



THE AMERICAN BRITISH CODRAY MEDICAL CENTER

“Impacto de la fibrilación auricular como factor de riesgo independiente para desarrollar eventos cardiovasculares en pacientes hospitalizados”

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de especialista en Cardiología

PRESENTA:

Dra. Teresa Monserrat Lagunas Romero

Profesor titular del curso:
Dr. Víctor Manuel Ángel Juárez

Profesor adjunto:
Dr. Gustavo Sánchez Miranda

Tutor
Dr. Santiago Nava Townsend.

Asesor Estadístico

Dra. María Elena Soto





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Gracias Señor por todo lo que me has enseñado, por este paso más a tu lado, por estar siempre conmigo, por tu fidelidad, por ser mi todo, Papá, por la vida que me has dado.

Gracias mami preciosa, mujer virtuosa, porque sin ti no hubiera llegado hasta donde he llegado. Por tu amor, por tu apoyo en todo momento con tu alegría eterna, por cada desvelo, por ser esa luchadora incansable... te admiro ma'.

Gracias Mitzi, mi hermana y mi amiga hermosa, amorosa como eres, mi motivadora, la ternura que te caracteriza y esa sabiduría que Dios te ha dado han fortalecido mi vida, le doy gracias a Dios porque hemos compartido una padrisima vida juntas! Sin ti nada sería lo mismo.

Hazel, mi valiente juguetón, tu ánimo me motiva, tu risa llena de alegría nuestras vidas, y tus palabras (a tu corta edad) me han enseñado tanto...

Stephanya, preciosa princesa que crece a pasos agigantados y llena de sonrisas cada uno de nuestros días.

Jorge Molina, por tu apoyo, amor y cuidados en todo momento.

Abuelita, sabia y amorosa, consintiéndome siempre, aconsejándome sin parar con tu mirada tierna, tu que a todo mundo quieres ayudar, que con un beso sanas todo dolor.

Rurris, papá Joaquín mis 2 apoyos en todo momento, gracias por el amor mostrado sin palabras.

A todos mis maestros.

Dr. Víctor Ángel, cada entrega de guardia con usted presente verdaderamente tiene jugo... Gracias por enseñarme de cardiología y de la vida.

Dr. Gustavo Sánchez, eres un hombre muy inteligente y paciente, gracias por todas tus enseñanzas.

Dr. Lupi, gracias por cada comentario acertado en nuestras sesiones de los viernes.

Dr. Nava, por su apoyo a nuestra enseñanza.

Dr. Zajarías, gracias por su apoyo, y por interesarse por los residentes.

Profe. Rotberg gracias por su disposición día a día, por ese amor a la enseñanza y por el amor por sus alumnos que irradia su mirada.

Dr. Waisser, gracias por compartir sus conocimientos con nosotros .

Dra. Nilda Espinola gracias por sus enseñanzas.

Drs. Paco Azar, Daniel Micher, Miguel Martínez, Raymundo Leal, Moises Levinstein, gracias por a su corta edad (mmm bueno medio corta edad...) ser nuestros maestros también, gracias por apoyarme y por ser mis amigos ...

Dra. Soto por su importante apoyo en este trabajo y por ese carácter del que he aprendido cosas valiosas.

A cada uno de los que ha formado parte de mi vida, de quienes he aprendido ...

Dios los bendiga.

INDICE

1. Portada	1
2. Agradecimientos	2
3. Índice	4
4. Introducción	5
5. Planteamiento del problema	8
6. Justificación	8
7. Pregunta de investigación	9
8. Hipótesis	10
a. De trabajo	
b. Alterna	
c. Nula	
9. Objetivos	10
10. Diseño del estudio	11
11. Metodología	11
a. Definiciones	12
b. Criterios de inclusión y exclusión	15
c. Análisis estadístico	16
12. Resultados	18
13. Discusión	29
14. Conclusiones	34
15. Bibliografía	35

Introducción

La fibrilación auricular (FA) afecta aproximadamente al 1% de la población general, y se encuentra aproximadamente en el 10% de los individuos mayores de 80 años.

