que tras el implante del dispositivo se haya logrado detectar la FA. Hay que recordar que el TEP puede ser un factor que promueva la aparición de FA.
- *Tamaño de la AI.* En nuestro estudio aumenta un 8% el riesgo de tener FA durante el seguimiento por cada mm de tamaño de AI. Por ejemplo, un paciente con una AI de 40 mm tiene un 8% más de riesgo de tener FA durante el seguimiento que un paciente con una AI de 39mm. En el estudio de Said et al.²⁸⁸, el tamaño de la AI también es predictor independiente para la presencia de FA, teniendo una OR 1,18; IC 95% [1.07-1.29], $p = 0,001$.
- *Porcentaje de estimulación ventricular media.* En nuestro estudio, cuando esta variable ha sido sometida a la regresión de Cox, ha resultado ser

predictora independiente para la detección de FA, con un HR 1,01; IC 95% [1,007-1,013], $p = 0,040$. Esto quiere decir, que por cada 1% de VP, aumenta el riesgo de tener FA durante el seguimiento un 1%. Este resultado es similar al obtenido en el subestudio del MOST²²⁹, donde consiguieron el mismo riesgo para la detección de FA.

- *Episodios de FA paroxística previa*. El haber tenido este antecedente aumenta el riesgo de tener FA durante el seguimiento unas 3,5 veces. El motivo de esta relación es bastante evidente, pues un paciente que ha tenido previamente FA, aunque sea paroxística, puede volver a padecerla, sobre todo si no se corrigen los factores de riesgo que la propician. Por ejemplo, un paciente que tiene un SAOS sin tratamiento, puede padecer nuevamente episodios de FA paroxística.

Merece una mención especial la variable ENS como indicación de implante de marcapasos. Esta variable tuvo significación estadística tanto en el análisis univariable como el multivariable, pero la perdió en este último cuando el modelo se ajustó con el factor Episodios de FA paroxística previa. La razón para este fenómeno puede ser la siguiente: podría existir, entre la relación de la ENS y la detección de FA, un factor intermedio influyente (FA paroxística previa). De hecho, el tener antecedente de FA paroxística previa y ENS está íntima y fisiopatológicamente relacionado. En nuestro estudio, el 40% de los sujetos con ENS como indicación tiene FA paroxística previa, frente al 15% de los sujetos con BAV, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0001$).

Eventos clínicos mayores durante el seguimiento

Existe una larga evidencia científica de que la FA está asociada a la aparición de eventos clínicos mayores tales como el ACV, insuficiencia cardiaca e incluso mortalidad. En un estudio retrospectivo sueco²⁸⁹, donde identificaron 9519 pacientes con FA y los compararon con 12468 controles, en la franja de edad de los 75-85 años, el RR para tener ACV/AIT en mujeres era de 2,5; IC 95% [2,0-3,2], $p < 0,01$, y en varones de 1,9; IC 95% [1,4-2,7], $p < 0,01$. El RR para tener IC en mujeres era del 3,8; IC 95% [2,9-4,8], $p < 0,01$ y del 2,9; IC 95% [2,0-4,0], $p < 0,01$ en hombres. El RR para tener SCA en mujeres era de 1,9; IC 95% [1,1-2,1], $p < 0,01$ y no significativo en los hombres. La RR para muerte por cualquier causa en mujeres era de 1,5; IC 95% [1,3-1,7], $p < 0,01$ y no significativo en los hombres. Por tanto, se evidencia lo que ocurre con la FA en la población general.

También hay literatura abundante de los eventos clínicos mayores acaecidos en los pacientes portadores de marcapasos y con FA detectada; en la mayoría de ellos hablan de la complicación más temida de la FA, el ACV, aunque también hay datos sobre mortalidad.

En el subestudio del MOST²⁷⁸, el análisis multivariable demostró que la presencia de episodios de FAR era predictor independiente para la mortalidad total con un HR 2,48; IC 95% [1,25-4,91], $p = 0,0092$, y para muerte o ACV no fatal con un HR 2,79; IC 95% [1,51-5,15], $p = 0,0011$.

En el estudio de Capucci et al.²⁹⁰, el riesgo de embolismo fue de 3,1 veces mayor con los episodios de TA/FA que duraban más de 24 horas, (OR 3,1; IC 95% [1,1-10,5], $p = 0,01$).

En el estudio TRENDS²²², la carga de FA parece estar relacionada con el riesgo de tromboembolismo. Comparado con los pacientes con carga de FA nula, los pacientes

con alta carga de FA (>5,5 horas) en sus dispositivos tenían un HR 2,2; IC 95% [0,96-5,05], $p = 0,06$. Como se ve, el resultado no es estadísticamente significativo, pero los autores concluyen que dicha tendencia existe y que se necesitan estudios más precisos que investiguen esa relación.

Fue entonces cuando los autores del estudio ASSERT²⁵⁰ respondieron la cuestión. La FA silente estaba asociada a un riesgo aumentado de ACV isquémico o embolismo sistémico, con un HR 2,49; IC 95% [1,28-4,85], $p = 0,007$. En cambio, en este estudio, la FA silente no estaba asociada a un aumento de la mortalidad cardiovascular (HR 1,11; IC 95% [0,69-1,79], $p = 0,67$), ni a un aumento del infarto de miocardio (HR 1,52; IC 95% [0,68-3,42], $p = 0,31$), ni al aumento de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (HR 1,36; IC 95% [0,85-2,19], $p = 0,20$).

Autor y año	N	Definición de FA	Riesgo de ACV		
			HR	IC 95%	<i>p</i>
Capucci et al. 2005	725	TA/FA > 24 horas	3,1	[1,1-10,5]	0,01
Glotzer et al. 2009	2486	Carga de FA > 5,5 horas	2,2	[0,96-5,05]	0,06
Healey et al. 2012	2580	TA/FA silente	2,49	[1,28-4,85]	0,007
Boriani et al. 2014	8122	Carga de FA > 1 hora	1,89	[1,14-3,12]	0,013
Autor y año	N	Definición de FA	Mortalidad por ACV		
			HR	IC 95%	<i>p</i>
González et al. 2014	224	Episodios de FAR	9,65	[1,56-59,9]	0,015

Tabla nº 45. Estudios que han evaluado el riesgo de ACV y su mortalidad en pacientes con FA detectada en los dispositivos.

En un subanálisis del proyecto SOS AF²⁹¹, que contenía información de 8122 pacientes con dispositivos de los estudios TRENDS, PANORAMA y el ClinicalService italiano, detectaron que una carga de FA > 1 hora en los dispositivos (comparado con una carga de < 1 hora) era predictor independiente para la aparición de ACV+AIT, con un HR 1,89; IC 95% [1,14-3,12], $p = 0,013$.

En el estudio de González et al.²⁸⁰, los episodios de FAR lograron ser predictores independientes de mortalidad cardiovascular, con un HR 2,80; IC 95% [1,24-6,31], $p = 0,013$, así como para mortalidad secundaria a ACV, con HR 9,65; IC 95% [1,56-59,9], $p = 0,015$.

En nuestro estudio analizamos los eventos clínicos mayores en dos fases: en un primer momento, todos agrupados, y en segunda instancia, de manera individualizada. Al evaluar los eventos clínicos mayores de manera global destaca que, de entre todas las variables analizadas, únicamente la edad y el tener alguna cardiopatía asociada se relacionan con los eventos clínicos mayores como predictores independientes para su aparición. La edad tiene un HR 1,06; IC 95% [1,02-1,11], $p = 0,006$, lo cual quiere decir, que el riesgo de tener algún evento clínico mayor durante el seguimiento aumenta un 6% por cada año de edad. Esto tiene una explicación lógica, pues conforme los pacientes van teniendo más edad, más factores de riesgo tienen, menos sanos están, menos años de esperanza de vida tienen y por tanto, más posibilidades hay de que tengan alguna enfermedad aguda o muerte. En cuanto al ser portador de una cardiopatía, tiene un HR 4,67; IC 95% [1,60-13,6], $p = 0,005$, es decir, que el paciente que tiene cardiopatía (en general) tiene 4,6 veces más posibilidades de tener un evento clínico mayor durante el seguimiento que aquel que no tiene cardiopatía. He aquí una demostración de la verdadera relevancia de las enfermedades cardiovasculares en cuanto a la morbilidad y la mortalidad en los pacientes portadores de marcapasos

bicamerales. Las enfermedades cardiovasculares son, hoy en día, el grupo de enfermedades que más muertes causa en la población general. El tener o no tener FA no tuvo ninguna relación con la aparición de eventos clínicos mayores (de manera global) durante el seguimiento (Log Rank, $p = 0,132$).