Se asume que el número de pacientes que padece FA aumentará en los próximos años, ya que el número de adultos mayores se incrementará en la población de acuerdo al desarrollo demográfico que se presenta en las sociedades de occidente, calculando así que para el 2050, 5.6 millones de personas mayores de 60 años en E.U.A la padecerán (1), con una prevalencia calculada de 12 millones en Europa en los próximos 50 años (2).

En el Instituto de Cardiología de México, de los pacientes hospitalizados que egresan, 14% cuentan con el diagnóstico de FA, ya sea como diagnóstico primario o asociado a algún tipo de cardiopatía. En Europa se calcula que la FA es causa de un tercio de todos los ingresos por arritmias cardíacas. Aunado a esta alta y preocupante prevalencia de la enfermedad, se encuentra la presencia de posibles complicaciones de ésta.

La FA se asocia a una tasa aumentada de muerte, eventos vasculares cerebrales (EVC) y otros episodios tromboembólicos, insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones y pérdida de calidad de vida. La FA dobla la tasa de mortalidad, independientemente de otros predictores conocidos de mortalidad (2). Se considera que del 15% al 25% de los accidentes isquémicos ocurren como consecuencia de FA.

Una frecuencia ventricular rápida de largo plazo, puede resultar en una miocardiopatía inducida por taquicardia, por otro lado, también una frecuencia ventricular lenta es causante de morbimortalidad (6).

Es por esto que el diagnóstico correcto y oportuno aunado al tratamiento eficaz de la fibrilación auricular, es imperante para reducir la morbimortalidad, pero representa un verdadero desafío.

El tratamiento de la FA ha sido motivo de controversia y discusión, lo que ha motivado a la realización de estudios que comparan hacer esfuerzos por revertirla a ritmo sinusal o sólo controlar la frecuencia ventricular (<110x´en reposo).

Numerosos ensayos clínicos han descrito que el objetivo estratégico de mantener el ritmo sinusal no tiene un valor demostrable cuando se compara con la segunda opción de tratamiento comentada. Así mismo, no se ha establecido ventaja alguna del control estricto de la frecuencia ventricular (FVM <80 x´en reposo).

El mayor de los estudios de evaluación de tratamiento de ritmo versus frecuencia, el estudio AFFIRM, corroboró estos hallazgos, al reportar que no existía diferencia significativa entre ambas estrategias con respecto a la mortalidad general, evaluada como desenlace primario ni en el desenlace secundario compuesto de mortalidad total, accidente cerebrovascular incapacitante o encefalopatía anóxica, sangrado mayor o paro cardíaco.

Cabe señalar que en este estudio y en el estudio RACE ocurrió que los pacientes en el grupo de control del ritmo presentaron una tasa más alta de hospitalización así como una tendencia de mayor mortalidad a través del tiempo.

Sin embargo, en México existen pocos estudios a este respecto. Esto motivó la realización del Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (6), que es el primer registro nacional que pretende recopilar los datos epidemiológicos sobre la prevalencia de la FA en México, así como proporcionar información sobre las estrategias actualmente empleadas en nuestro país para el manejo de la FA, sea control del ritmo o de la frecuencia.

Además de las estrategias que pueden existir en el tratamiento, es importante incluir los costos en general en la estrategia del manejo médico integral, en la cual va implícito la corrección de condiciones médicas que pueden precipitar la FA, el uso de anticoagulantes para la prevención de trombo embolismo y la prevención de recurrencias.

En México existen pocos estudios en relación al impacto económico que la FA puede generar, tanto de manera individual como de manera institucional, sea la condición Pública o privada.

En cuanto al análisis de costos por FA, en Alemania, se reportó un costo promedio de 7688 \pm 954 euros por paciente en el primer año de diagnóstico de FA, siendo la mayor parte debido a hospitalizaciones y uso de medicamentos (3).

En un estudio realizado por Song (4), se encontró que el diagnóstico secundario de FA conduce a un aumento en los días de estancia intrahospitalaria, aumentando con esto los costos (hasta 3146 dólares más) comparado con aquellos sin diagnóstico secundario de FA, especialmente cuando se usaba warfarina durante la hospitalización. Resultados contrarios fueron reportados por Contreras et.al. (5) en un estudio realizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, no encontrando diferencia en los días de EIH en el grupo de pacientes con fibrilación auricular comparado con aquellos que no la desarrollaron.

A pesar de que muchos de los estudios realizados para evaluar el impacto de la FA en pacientes en diferentes situaciones clínicas sugieren que la presencia de FA es un factor de pobre pronóstico, existen otros que arrojan resultados controvertidos.

Desde 1988, Wolf había reportado que la prevención de la FA y el tratamiento de pacientes con FA y enfermedad CV podían reducir la mortalidad y la presencia de EVC disminuyendo así los costos de atención médica.

En un estudio realizado en USA en 2009 por Saczynski, en pacientes con IAM complicado con FA, se asoció a ésta con un pobre pronóstico (9), datos que fueron descritos también por Goldberg en 2002. Hersi et al, concluyó que en pacientes con SICA la presencia de FA se asociaba a un aumento en la mortalidad a corto y largo plazo.

En un estudio realizado en 944 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca (IC), se examinó el impacto de la incidencia de FA en la mortalidad. Se categorizó a los pacientes en 3 grupos: 1. Sin FA, 2. FA de reciente diagnóstico, 3. Antecedente de FA (sin FA al momento del estudio) y 4. Antecedente y FA al momento del estudio. El grupo de FA de reciente diagnóstico tuvo un riesgo de muerte 57% mayor comparado con aquellos que nunca habían tenido un episodio de FA. Aquellos que ya tenían antecedente de haber presentado FA (tuvieran o no actualmente) no se asoció con un incremento en el riesgo de muerte.

Hamaguchi y cols estudiaron el efecto de la FA en pacientes hospitalizados con falla cardíaca en Japón, reportando que la presencia de FA no era un factor de riesgo a largo plazo para presentar desenlaces adversos, incluyendo hospitalización y muerte en esta población.

Por todo lo mencionado, es evidente que la presencia de eventos cardiovasculares (CV) mayores como consecuencia de FA tiene un efecto en muchas ocasiones devastador en el individuo que los presenta, en su familia y en la sociedad en general, teniendo impacto en diferentes aspectos incluyendo el estado físico (p.ej. la disminución en la capacidad al ejercicio, en ocasiones aunado a secuelas motoras), el estado mental (por EVC manifiesto o incluso disfunción cognitiva, incluida la demencia vascular secundaria a episodios embólicos asintomáticos) y esto con repercusión en el aspecto económico, entre otros (2).

La Investigación en México en cuanto al tratamiento de la FA (y sus complicaciones) es escasa y fue nula hasta antes del inicio del estudio ReMeFA, por lo tanto no existen estudios del impacto de FA específicamente en pacientes hospitalizados, lo cual resulta necesario ante la prevalencia de este padecimiento.

Planteamiento del problema

Ante la notable importancia clínica de los eventos cardiovasculares relacionados con la FA, y la escasez de estudios en México, surgió la interrogante de si la FA mal controlada es factor de riesgo independiente para desarrollar eventos CV mayores en pacientes hospitalizados, además de si su presencia está relacionada a un manejo médico subóptimo y del impacto que tiene en los días de estancia intrahospitalaria.

Justificación

Si consideramos que los eventos cardiovasculares son un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones mayores en general desde el punto del análisis cardiológico, podemos concluir que un evento cardiovascular representa un factor de riesgo muy importante en la mortalidad nacional.

Hasta ahora los eventos vasculares cerebrales en México son la 3er causa de muerte, y se calcula que 1 de cada 5 son causados por FA, ubicándose de este modo solamente por detrás de la mortalidad por neoplasias pulmonares y por arriba de la mortalidad por cáncer de estómago en México de acuerdo a las estadísticas del 2010 (9).