A continuación se realizó el análisis de los eventos clínicos mayores de manera individualizada. En primer lugar se analizó la insuficiencia cardiaca descompensada. Fue el evento clínico mayor más frecuente de todos (n: 28), por delante del exitus (n: 21), ACV/AIT (n: 10) y el SCA (n: 9). No hubo ningún caso de embolismo periférico. Entre todos los factores analizados, únicamente tuvieron una relación estadísticamente significativa con la aparición de IC descompensada durante el seguimiento el ser portador de cardiopatía, tener FA detectada y el lugar de implante del electrodo ventricular.

Cuando se analizó el ser portador de cardiopatía mediante el método de Kaplan-Meier, se observó que las curvas se separaban de manera importante, siendo las diferencias entre ellas significativas (Log Rank, $p = 0,003$). Es razonable pensar que el tener cardiopatía influya de esta manera para tener IC descompensada, pues lo que sí sería extraño es que un paciente sin cardiopatía tuviera IC.

En cuanto al lugar de implante del electrodo ventricular, se observó un dato interesante: había menos probabilidades de tener IC descompensada durante el seguimiento en los pacientes con el electrodo ventricular situado en el TSVD que en aquellos con el electrodo localizado en el ápex de VD, siendo las diferencias estadísticamente significativas (Log Rank, $p = 0,035$). En la literatura existen estudios que demuestran una diferencia significativa en la FEVI entre la estimulación ventricular en el ápex de VD y el TSVD, siendo la de este último mayor²⁶⁸⁻²⁷⁰. En el trabajo de

Lewicka-Nowak et al.²⁷⁰, que es el estudio con más tiempo de seguimiento (7 años) publicado hasta la fecha sobre este tema, observaron que los niveles de BNP eran significativamente más altos en los pacientes con el electrodo en el ápex de VD que los que lo tenían en el TSVD. No obstante, desde el punto de vista puramente clínico no se ha logrado demostrar esa diferencia y por tanto hacen falta más estudios²⁶⁸. En el nuestro podemos confirmar que existe dicha relación y como se dijo con anterioridad, la inmensa mayoría de los pacientes con el electrodo en el ápex de VD lo tienen implantado desde hace muchos años (ya que la tendencia actual en nuestro centro es implantarlo en TSVD), por lo que podría haber habido tiempo suficiente como para producir el efecto deletéreo en la FE y haberse traducido esto a la clínica.

Se observó que los pacientes con FA detectada tenían más posibilidades de tener insuficiencia cardiaca descompensada durante el seguimiento que los pacientes que no tenían FA, siendo las diferencias estadísticamente significativas mediante el método de Kaplan-Meier (Log Rank, $p = 0,027$). Tras obtener este resultado, se realizó un análisis multivariable incluyendo la FA detectada y otra serie de variables, entre ellas ser portador de cardiopatía y localización del electrodo ventricular. Resultó que tanto la FA detectada como el tener algún tipo de cardiopatía eran predictores independientes para padecer IC descompensada durante el seguimiento. Un paciente con FA detectada tenía 2 veces más riesgo de tener IC descompensada durante el seguimiento que un paciente que no tuviese FA (HR 2,16; IC 95% [1,03-4,56], $p = 0,041$). La insuficiencia cardiaca es una conocida complicación de la FA, siendo esta arritmia el desencadenante de la descompensación en un 20-30% de los ingresos por IC aguda. La insuficiencia cardiaca descompensada es un potente predictor de mal pronóstico a corto y largo plazo, y es la primera causa de ingreso hospitalario en mayores de 65 años²⁹². La otra variable que logró ser predictor independiente de aparición de insuficiencia cardiaca descompensada

durante el seguimiento fue la presencia de cardiopatía. El tener una cardiopatía aumenta 10 veces el riesgo de tener IC descompensada durante el seguimiento (HR 10,7; IC 95% [1,46-79,2], $p = 0,020$). Como ya se comentó previamente, es muy complicado que un paciente que no tenga cardiopatía tenga IC descompensada. Es preciso que exista alguna cardiopatía de base para que se produzca fallo cardiaco.

Posteriormente se analizaron las variables que estaban relacionadas con la aparición de SCA durante el seguimiento. La DM, la ENS como indicación de implante de marcapasos, el ser portador de cardiopatía isquémica y el tener IC o DVI < 40% resultaron estar relacionadas con su aparición. Se realizó el correspondiente análisis multivariable para dilucidar quienes se comportaban como predictores independientes de la aparición de SCA durante el seguimiento. La DM logró ser predictor independiente (HR 4,94; IC 95% [1,22-20,0], $p = 0,025$), demostrando que, además de en la población general, es un factor de riesgo de peso para la aparición de eventos isquémicos agudos en los pacientes portadores de marcapasos bicamerales. La ENS como indicación de marcapasos fue también predictores independiente para la aparición de SCA durante el seguimiento (HR 6,56; IC 95% [1,35-31,9], $p = 0,020$). Y como no podía ser de otra manera, el tener cardiopatía de tipo isquémico era el predictor independiente más potente, aumentando en 10,6 veces el riesgo de tener un SCA durante el seguimiento (HR 10,6; IC 95% [2,16-51,5], $p = 0,004$). En nuestro estudio, los pacientes portadores de marcapasos bicamerales que han tenido previamente cardiopatía isquémica corren el riesgo de volver a tener nuevos eventos, 10 veces más que aquellos que no han tenido nunca angina o infarto.

Seguidamente se analizó el evento clínico ACV/AIT. Las variables que se relacionaban con su aparición durante el seguimiento fueron, tras utilizar el método de Kaplan-Meier, la edad avanzada (Log Rank, $p = 0,002$) y la IC o DVI < 40% (Log Rank,

$p = 0,015$). La variable CHA2DS2-VASc estuvo cercana a la significación estadística (Log Rank, $p = 0,079$). Se observó el mayor número de eventos en la puntuación CHA2DS2-VASc = 5, seguidas de la puntuación 6, 3 y 4. Los sujetos que tenían valores extremos de la escala CHA2DS2-VASc (0, 1, 2, 7 y 8) no tuvieron eventos tipo ACV/AIT. Aunque se trata de muy pocos los eventos de este tipo ($n: 10$), existe cierta tendencia a que la escala CHA2DS2-VASc es capaz de medir adecuadamente el riesgo embólico en los pacientes portadores de marcapasos bicamerales. En otros estudios la relación entre la tasa de ACV/AIT y el riesgo embólico previo del paciente logra una mejor definición^{250, 281, 293}, quizás porque tienen un mayor tamaño muestral y más tiempo de seguimiento. En el estudio de Svendsen et al., la asociación de ambas variables era independiente de que el paciente tuviera FA o no, por lo que plantean que quizás estas escalas sirvan también para medir el riesgo embólico en poblaciones sin esta arritmia²⁹³.

La FA detectada no tuvo relación significativa con la aparición de ACV/AIT tras emplear el método de Kaplan-Meier (Log Rank, $p = 0,401$), a pesar de que se trata de uno de los principales factores de riesgo para su aparición, enormemente estudiado^{294, 295}. Este hecho puede tener varios motivos. El tamaño muestral puede no haber sido suficientemente amplio como para demostrar esta relación. El corto tiempo de seguimiento realizado también puede haber influido, pues a más tiempo de seguimiento, mayores posibilidades de que suceda el evento. Sin embargo, la tasa anual de ACV/AIT en los pacientes con FA detectada de nuestra muestra es del 2,57%/año, comparado con el 1,54%/año de los pacientes sin FA. Cuando se calcula la tasa de ACV/AIT que hubo en los pacientes con FA y sin ella, clasificados por diferentes categorías de riesgo embólico, se observa cómo hay una mayor tasa de ACV/AIT en los pacientes con FA detectada, y como esa tasa va aumentando conforme aumenta el riesgo embólico de los

pacientes. Es decir, relación existe, aunque en nuestro estudio no logra la significación estadística (en Resultados, ver figura nº 32). La edad fue la única variable que logró ser un predictor independiente para la aparición de ACV/AIT durante el seguimiento, con un HR de 1,21; IC 95% [1,08-1,35], $p = 0,001$.