El aumento de los eventos cardiovasculares conlleva a mayor enfermedad en la población y costos para los sistemas de salud independientemente a la condición socioeconómica en que se ubique.

De tal modo que el realizar una investigación en donde puedan analizarse o conocerse los posibles factores que pueden participar o contribuir en la presentación de eventos cardiovasculares mayores en pacientes que padecen fibrilación auricular y se hospitalizan podría permitirnos inferir el impacto en los costos sociales en los servicios de salud, y valorar si realmente hay una necesidad de implementar estrategias de manera efectiva y temprana.

En este estudio se pretende buscar si existe una relación entre presencia de FA, tipo de medicamento empleado para su control, estrategia o medidas con la que fueron tratados, comorbilidad, con los desenlaces: muerte, EVC, IAM, trombo embolismo, edema agudo pulmonar o falla cardiaca y su relación con los días de estancia intrahospitalaria.

Un tratamiento oportuno y adecuado es necesario para mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen fibrilación auricular y esto permitirá disminuir desenlaces mayores.

Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre la fibrilación auricular con la presencia de eventos cardiovasculares mayores, incremento de complicaciones médicas o muerte, días de estancia intrahospitalaria y costos en pacientes hospitalizados por cualquier causa?

Hipótesis

En pacientes hospitalizados que presentan FA, la falta de control de la FC o el ritmo influye de manera negativa sobre la presentación de eventos cardiovasculares mayores, conllevando una prolongación de los días de estancia hospitalaria con aumento de los costos por hospitalización.

Hipótesis alterna

1) La frecuencia cardíaca óptima o control del ritmo influyen para disminuir la presentación de eventos cardiovasculares mayores en pacientes hospitalizados por cualquier causa.

2) La presencia de FA en pacientes que se hospitalizan, se relaciona de manera independiente con la presencia de eventos cardiovasculares mayores, incremento de días de estancia hospitalaria y aumento de costos.

Hipótesis nula

La frecuencia cardíaca óptima o el control del ritmo no influyen para disminuir la presentación de eventos cardiovasculares mayores en pacientes hospitalizados.

La presencia de FA en pacientes que se hospitalizan, no se relaciona de manera independiente con la presencia de eventos cardiovasculares mayores, incremento de días de estancia hospitalaria y aumento de costos.

Objetivos

Primario

1. Determinar si la FA en pacientes hospitalizados por cualquier causa en el Centro Médico ABC, y el control del ritmo o la frecuencia de ésta, así como el uso de terapia para la prevención de tromboembolismo, tienen efecto en la presentación de eventos cardiovasculares mayores

Secundarios

1. Establecer si la presencia de FA en pacientes hospitalizados tiene impacto sobre los días de estancia hospitalaria
2. Conocer que estrategia de fármacos anti arrítmicos permitió mejor control de frecuencia o del ritmo en esta cohorte de pacientes
3. Conocer la incidencia de pacientes hospitalizados con FA que reciben anticoagulación
4. Determinar el valor del score CHADS2 y CHA2DS2 VASc que se puede considerar como factor independiente para presentar ECV mayores en pacientes con FA hospitalizados
5. Conocer el impacto de las comorbilidades en la presentación de ECV mayores y su costo.

Diseño del estudio

Estudio observacional para determinar la presencia de fibrilación auricular como factor determinante de eventos cardiovasculares mayores en pacientes hospitalizados y días de estancia intrahospitalaria

Metodología

Selección de casos:

Se revisaron los expedientes de pacientes hospitalizados en el Centro Médico ABC en un periodo de 4 años, abarcando desde el año 2008 hasta el 2011, con diagnóstico primario o secundario de fibrilación auricular. Se encontraron 299 expedientes con el diagnóstico de fibrilación auricular, de los cuales sólo 141 contaron realmente con ese diagnóstico, fuera primario o secundario. Se excluyeron los demás por no corresponder al diagnóstico.

Definiciones

Evento cardiovascular mayor: muerte, EVC, IAM, falla cardiaca, edema agudo pulmonar, TEP.

C: Insuficiencia cardiaca congestiva / disfunción ventricular izquierda

H: hipertensión

A: edad \geq 65 años

D: diabetes

S2: EVC, AIT, TE (2 puntos, el resto 1 punto)

C: Insuficiencia cardiaca congestiva / disfunción ventricular izquierda

H: hipertensión

A2: edad \geq 75 años (2 puntos)

D: diabetes

S2: EVC, AIT, TE (2 puntos)

V: enfermedad vascular conocida (insuficiencia arterial periférica, IAM previo o placas aorticas)

A: edad de 65 – 74

Sc: categoría sexo (femenino)

Diagnóstico de FA: Arritmia cardiaca con:

1. El ECG de superficie con intervalos R-R «absolutamente» irregulares, es decir, los intervalos R-R no siguen un patrón repetitivo.
2. 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.
3. La longitud del ciclo auricular (cuando es visible), suele ser variable y < 200 ms (> 300 por minuto).

Variables dependientes e independientes:

Nombre de la variable	Tipo de variable	Manera de calificarla	Variable dependiente Efecto	Variable Independiente Factores predictores
Edad	numérica	numérica		x
Género	dicotómica	1.- Femenino 2.- Masculino		x
Antecedentes	Alfanumérica			
CHADS2	numérica	numérica		x
CHA2DS2-VASC	numérica	numérica		x
FA PREVIA AL INGRESO	nominal	1.- FA paroxística 2.-FA persistente 3.- permanente		x
FA DESARROLLADA DURANTE EL INTERNAMIENTO (paroxística)	dicotómica	0.- no 1.- si		x
FVM MAX internamiento	numérica	numérica		x
FVM MAX internamiento	nominal	Estratos 1.- < 80 2.-81-110 3.->110		X
FVM PROMEDIO	numérica	numérica		x
Anticoagulación previa	nominal	0.- no tiene 1.- enoxaparina 2.- acenocumarina 3.-warfarina 4.- dabigatran		x
Anti arrítmico previo a internamiento	nominal	1.- BB 2.-calcioantoginista Dihidrop 3.- Calciantagonista no dihidrop 4.- amiodarona 5.- sotalol 6.-1c 7.- digoxina 8.- dronedarona		x
Inicio de anticoagulación durante la	nominal	0.- no tiene 1.- enoxaparina 2.- HNF		x

hospitalización		3. warfarina 4. acenocumarina 5.- xarelto 6. dabigatran		
Clexane a dosis terapéuticas		0. No 1. 1		
Clexane a dosis infra terapéuticas		0. 0 1. 1		
Inicio de anti arrítmicos durante hospitalización	nominal	1.- BB 2.-calcioantoginista Dihidrop 3.- Calciantagonista no dihidrop 4.- amiodarona 5.- sotalol 6.-1c 7.- digoxina 8. dronedarona		x
Eventos cardiovasculares mayores	nominal	0.- ninguno 1.- INFARTO DEL MIOCARDIO 2.-EVC 3.-FALLA CARDIACA O EDEMA AGUDO PULMONAR 4.- TROMBOEMBOLISMO 5.- REQ MANEJO ENUTI 6.- INTERVENCIONISMO CIRUGIA O CATETERISMO 7.- MUERTE	X	
INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	DICOTOMICA	0.- NO 1.- SI	X	
EVENTO VASCULAR CEREBRAL	DICOTOMICA	0.- NO 1.- SI	X	
EDEMA AGUDO PULMONAR O FALLA CARDIACA	DICOTOMICA	0.- NO 1.- SI	X	
TROMBOEMBOLISMO	DICOTOMICA	0.- NO 1.- SI	X	
REQUERIMIENTO DE MANEJO EN UTI	DICOTOMICA	0.- NO 1.- SI	X	
CIRUGIA DE REVASCULARIZACION	DICOTOMICA	0.- NO 1.- SI	X	