Autor y año	N	Tasa de mortalidad anual	
		Cualquier causa	Cardiovascular
Lamas et al. 2002	2010	Cualquier causa	7,3%/año
		Cardiovascular	3,21%/año
Toff et al. 2005	2021	Cualquier causa	7,33%/año
		Cardiovascular	4,33%/año
Healey et al. 2012	2580	Cardiovascular	2,6%/año
González et al. 2014	224	Cualquier causa	4,32%/año
		Cardiovascular	2,09%/año

Tabla nº 46. Estudios que han analizado la mortalidad por cualquier causa y de origen cardiovascular en pacientes con dispositivos.

La tasa de mortalidad anual en nuestro trabajo fue intermedia, teniendo en cuenta los datos obtenidos en estudios similares. En el estudio MOST, la tasa de mortalidad anual por cualquier causa fue de 7,3%/año y la de origen cardiovascular fue del 3,21%/año. En el estudio ASSERT²⁵⁰, la tasa de mortalidad anual de origen vascular fue del 2,6%/año; en el estudio UKPACE²²⁵ la tasa de mortalidad anual por cualquier causa fue del 7,33%/año y la cardiovascular del 4,22%/año; en el estudio de González et al.²⁸⁰ la tasa de mortalidad anual por cualquier causa fue del 4,32%/año y la cardiovascular del 2,09%/año; y en nuestro trabajo, la tasa de mortalidad anual por cualquier causa fue

del 3,86%/año (5,13%/año en el grupo de FA detectada y 3,35% en el grupo de no FA, $p = ns$). Probablemente tenga que ver el hecho de que la población de nuestro estudio tiene una media de edad de 74 años, y por tanto, tratándose de una población que habita en España, tienen una esperanza de vida de apenas unos 12-14 años²⁹⁶.

Mediante el método de Kaplan-Meier se analizaron todas aquellas variables que pudieran tener relación con la mortalidad durante el seguimiento. Se observó que los pacientes con cardiopatía tenían menos probabilidades de sobrevivir al final del seguimiento que aquellos sin cardiopatía (Log Rank, $p = 0,05$). Cuanto menos factores de riesgo y cardiopatía en general, menos posibilidades hay de morir. Algo similar ocurrió con la IC o DVI $< 40\%$. Los pacientes que tenían esta condición tenían menos posibilidades de sobrevivir durante el seguimiento que aquellos que no la tenían (Log Rank, $p = 0,018$). Aquel paciente que tiene insuficiencia cardiaca o una FEVI moderada o severamente deprimida tiene siempre peor pronóstico que aquel que no lo tenga. Mención especial merece la escala de riesgo embólico CHA2DS2-VASc. Se observó que los sujetos con una puntuación elevada en esta escala (5, 6 y 7) tenían menos posibilidades de sobrevivir que aquellos que tenían una puntuación menor (2, 3 y 4) (Log Rank, $p = 0,045$). No hubo fallecidos en las puntuaciones 0, 1 y 8. Por tanto, la escala CHA2DS2-VASc, además de ser una escala que refleja el riesgo embólico, podría servir para indicar las probabilidades de sobrevivir de los pacientes durante el seguimiento. En un subestudio del RELY ya se asociaba la escala de riesgo embólico CHADS2 con la mortalidad de los pacientes²⁹⁷. En el estudio de González et al., la escala de riesgo embólico CHA2DS2-VASc estaba relacionada con la mortalidad por cualquier causa²⁸⁰. En un subestudio del DANPACE²⁹³, las escalas de riesgo embólico CHA2DS2-VASc y CHADS2 estaban asociadas a la mortalidad, con un HR para la primera de 1,39; IC 95% [1,31-1,46], $p = 0,001$, y para la segunda un HR de 1,46; IC

95% [1,26-1,56], $p = 0,001$. Y por último, la edad avanzada, por supuesto, también tenía relación con la mortalidad (Log Rank $p = 0,022$), lo cual es una obviedad. La única variable que logró ser predictor independiente de mortalidad fue la edad.

Una vez analizados de manera pormenorizada las variables que influían en la aparición de cada uno de los eventos clínicos mayores, se quiso evaluar como éstos afectaban en la detección de FA durante el seguimiento. Se observó que el único de los eventos clínicos mayores que tenía relación con la detección de FA durante el seguimiento fue la IC descompensada (Log Rank, $p = 0,019$). He aquí la demostración de que la insuficiencia cardiaca puede ser tanto causa como consecuencia de la FA.

Tratamiento anticoagulante en pacientes con FA detectada

El riesgo embólico medido mediante la escala CHA2DS2-VASc era muy elevado, tanto en la muestra global como en los pacientes con FA (el 94% de ellos con CHA2DS2-VASc ≥ 2). Esto mismo ocurre en los pacientes incluidos en otros estudios. Este hecho hace que la inmensa mayoría de ellos tengan la indicación de anticoagulación oral en caso de que se detecte FA durante el seguimiento.

Algunos de los pacientes con FA detectada durante el seguimiento tomaba basalmente algún tipo de anticoagulante oral (31 acenocumarol y 5 dabigatran) por razones diversas (prótesis valvular mecánica, FA paroxística con indicación para ACO, TVP previa, entre otros). Al final del seguimiento y tras detectarse los 100 casos de FA con la ayuda de los dispositivos, se observó cuales habían sido las modificaciones en el tratamiento anticoagulante en estos pacientes, según su riesgo embólico medido con la escala CHA2DS2-VASc. Los 36 pacientes comentados previamente continuaron con el mismo tratamiento. 37 pacientes comenzaron a tomar anticoagulantes orales: 11

acenocumarol, 20 dabigatrán y 6 rivaroxabán. Lo más interesante fue que no todos los pacientes con FA detectada fueron anticoagulados, a pesar de tener todos ellos indicación. Hubo 26 pacientes con CHA2DS2-VASc ≥ 2 y 1 paciente con CHA2DS2-VASc = 1 que no tomaban ningún tipo de anticoagulante. Este último paciente tomaba AAS, que también entra dentro de las posibilidades terapéuticas según su riesgo embólico, aunque según las Guías Europeas de Manejo de la Fibrilación Auricular²⁷², se aconseja la anticoagulación frente a la antiagregación en estos casos.

El hecho de que esos pacientes no tomaran ningún tipo de tratamiento anticoagulante hace que se confirme el infratratamiento de estos pacientes, a pesar de que se haya confirmado la FA. Además, ninguno de los pacientes tenía contraindicaciones absolutas para el inicio de tratamiento anticoagulante²⁹⁸ (varices esofágicas de alto estadiaje, trombocitopenia significativa (<50.000 plaquetas), cirugía mayor en las 72 horas previas con alto riesgo de sangrado, hipersensibilidad documentada a todos los fármacos anticoagulantes, sangrado agudo clínicamente significativo, enfermedad hepática aguda descompensada con aumento del INR $> 1,5$, embarazo o puerperio reciente, aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73m² (únicamente para dabigatrán)). Las contraindicaciones relativas para el inicio del tratamiento anticoagulante siempre hay que estudiarlas con atención, pues hay que tener en cuenta el riesgo embólico que corre el paciente, el cual en la mayoría de las ocasiones supera al riesgo hemorrágico. Las contraindicaciones relativas²⁹⁸ para la anticoagulación son la historia previa de hemorragia intracraneal, hemorragia extracraneal mayor en los últimos 6 meses, úlcera péptica sangrante en los últimos 3 meses, historia reciente de caídas recurrentes iatrogénicas en pacientes con alto riesgo hemorrágico, demencia o deterioro cognitivo marcado sin posibilidad de mejoría, abuso crónico de alcohol. Apuntar que el riesgo de caídas no es una contraindicación en sí

misma para iniciar el tratamiento anticoagulante: por ejemplo, un paciente con un riesgo embólico anual del 5% (CHA2DS2-VASc 4-5) necesitaría caerse 295 veces en un año para que el riesgo de sangrado por caídas anulase totalmente el beneficio del acenocumarol²⁹⁹.