N CORONARIA O CATETERISMO				
MUERTE	DICOTOMICA	0.- NO 1.- SI	X	
CAUSA DE MUERTE	STRING		X	
DIAMETRO SISTOLICO DEL VI	NUMERICA	NUMERICA		X
DIAMETRO DIASTOLICO DE VI	NUMERICA	NUMERICA		X
Tamaño de aurícula izquierda	numérica	numérica		X
FEVI	numérica	numérica		X
SEPTUM	numérica	numérica		X
PARED POSTERIOR	numérica	numérica		X
HIPERTROFIA DE VENTRICULO IZQUIERDO	DISOTOMICA	0. NO 1. SI 2.		X
ESTENOSIS MIRTAL	NOMINAL	1)	LIGERA	ESTENOSIS MIRTAL
PRESION SISTOLICA DE LA ARTERIA PULMONAR	numérica	numérica		X
Egreso con fa	dicotómica	0.- no 1.- si		
DIAGNOSTICO DE HOSPITALIZACION	STRING			X

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de edad
- Diagnóstico de FA en cualquier momento de la hospitalización
- Ingreso hospitalario por cualquier causa

Criterios de exclusión.

Se excluirán los pacientes con arritmia cardíaca que no cumplan criterios de fibrilación auricular, así como los casos que habiendo sido seleccionados con fibrilación auricular, no tienen los datos completos en el expediente.

Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva, el cálculo de prevalencia se realizará con la fórmula habitual $P = \text{No de casos} / \text{total de población}$.

La comparación de las prevalencias de eventos cardiovasculares entre los grupos con FA controlada y no controlada, frecuencia del ritmo adecuada o no, presencia de complicaciones mayores o muerte en el estudio bivariado, se realizará a través de la prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fischer.

Factores determinantes de resultados positivos: Una vez analizada la distribución de cada variable, (normal o asimétrica) en donde se comparan los pacientes con los pacientes con eventos cardiovasculares mayores versus los que no los tuvieron para establecer los factores asociados (edad, sexo, comorbilidad, días de estancia, etc.), factores de riesgo (vasculares, etc.) mediante estadística descriptiva e inferencial en análisis bivariados para probar diferencias significativas con técnicas de chi-cuadrada para variables cualitativas o nominales, y de t de Student y ANOVA, Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para variables cuantitativas paramétricas y no paramétricas, respectivamente.

Las correlaciones entre dos variables cuantitativas continuas se realizarán mediante correlación de Pearson, o de Spearman para variables ordinales. Se realizarán análisis multivariados mediante regresión logística para la identificación

de variables independientes que modifiquen un desenlace o variable dependiente de interés.

Todos los análisis se realizarán a dos colas y serán considerados como significativos cuando $p < 0.05$. El paquete estadístico SPSS v. 17.0 (Chicago, Ill, EUA) será usado.

Resultados

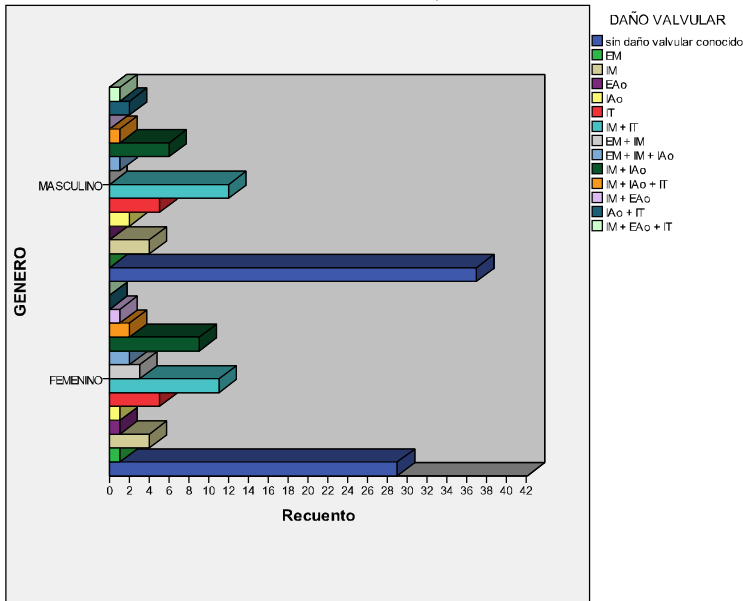
Un total de 141 pacientes fueron ingresados de los cuales 69 (49%) fueron mujeres y 72 (51%) hombres.