Se analizaron los posibles factores que influían en la decisión de no iniciar tratamiento anticoagulante en el 27% de los pacientes con FA detectada. Se observó que los pacientes no anticoagulados eran de mayor edad que los que sí lo estaban, hasta casi 4 años más. El riesgo embólico de los pacientes con FA detectada no anticoagulados en números absolutos era mayor, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. En cambio, el riesgo hemorrágico sí que era mayor en los pacientes no anticoagulados ($p = 0,005$). Los sangrados previos o predisposición y la toma de AINES o gastrolesivos también eran más frecuentes en los pacientes con FA detectada no anticoagulados ($p = 0,013$ y $p = 0,005$, respectivamente). Tras los resultados del análisis univariable, se realizó un análisis multivariable para detectar posibles predictores independientes para la toma de tratamiento anticoagulante. En primer lugar, se observó que la edad era un predictor independiente que protegía de la anticoagulación, es decir, que la evitaba. En otras palabras, la edad era uno de los motivos (predictores) independientes para no anticoagular a los pacientes con FA detectada, con un OR de 0,93; IC 95% [0,87-0,99], $p = 0,032$. En el estudio de Cabrera et al.²⁶¹, donde estudiaron el tratamiento anticoagulante en pacientes portadores de marcapasos y FA silente, existía cierta tendencia a no anticoagular a los pacientes con edad ≥ 75 años con CHADS2 ≥ 2 , con una OR 0,20; IC 95% [0,04-1.01], $p = 0,051$. En el subestudio del ORBIT-AF³⁰⁰, en el que se evaluaban las contraindicaciones para la anticoagulación de los pacientes con AF, se observó que la edad mayor de 75 años estaba asociada a las contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante, con un OR 1,31; IC 95% [1,15-

1,49], $p = 0,001$. La toma de AINES o gastrolesivos era otro factor independiente para no anticoagular, con un OR de 0,28; IC 95% [0,10-0,76], $p = 0,012$. Y por último, los sangrados previos o predisposición a ellos era el tercer factor independiente para la no anticoagulación de los pacientes, con un OR de 0,29; IC 95% [0,09-0,93], $p = 0,038$. El riesgo hemorrágico en la escala HAS-BLED no alcanzó el grado de predictor independiente.

En definitiva, he aquí varios de los motivos por los que algunos pacientes de nuestra muestra no fueron anticoagulados a pesar de tener indicación para ello. Ninguno de los tres factores predictores son contraindicaciones absolutas para la anticoagulación. De hecho, la edad es una de las variables que incluye la escala de riesgo embólico CHA₂DS₂-VASc, y a más edad, mayor riesgo embólico existe. Muchos de esos pacientes sin tratamiento anticoagulante eran pacientes muy ancianos (> 80-85 años), por lo que no se entiende por qué no estaban anticoagulados. Al parecer, en estos casos la medicina basada en la evidencia queda a un lado y se sigue una medicina más conservadora.

En cuanto a la toma de AINES y/o gastrolesivos, no se trata de ninguna contraindicación para la anticoagulación. De hecho, el 40% de los pacientes con FA detectada que tomaban ACO, también tomaban algún tipo de antiagregante, sin generar por ello problema alguno, salvo un incremento del riesgo hemorrágico, lo cual no está contraindicado. Si en algún caso se duda a la hora de introducir el tratamiento anticoagulante por tener el paciente ya un tratamiento antiagregante, este último puede permanecer, anularse o sustituirse por otro con menor tasa de sangrado, siempre siguiendo las recomendaciones marcadas por las guías. Recientemente se han publicado unas nuevas recomendaciones para este tipo de situaciones clínicas donde el tratamiento

anticoagulante oral y el tratamiento antiagregante deben convivir³⁰¹. La situación clínica clásica es el paciente con cardiopatía isquémica y fibrilación auricular.

El último de los factores predictores para no anticoagular fueron los sangrados previos o predisposición a ellos. Varios de los pacientes estudiados tuvieron sangrados previos no iatrogénicos e iatrogénicos, la mayoría de ellos con acenocumarol. Esto no es motivo suficiente para contraindicar la anticoagulación, pues existen nuevos tratamientos (NACOs) que pueden sustituir al acenocumarol y evitar los sangrados (han demostrado menor tasa de sangrados en sus respectivos ensayos clínicos).

Por tanto, ninguno de los tres factores predictores para la no anticoagulación es una contraindicación absoluta para la misma. Este resultado debe hacernos reflexionar sobre cuál es el tratamiento anticoagulante adecuado para los pacientes portadores de marcapasos bicamerales con FA detectada, cuáles son los factores en los que realmente hay que fijarse para indicar su inicio y cuáles no.

Hubo otros motivos adicionales para la no anticoagulación de los pacientes, que aunque no se registraron como variables en sí mismas, merecen un comentario. Unos pocos pacientes tenían caídas frecuentes (enfermedad de Parkinson). Se ha comentado que el riesgo de caídas no es una contraindicación en sí misma, y por tanto estos sujetos deberían estar anticoagulados, a no ser que se cumplan los supuestos antes mencionados. Hubo varios pacientes con demencia o enfermedades neurodegenerativas, a los que no se inició tratamiento anticoagulante. Se trata de una contraindicación relativa y por tanto se debe tener en cuenta el riesgo embólico. Hubo dos pacientes con lesiones craneoencefálicas: uno tenía un angioma cavernoso intracraneal y otro había tenido un hematoma subdural; se trata, igual que antes, de una contraindicación relativa y por tanto se debe tener en cuenta el riesgo embólico del paciente. Algunos pacientes

rechazaron iniciar el tratamiento anticoagulante, por lo que en este caso primó la libertad de decisión del paciente.

Hubo algunos casos especiales, en los que los episodios de FA eran de breve duración (escasos minutos) y se prefería un seguimiento estrecho previo a anticoagular al paciente. Esta situación clínica es bastante peculiar, y es preciso recordar que hay evidencia científica suficiente que ha demostrado que los episodios silentes de FA de escasos minutos de duración^{222, 250} pueden provocar eventos embólicos mayores, por lo que este motivo inicial para no anticoagular no tiene sustento en la literatura, al contrario, no se debería realizar.

7. CONCLUSIONES

- 1) Los pacientes portadores de marcapasos bicamerales de nuestro ámbito geográfico-hospitalario son personas de edad avanzada, la mayoría de ellos hipertensos y por tanto, con un riesgo embólico teórico elevado.
- 2) La incidencia de fibrilación auricular en los pacientes portadores de marcapasos bicamerales es elevada.
- 3) Los factores predictores para la aparición de FA durante el seguimiento en los pacientes de nuestra muestra son la edad, el sexo mujer, los antecedentes de ACV/AIT o TEP, el tamaño de la AI, el porcentaje de estimulación ventricular y los antecedentes de episodios previos de FA paroxística.
- 4) La incidencia de eventos clínicos mayores durante el seguimiento es elevada, destacando sobre los demás la insuficiencia cardíaca descompensada.
- 5) La FA detectada y el ser portador de alguna cardiopatía fueron factores predictores para la aparición de IC descompensada durante el seguimiento.
- 6) Los factores predictores para la aparición de SCA durante el seguimiento fueron el ser diabético, tener cardiopatía isquémica o ENS como indicación de implante de marcapasos.

- 7) El único factor predictor para la aparición de ACV/AIT durante el seguimiento fue la edad. Existe una tendencia a que la escala CHA2DS2-VASc es capaz de medir adecuadamente el riesgo embólico en los pacientes portadores de marcapasos bicamerales. En términos absolutos, hay una mayor tasa de ACV/AIT en los pacientes con FA detectada, y va aumentando conforme aumenta el riesgo embólico de los pacientes.
- 8) La tasa de mortalidad anual en nuestra muestra fue intermedia, siendo la edad el único factor predictor de la misma.
- 9) La inmensa mayoría de los pacientes con FA detectada durante el seguimiento tenían un riesgo embólico elevado. El riesgo hemorrágico era también elevado en más de la mitad de los pacientes.
- 10) Casi un tercio de los pacientes con FA detectada no tenían un tratamiento anticoagulante adecuado al final del seguimiento.
- 11) La edad, los sangrados previos y la toma de AINES/gastrolesivos fueron predictores independientes para la no anticoagulación de los pacientes con FA detectada, a pesar de tener indicación para ello.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. 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):284-288.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA 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):2370-2375.
3. Fuster V. [Therapeutic approach to the epidemic of atrial fibrillation]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55 Suppl 1:27-32.
4. 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):516-521.
5. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(22):2803-2817.
6. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ 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):2422-2434.
7. Savelieva I, Camm J. Update on atrial fibrillation: part I. *Clin Cardiol* 2008;31(2):55-62.
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY 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). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-2429.
9. Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV et al. [Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(6):616-624.
10. Gomez-Doblas JJ, Muniz J, Martin JJ et al. Prevalence of Atrial Fibrillation in Spain. OFRECE Study Results. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(4):259-269.
11. Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR, Alegria EE, Gonzalez M, I, Listerri JL. [Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(9):943-952.
12. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 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 (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. *Circulation* 2006;114(7):e257-e354.
13. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(9):1042-1046.

14. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92(1):17-40, ix.
15. Moro SC, Hernandez-Madrid A. [Atrial fibrillation: are we faced with an epidemic?]. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(1):10-14.
16. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011;91(1):265-325.
17. The 'Sicilian Gambit'. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. The Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1991;12(10):1112-1131.
18. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103(5):769-777.
19. Bosch RF, Nattel S. Cellular electrophysiology of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):259-269.
20. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339(10):659-666.
21. Chen SA, Tai CT, Yu WC et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10(3):328-335.
22. Chen YJ, Chen SA. Electrophysiology of pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(2):220-224.
23. Chou CC, Nihei M, Zhou S et al. Intracellular calcium dynamics and anisotropic reentry in isolated canine pulmonary veins and left atrium. *Circulation* 2005;111(22):2889-2897.
24. Chou CC, Zhou S, Tan AY, Hayashi H, Nihei M, Chen PS. High-density mapping of pulmonary veins and left atrium during ibutilide administration in a canine model of sustained atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(6):H2704-H2713.
25. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14(4):528-606.
26. Wright M, Haissaguerre M, Knecht S et al. State of the art: catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(6):583-592.
27. Vikman S, Makikallio TH, Yli-Mayry S et al. Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;100(20):2079-2084.
28. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1269-1270.
29. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace* 2008;10(6):668-673.

30. Shimizu A, Centurion OA. Electrophysiological properties of the human atrium in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):302-314.
31. Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, Allesie MA, van Eys GJ, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol* 2000;9(1):17-28.
32. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):230-246.
33. Wijffels MC, Dorland R, Allesie MA. Pharmacologic cardioversion of chronic atrial fibrillation in the goat by class IA, IC, and III drugs: a comparison between hydroquinidine, cibenzoline, flecainide, and d-sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10(2):178-193.
34. Franz MR, Karasik PL, Li C, Moubarak J, Chavez M. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(7):1785-1792.
35. Dobrev D, Ravens U. Remodeling of cardiomyocyte ion channels in human atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2003;98(3):137-148.
36. Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999;42(2):298-308.
37. Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S. Tachycardia-induced changes in Na⁺ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997;81(6):1045-1052.
38. Thijssen VL, Ausma J, Borgers M. Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival. *Cardiovasc Res* 2001;52(1):14-24.
39. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr. et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291(23):2851-2855.
40. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C 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.
41. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(11):e101-e198.
42. 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):476-484.
43. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009;119(18):2516-2525.

44. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91(6A):2D-8D.
45. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP 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):1636-1644.
46. 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):840-844.
47. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1996;77(1):96-98.
48. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(1):84-92.
49. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55(21):2319-2327.
50. Wang TJ, Parise H, Levy D et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292(20):2471-2477.
51. Montserrat JM, Amilibia J, Barbe F et al. [Treatment of sleep apnea-hypoapnea syndrome]. *Arch Bronconeumol* 1998;34(4):204-206.
52. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107(20):2589-2594.
53. Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110(4):364-367.
54. Gami AS, Hodge DO, Herges RM et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(5):565-571.
55. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2004;93(6):710-713.
56. 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):1736-1742.
57. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Moorthy MV, Buring JE, Albert CM. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *JAMA* 2008;300(21):2489-2496.
58. Chen LY, Shen WK. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm* 2007;4(3 Suppl):S1-S6.
59. Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace* 2009;11(1):11-17.
60. Calvo N, Brugada J, Sitges M, Mont L. Atrial fibrillation and atrial flutter in athletes. *Br J Sports Med* 2012;46 Suppl 1:i37-i43.

61. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(4):690-696.
62. Mont L, Tamborero D, Elosua R et al. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace* 2008;10(1):15-20.
63. Rienstra M, McManus DD, Benjamin EJ. Novel risk factors for atrial fibrillation: useful for risk prediction and clinical decision making? *Circulation* 2012;125(20):e941-e946.
64. Everett BM, Cook NR, Conen D, Chasman DI, Ridker PM, Albert CM. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. *Eur Heart J* 2013;34(29):2243-2251.
65. Martinez-Gonzalez MA, Toledo E, Aros F et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) trial. *Circulation* 2014;130(1):18-26.
66. 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.
67. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306(17):1018-1022.
68. Dorian P, Jung W, Newman D et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1303-1309.
69. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda JG, Van Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace* 2011;13(10):1375-1385.
70. Santamarina E, Alvarez SJ. [Social impact of stroke due to atrial fibrillation]. *Neurologia* 2012;27 Suppl 1:10-14.
71. Sherman DG, Kim SG, Boop BS et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1185-1191.
72. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-988.
73. Wang TJ, Massaro JM, Levy D 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):1049-1056.
74. Marini C, De SF, Sacco S et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36(6):1115-1119.
75. Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S, Shibazaki K, Kobayashi K, Inoue T. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2008;267(1-2):57-61.

76. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(5):679-683.
77. Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev* 2010;6(3):150-161.
78. Kaarisalo MM, Immonen-Raiha P, Marttila RJ et al. Atrial fibrillation in older stroke patients: association with recurrence and mortality after first ischemic stroke. *J Am Geriatr Soc* 1997;45(11):1297-1301.
79. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996;27(10):1765-1769.
80. Sanna T, Diener HC, Passman RS et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370(26):2478-2486.
81. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2014;370(26):2467-2477.
82. Christensen LM, Krieger DW, Hojberg S et al. Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the SURPRISE study. *Eur J Neurol* 2014;21(6):884-889.
83. Rodriguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillon P. [Epidemiology of heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(2):163-170.
84. Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, Kirchhof P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. *Europace* 2014.
85. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology* 2013;81(2):119-125.
86. Udompanich S, Lip GY, Apostolakis S, Lane DA. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *QJM* 2013;106(9):795-802.
87. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158(5 Pt 1):338-346.
88. 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):1789-1794.
89. Carlsson J, Miketic S, Windeler J 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):1690-1696.
90. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1834-1840.
91. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-1833.
92. Cordina J, Mead G. Pharmacological cardioversion for atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003713.

93. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36(1):122-133.
94. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP 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):1509-1513.
95. Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990;63(3):157-161.
96. Chorro FJ, Kirchhof CJ, Brugada J, Allessie MA. Ventricular response during irregular atrial pacing and atrial fibrillation. *Am J Physiol* 1990;259(4 Pt 2):H1015-H1021.
97. Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C et al. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;106(9):1277-1283.
98. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(3):313-321.
99. LOWN B, PERLROTH MG, KAIDBEY S, ABE T, HARKEN DE. "Cardioversion" of atrial fibrillation. A report on the treatment of 65 episodes in 50 patients. *N Engl J Med* 1963;269:325-331.
100. Van NT, Van Gelder IC, Crijns HJ. How to enhance acute outcome of electrical cardioversion by drug therapy: importance of immediate reinitiation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13(8):822-825.
101. 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):139-146.
102. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;156(22):2585-2592.
103. 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):284-290.
104. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2678-2687.
105. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr. et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(4):569-583.
106. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Jaquiss RD, Lappas DG. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(2):473-484.

107. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(6):1822-1828.
108. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102(20):2463-2465.
109. Pappone C, Rosanio S, Oreto G et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102(21):2619-2628.
110. Pappone C, Santinelli V. The who, what, why, and how-to guide for circumferential pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15(10):1226-1230.
111. Neumann T, Kuniss M, Conradi G et al. MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace* 2011;13(1):37-44.
112. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2(2):e004549.
113. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(21):2634-2640.
114. Calkins H, Reynolds MR, Spector P et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(4):349-361.
115. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311(7):692-700.
116. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311(7):692-700.
117. Khan AR, Khan S, Sheikh MA, Khuder S, Grubb B, Moukarbel GV. Catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy as first- or second-line therapy in the management of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7(5):853-860.
118. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):e1-76.
119. Chen HS, Wen JM, Wu SN, Liu JP. Catheter ablation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD007101.
120. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G et al. The Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study: an European Survey on Methodology and * Results of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014.

121. Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: how far have we come? *Rev Esp Cardiol* 2009;62(10):1087-1091.
122. Calkins H. Has the time come to recommend catheter ablation of atrial fibrillation as first-line therapy? *JAMA* 2014;311(7):679-680.
123. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27(24):3018-3026.
124. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M et al. Variations in Etiology and Management of Atrial Fibrillation in a Prospective Registry of 15,400 Emergency Department Patients in 46 Countries: The RE-LY AF Registry. *Circulation* 2014.
125. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28(10):973-977.
126. 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):1449-1457.
127. 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):1223-1229.
128. 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):2864-2870.
129. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van ST. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J* 2008;156(1):57-64.
130. Ruiz OM, Romo E, Mesa D et al. [Predicting embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: evaluation of the CHADS2 score in a Mediterranean population]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(1):29-35.
131. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69(6):546-554.
132. 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):1038-1045.
133. 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):263-272.
134. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of Anticoagulation Unlikely in Patients With Atrial Fibrillation and a CHA2DS2-VASc Score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(3):225-232.

135. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med* 1998;128(8):639-647.
136. Rastegar R, Harnick DJ, Weidemann P et al. Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4):603-610.
137. 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):183-187.
138. 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):1093-1100.
139. Nelsestuen GL, Zytkevich TH, Howard JB. The mode of action of vitamin K. Identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. *J Biol Chem* 1974;249(19):6347-6350.
140. Herman D, Peternel P, Stegnar M, Breskvar K, Dolzan V. The influence of sequence variations in factor VII, gamma-glutamyl carboxylase and vitamin K epoxide reductase complex genes on warfarin dose requirement. *Thromb Haemost* 2006;95(5):782-787.
141. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358(10):999-1008.
142. Nixdorff U. Antithrombotic strategies for the management of non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2005;100(2):191-198.
143. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120(11):897-902.
144. Oden A, Fahlen M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006;117(5):493-499.
145. 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):175-179.
146. 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):1505-1511.
147. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84(2):527-539.
148. 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):349-355.
149. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE 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):1406-1412.

150. 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):1255-1262.
151. 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.
152. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD001927.
153. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K 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.
154. Singer DE, Chang Y, Fang MC et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151(5):297-305.
155. Petersen P, Grind M, Adler J. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1445-1451.
156. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9397):1691-1698.
157. Albers GW, Diener HC, Frison L et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(6):690-698.
158. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-1151.
159. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-891.
160. van DS, Hellkamp AS, Patel MR et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013;6(4):740-747.
161. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-992.
162. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-817.
163. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-2104.
164. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126(20):2381-2391.

165. Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis of 50,578 patients. *Int J Cardiol* 2013;167(4):1237-1241.
166. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. *Clin Cardiol* 2013;36(2):61-67.
167. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014;124(15):2450-2458.
168. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34(27):2094-2106.
169. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention* 2015;10(9):1109-1125.
170. Urena M, Rodes-Cabau J, Freixa X et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(2):96-102.
171. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(25):2551-2556.
172. Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(1):1-12.
173. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013;127(6):720-729.
174. Camm AJ, Lip GY, De CR et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-2747.
175. Fuentes B, Gallego J, Gil-Nunez A et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type. *Neurologia* 2014;29(3):168-183.
176. Coma SR, Cano PO, Pombo JM. Spanish pacemaker registry. Eleventh official report of the spanish society of cardiology working group on cardiac pacing (2013). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67(12):1024-1038.
177. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67(1):58.

178. Sodeck GH, Domanovits H, Meron G et al. Compromising bradycardia: management in the emergency department. *Resuscitation* 2007;73(1):96-102.
179. Brignole M, Sutton R, Menozzi C et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27(9):1085-1092.
180. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace* 2007;9(5):312-318.
181. Brignole M, Menozzi C, Moya A et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;125(21):2566-2571.
182. Moya A, Garcia-Civera R, Croci F et al. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J* 2011;32(12):1535-1541.
183. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(2):260-264.
184. Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM et al. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm* 2012;9(5):728-735.
185. Link MS, Estes NA, III, Griffin JJ et al. Complications of dual chamber pacemaker implantation in the elderly. Pacemaker Selection in the Elderly (PASE) Investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998;2(2):175-179.
186. Mahapatra S, Bybee KA, Bunch TJ et al. Incidence and predictors of cardiac perforation after permanent pacemaker placement. *Heart Rhythm* 2005;2(9):907-911.
187. Hirschl DA, Jain VR, Spindola-Franco H, Gross JN, Haramati LB. Prevalence and characterization of asymptomatic pacemaker and ICD lead perforation on CT. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(1):28-32.
188. Armaganjian LV, Toff WD, Nielsen JC et al. Are elderly patients at increased risk of complications following pacemaker implantation? A meta-analysis of randomized trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35(2):131-134.
189. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. *Heart Rhythm* 2011;8(10):1622-1628.
190. Luria DM, Feinberg MS, Gurevitz OT et al. Randomized comparison of J-shaped atrial leads with and without active fixation mechanism. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(3):412-417.
191. Cano O, Osca J, Sancho-Tello MJ, Olague J, Castro JE, Salvador A. Morbidity associated with three different antiplatelet regimens in patients undergoing implantation of cardiac rhythm management devices. *Europace* 2011;13(3):395-401.

192. Bernard ML, Shotwell M, Nietert PJ, Gold MR. Meta-analysis of bleeding complications associated with cardiac rhythm device implantation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5(3):468-474.
193. Ghanbari H, Feldman D, Schmidt M et al. Cardiac resynchronization therapy device implantation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33(4):400-406.
194. Ahmed I, Gertner E, Nelson WB et al. Continuing warfarin therapy is superior to interrupting warfarin with or without bridging anticoagulation therapy in patients undergoing pacemaker and defibrillator implantation. *Heart Rhythm* 2010;7(6):745-749.
195. Cano O, Munoz B, Tejada D et al. Evaluation of a new standardized protocol for the perioperative management of chronically anticoagulated patients receiving implantable cardiac arrhythmia devices. *Heart Rhythm* 2012;9(3):361-367.
196. Cheng A, Nazarian S, Brinker JA et al. Continuation of warfarin during pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a randomized clinical trial. *Heart Rhythm* 2011;8(4):536-540.
197. Tischenko A, Gula LJ, Yee R, Klein GJ, Skanes AC, Krahn AD. Implantation of cardiac rhythm devices without interruption of oral anticoagulation compared with perioperative bridging with low-molecular weight heparin. *Am Heart J* 2009;158(2):252-256.
198. Tolosana JM, Berne P, Mont L et al. Preparation for pacemaker or implantable cardiac defibrillator implants in patients with high risk of thrombo-embolic events: oral anticoagulation or bridging with intravenous heparin? A prospective randomized trial. *Eur Heart J* 2009;30(15):1880-1884.
199. Birnie DH, Healey JS, Wells GA et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;368(22):2084-2093.
200. Sant'anna RT, Leiria TL, Nascimento T et al. Meta-Analysis of Continuous Oral Anticoagulants Versus Heparin Bridging in Patients Undergoing CIED Surgery: Reappraisal after the BRUISE Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014.
201. Duval X, Selton-Suty C, Alla F et al. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2004;39(1):68-74.
202. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Rising rates of cardiac rhythm management device infections in the United States: 1996 through 2003. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):590-591.
203. Johansen JB, Jorgensen OD, Moller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J* 2011;32(8):991-998.
204. Klug D, Balde M, Pavin D et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007;116(12):1349-1355.

205. Uslan DZ, Gleva MJ, Warren DK et al. Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: results from the REPLACE Registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35(1):81-87.
206. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(1):29-34.
207. Baddour LM, Cha YM, Wilson WR. Clinical practice. Infections of cardiovascular implantable electronic devices. *N Engl J Med* 2012;367(9):842-849.
208. Ruiz-Mateas F., Esteban-Luque A, Pombo-Jiménez M., Zayas-Ganforina J, Iñigo-García L. Disfunción de marcapasos. *Cuadernos de Estimulación Cardíaca* 2014;7(19):79-88.
209. de Juan-Montiel J, Olagüe-de Ros J, Morell-Cabedo S, García-Bolao I. Seguimiento del paciente con marcapasos. Disfunciones del sistema de estimulación. Efectos de indicación o programación incorrecta: síndrome de marcapasos. *Rev Esp Cardiol Supl* 2007;7(G):126-144.
210. Pérez-Vico Pozo F, Valle-Racero J. Consulta y seguimiento de pacientes portadores de marcapasos. *Manual de enfermería en estimulación cardíaca y dispositivos implantables*. 2010.
211. Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). *Europace* 2012;14(2):278-293.
212. Sorbet Izco S. Monitorización domiciliaria. *Manual de enfermería en estimulación cardíaca y dispositivos implantables*. 2010.
213. Mabo P, Victor F, Bazin P et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). *Eur Heart J* 2012;33(9):1105-1111.
214. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(10):1181-1189.
215. Halimi F, Clementy J, Attuel P, Dessenne X, Amara W. Optimized post-operative surveillance of permanent pacemakers by home monitoring: the OEDIPE trial. *Europace* 2008;10(12):1392-1399.
216. Crossley GH, Chen J, Choucair W et al. Clinical benefits of remote versus transtelephonic monitoring of implanted pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(22):2012-2019.
217. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010;122(4):325-332.
218. Hernandez-Madrid A, Lewalter T, Proclemer A, Pison L, Lip GY, Blomstrom-Lundqvist C. Remote monitoring of cardiac implantable electronic devices in Europe:

results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2014;16(1):129-132.

219. Ricci RP, Morichelli L, Quarta L et al. Long-term patient acceptance of and satisfaction with implanted device remote monitoring. *Europace* 2010;12(5):674-679.
220. Raatikainen MJ, Uusimaa P, van Ginneken MM, Janssen JP, Linnaluoto M. Remote monitoring of implantable cardioverter defibrillator patients: a safe, time-saving, and cost-effective means for follow-up. *Europace* 2008;10(10):1145-1151.
221. Spencker S, Coban N, Koch L, Schirdewan A, Muller D. Potential role of home monitoring to reduce inappropriate shocks in implantable cardioverter-defibrillator patients due to lead failure. *Europace* 2009;11(4):483-488.
222. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(5):474-480.
223. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346(24):1854-1862.
224. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(19):1385-1391.
225. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;353(2):145-155.
226. Kristensen L, Nielsen JC, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK, Andersen HR. Incidence of atrial fibrillation and thromboembolism in a randomised trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 patients with sick sinus syndrome. *Heart* 2004;90(6):661-666.
227. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J* 2011;32(6):686-696.
228. Cheung JW, Keating RJ, Stein KM et al. Newly detected atrial fibrillation following dual chamber pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(12):1323-1328.
229. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107(23):2932-2937.
230. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007;357(10):1000-1008.
231. Elkayam LU, Koehler JL, Sheldon TJ, Glotzer TV, Rosenthal LS, Lamas GA. The influence of atrial and ventricular pacing on the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34(12):1593-1599.
232. Rey JL, Quenum S, Hero M. Effect of a pacing mode preserving spontaneous AV conduction on ventricular pacing burden and atrial arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35(5):580-585.

233. Stockburger M, Boveda S, Moreno J et al. Long-term clinical effects of ventricular pacing reduction with a changeover mode to minimize ventricular pacing in a general pacemaker population. *Eur Heart J* 2015;36(3):151-157.
234. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S et al. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing. *Europace* 2012;14(5):682-689.
235. Botto GL, Ricci RP, Benezet JM et al. Managed ventricular pacing compared with conventional dual-chamber pacing for elective replacement in chronically paced patients: results of the Prefer for Elective Replacement Managed Ventricular Pacing randomized study. *Heart Rhythm* 2014;11(6):992-1000.
236. Carlson MD, Ip J, Messenger J et al. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):627-633.
237. Blanc JJ, De RL, Mansourati J et al. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 2004;6(5):371-379.
238. Camm AJ, Sulke N, Edvardsson N et al. Conventional and dedicated atrial overdrive pacing for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: the AFTherapy study. *Europace* 2007;9(12):1110-1118.
239. Gold MR, Adler S, Fauchier L et al. Impact of atrial prevention pacing on atrial fibrillation burden: primary results of the Study of Atrial Fibrillation Reduction (SAFARI) trial. *Heart Rhythm* 2009;6(3):295-301.
240. Ellenbogen KA. Pacing therapy for prevention of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4(3 Suppl):S84-S87.
241. Lee MA, Weachter R, Pollak S et al. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(11):1926-1932.
242. Hemels ME, Ruiter JH, Molhoek GP et al. Right atrial preventive and antitachycardia pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients without bradycardia: a randomized study. *Europace* 2008;10(3):306-313.
243. Mont L, Ruiz-Granell R, Martinez JG et al. Impact of anti-tachycardia pacing on atrial fibrillation burden when added on top of preventive pacing algorithms: results of the prevention or termination (POT) trial. *Europace* 2008;10(1):28-34.
244. Gillis AM, Morck M, Exner DV et al. Impact of atrial antitachycardia pacing and atrial pace prevention therapies on atrial fibrillation burden over long-term follow-up. *Europace* 2009;11(8):1041-1047.
245. Boriani G, Tukkier R, Manolis AS et al. Atrial antitachycardia pacing and managed ventricular pacing in bradycardia patients with paroxysmal or persistent atrial tachyarrhythmias: the MINERVA randomized multicentre international trial. *Eur Heart J* 2014;35(35):2352-2362.
246. Padeletti L, Purerfellner H, Adler SW et al. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(11):1189-1195.

247. Spitzer SG, Wacker P, Gazarek S, Malinowski K, Schibgilla V. Primary prevention of atrial fibrillation: does the atrial lead position influence the incidence of atrial arrhythmias in patients with sinus node dysfunction? Results from the PASTA Trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(12):1553-1561.
248. Verlato R, Botto GL, Massa R et al. Efficacy of low interatrial septum and right atrial appendage pacing for prevention of permanent atrial fibrillation in patients with sinus node disease: results from the electrophysiology-guided pacing site selection (EPASS) study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(6):844-850.
249. Lau CP, Tachapong N, Wang CC et al. Prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on long-term progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome: Septal Pacing for Atrial Fibrillation Suppression Evaluation (SAFE) Study. *Circulation* 2013;128(7):687-693.
250. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366(2):120-129.
251. Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes in the cardiac rhythm management device population: the RATE Registry design. *Am Heart J* 2009;157(6):983-987.
252. Combined Use of BIOTRONIK Home Monitoring and Predefined Anticoagulation to Reduce Stroke Risk (IMPACT). *ClinicalTrials gov* 2015;NCT00559988.
253. Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA). *ClinicalTrials gov* 2015;NCT01938248.
254. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD001927.
255. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE et al. Arterial thromboembolism in patients with sick sinus syndrome: prediction from pacing mode, atrial fibrillation, and echocardiographic findings. *Heart* 1999;81(4):412-418.
256. Sparks PB, Mond HG, Kalman JM, Jayaprakash S, Lewis MA, Grigg LE. Atrial fibrillation and anticoagulation in patients with permanent pacemakers: implications for stroke prevention. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(6):1258-1267.
257. Patel AM, Westveer DC, Man KC, Stewart JR, Frumin HI. Treatment of underlying atrial fibrillation: paced rhythm obscures recognition. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):784-787.
258. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000;160(1):41-46.
259. Carlsson J, Miketic S, Dees G, Haun S, Cuneo A, Tebbe U. Stroke prevention practices in patients with atrial fibrillation and pacemaker therapy: evidence for under-use of anticoagulation. *Europace* 2000;2(2):115-118.
260. Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M, Sherfese L, Sahr D, Hettrick DA. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(3):404-411.

261. Cabrera S, Merce J, de CR et al. Pacemaker clinic: an opportunity to detect silent atrial fibrillation and improve antithrombotic treatment. *Europace* 2011;13(11):1574-1579.
262. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E et al. Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009: increasing complexity of patients and procedures. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(16):1540-1545.
263. Coma SR, Cano PO, Pombo JM. Spanish pacemaker registry. Eleventh official report of the spanish society of cardiology working group on cardiac pacing (2013). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67(12):1024-1038.
264. Proclemer A, Ghidina M, Gregori D et al. Trend of the main clinical characteristics and pacing modality in patients treated by pacemaker: data from the Italian Pacemaker Registry for the quinquennium 2003-07. *Europace* 2010;12(2):202-209.
265. Udo EO, van Hemel NM, Zuithoff NP et al. Long term quality-of-life in patients with bradycardia pacemaker implantation. *Int J Cardiol* 2013;168(3):2159-2163.
266. Funck RC, Mueller HH, Lunati M et al. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace* 2014;16(3):354-362.
267. Bradshaw PJ, Stobie P, Knuiman MW, Briffa TG, Hobbs MS. Trends in the incidence and prevalence of cardiac pacemaker insertions in an ageing population. *Open Heart* 2014;1(1):e000177.
268. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Europace* 2012;14(1):81-91.
269. Leong DP, Mitchell AM, Salna I et al. Long-term mechanical consequences of permanent right ventricular pacing: effect of pacing site. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21(10):1120-1126.
270. Lewicka-Nowak E, Dabrowska-Kugacka A, Tybura S et al. Right ventricular apex versus right ventricular outflow tract pacing: prospective, randomised, long-term clinical and echocardiographic evaluation. *Kardiol Pol* 2006;64(10):1082-1091.
271. Healey JS, Martin JL, Duncan A et al. Pacemaker-detected atrial fibrillation in patients with pacemakers: prevalence, predictors, and current use of oral anticoagulation. *Can J Cardiol* 2013;29(2):224-228.
272. Camm AJ, Lip GY, De CR et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14(10):1385-1413.
273. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
274. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2014.

275. Meyer S, van der Meer P, van Tintelen JP, van den Berg MP. Sex differences in cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail* 2014;16(3):238-247.
276. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2013. 2014
277. Martin-Baranera M, Sanchez FP, Armario P. [Prevalence of hypertension in elderly long-term care residents in Spain. The Geriatric HTA study]. *Med Clin (Barc)* 2006;127(18):681-687.
278. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODe Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;107(12):1614-1619.
279. Healey JS, Toff WD, Lamas GA et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006;114(1):11-17.
280. Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM et al. Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm* 2014;11(12):2214-2221.
281. Botto GL, Padeletti L, Santini M et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20(3):241-248.
282. Purerfellner H, Gillis AM, Holbrook R, Hettrick DA. Accuracy of atrial tachyarrhythmia detection in implantable devices with arrhythmia therapies. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27(7):983-992.
283. DeCicco AE, Finkel JB, Greenspon AJ, Frisch DR. Clinical significance of atrial fibrillation detected by cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2014;11(4):719-724.
284. Kaufman ES, Israel CW, Nair GM et al. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. *Heart Rhythm* 2012;9(8):1241-1246.
285. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG et al. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol* 2012;110(9):1309-1314.
286. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):614-623.
287. Israel CW. The role of pacing mode in the development of atrial fibrillation. *Europace* 2006;8(2):89-95.
288. Said S, Cooper CJ, Alkhateeb H et al. Incidence of new onset atrial fibrillation in patients with permanent pacemakers and the relation to the pacing mode. *Med Sci Monit* 2014;20:268-273.
289. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL et al. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident

atrial fibrillation without concomitant diseases: a nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol* 2014;177(1):91-99.

290. Capucci A, Santini M, Padeletti L et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(10):1913-1920.
291. Boriani G, Glotzer TV, Santini M et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014;35(8):508-516.
292. Rodriguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillon P. [Epidemiology of heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(2):163-170.
293. Svendsen JH, Nielsen JC, Darkner S, Jensen GV, Mortensen LS, Andersen HR. CHADS2 and CHA2DS2-VASc score to assess risk of stroke and death in patients paced for sick sinus syndrome. *Heart* 2013;99(12):843-848.
294. Santamarina E, Alvarez SJ. [Social impact of stroke due to atrial fibrillation]. *Neurologia* 2012;27 Suppl 1:10-14.
295. Sherman DG, Kim SG, Boop BS et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1185-1191.
296. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida en España según franja de edad. Año 2013. www.ine.es 2014.
297. Oldgren J, Alings M, Darius H et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155(10):660-7, W204.
298. Fay M, Guylor P. Contraindications to The Initiation of Oral Anticoagulants & Antiplatelet Agents in Patients with Atrial Fibrillation in Primary Care. *Atrialfibrillation.org.uk* 2011.
299. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159(7):677-685.
300. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J* 2014;167(4):601-609.
301. Lip GY, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35(45):3155-3179.

9. PUBLICACIONES

1. XVI REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ANDALUZA Y CANARIA DE ESTIMULACIÓN CARDIACA. Benalmádena (Málaga). Marzo 2013.

- * “PREVALENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES PORTADORES DE MARCAPASOS BICAMERALES: RESULTADOS PRELIMINARES”. (**Comunicación oral**). **Martínez-García FJ**, Ruiz-Mateas F, Pombo-Jiménez M, Medina-Palomo C, Gil-Jiménez T, González-Bonilla F, Torres-Ortiz J, Ríos-Rojas E. Área de Cardiología del Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga).

2. CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. Valencia. Octubre 2013.

- * “DETECCIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR Y ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES PORTADORES DE MARCAPASOS BICAMERALES ¿INFRATRATAMOS?”. (**Comunicación oral**). **Francisco Javier Martínez García**, Francisco Ruiz Mateas, Marta Pombo Jiménez, Luis Antonio Iñigo García, Teresa Gil Jiménez, Francisco González Bonilla, Josefina Torres Ortiz. Área de Cardiología del Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga).

Rev Esp Cardiol. 2013;66 Supl 1:372. ISSN: 0300-8932.

3. CONGRESO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. Santiago de Compostela. Octubre 2014.

- * “RELACIÓN ENTRE LA ESTIMULACIÓN VENTRICULAR Y LA APARICIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES PORTADORES DE MARCAPASOS POR BAV” (**Comunicación póster**). **Francisco Javier Martínez-García**, Marta Pombo-Jiménez, Luis Antonio Íñigo-García, Antonio Esteban-Luque, Francisco González-Bonilla, Josefina Torres-Ortiz y Francisco Ruiz-Mateas del Área de Cardiología. Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga).

Rev Esp Cardiol. 2014;67 Supl 1:414. ISSN: 0300-8932.

4. **XVI INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PROGRESS IN CLINICAL PACING. Roma (Italia). Diciembre 2014.**

- * “ORAL ANTICOAGULATION IN PATIENTS WITH DUAL CHAMBER PACEMAKERS AND ATRIAL FIBRILLATION DETECTED”. (**Comunicación oral**). **F. Martínez-García**, M. Pombo-Jimenez, L. Iñigo-García, A. Esteban-Luque, E. Fernandez-Ochagavía, F. Gonzalez-Bonilla, J. Torres-Ortiz, F. Ruiz-Mateas. Cardiology Department, Hospital Costa del Sol, Marbella, SPAIN.

5. **AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, 64TH ANNUAL SCIENTIFIC SESSION. San Diego, California (EEUU). Marzo 2015.**

- * “UNDERTREATMENT IN PATIENTS WITH DUAL CHAMBER PACEMAKERS AND ATRIAL FIBRILLATION DETECTED”. (**Comunicación póster**). **FJ. Martínez-García**, M. Pombo-Jimenez, LA. Iñigo-García, A. Esteban-Luque, F. Ruiz-Mateas. Cardiology Department, Hospital Costa del Sol, Marbella, SPAIN.

J Am Coll Cardiol. 2015;65 (10_S):A363. ISSN: 0735-1097.

6. EUROPREVENT 2015. THE EACPR ANNUAL MEETING. Lisboa (Portugal). Mayo 2015.

- * “EPIDEMIOLOGY OF STROKE RISK IN PACEMAKER PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION DETECTED”. (**Comunicación póster**). **Francisco Javier Martínez-García**, Marta Pombo-Jiménez, Luis Antonio Íñigo-García, Antonio Esteban-Luque, Elena Fernández-Ochagavía y Francisco Ruiz-Mateas. Cardiology Department, Hospital Costa del Sol, Marbella, SPAIN.

7. HEART FAILURE 2015 / 2nd WORLD CONGRESS ON ACUTE HEART FAILURE 2015. Sevilla (España). Mayo 2015.

- * “HEART FAILURE HOSPITALIZATION IN DUAL-CHAMBER PACEMAKER PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION DETECTED”. (**Comunicación póster**). **FJ. Martínez-García**, M. Pombo-Jimenez, L. Íñigo-García, A. Esteban-Luque, E. Fernandez-Ochagavía, F. Ruiz-Mateas. Cardiology Department, Hospital Costa del Sol, Marbella, SPAIN.

8. INTERNATIONAL ACADEMY OF CARDIOLOGY. ANNUAL SCIENTIFIC SESSIONS 2015. 20th CONGRESS ON HEART DISEASE. Vancouver (Canadá). Julio 2015.

- * “PREDICTOR FACTORS OF ATRIAL FIBRILLATION DETECTION IN DUAL-CHAMBER PACEMAKER PATIENTS”. **FJ. Martínez-García**, M. Pombo-Jimenez, L. Íñigo-García, A. Esteban-Luque, E. Fernandez-Ochagavía, F. Ruiz-Mateas. Cardiology Department, Hospital Costa del Sol, Marbella, SPAIN.