La edad del grupo en general fue de 71 años \pm 16 y por género las mujeres tuvieron una mediana de 81 con rango de 41-97 años y los hombres una mediana de 70 con rango de 24-98 años. Las características de los pacientes a su ingreso fueron como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia de padecimientos al momento del ingreso Hospitalario.			
	Hombres N=72 (%)	Mujeres N= 69 (%)	p
Hipertensión arterial	35 (49)	39 (57)	NS
Diabetes Mellitus	10 (14)	7 (10)	NS
Hipotiroidismo	1 (1)	18 (26)	0.0005
Dislipidemia	14 (19)	4 (6)	0.02
IAM previo	7 (10)	1 (2)	0.06
EVC previo	1 (1)	5 (7)	NS
SAOS	4 (6)	1 (2)	NS
Obesidad	2 (3)	2 (3)	NS

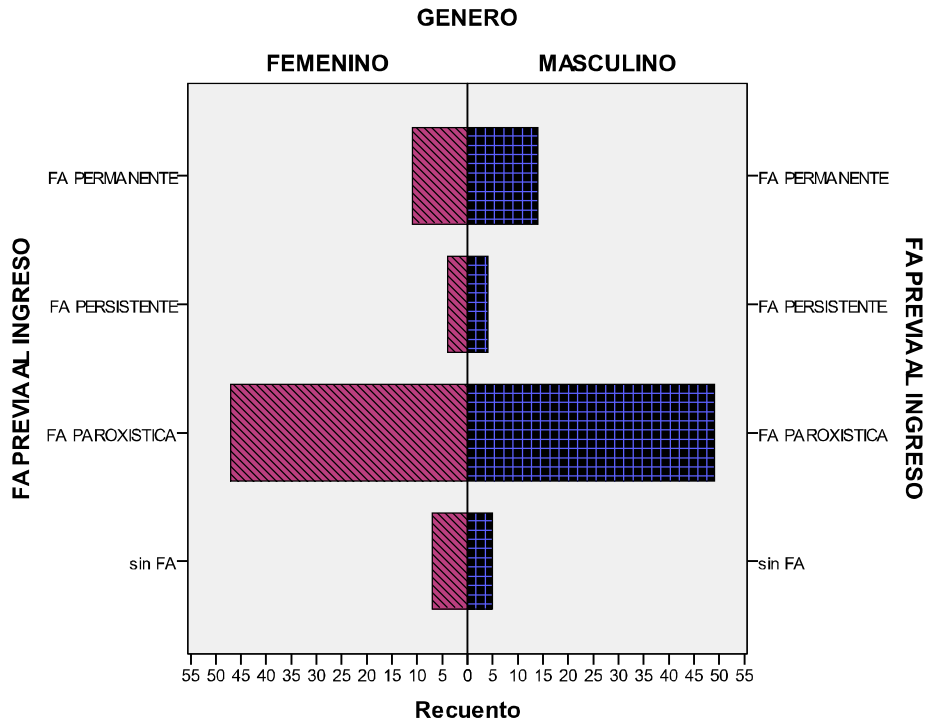
Algunos pacientes presentaban valvulopatías, de las cuales la más frecuente fue la presencia de insuficiencia mitral + insuficiencia tricuspídea (Figura 1).

Figura 1. Frecuencia de Distribución por género del daño valvular conocido en los pacientes al momento de su Hospitalización.



La frecuencia de fibrilación auricular fue similar entre género y la FA paroxística fue la mas frecuente.

Figura 2. Frecuencia de fibrilacion auricular previa al ingreso



La mediana de CHADS2 Y CHA2DS2 VASc del grupo en general fue de 2 y 3, rangos de (0-5) y de (0-8) respectivamente, la distribución por género se muestra

en las tablas 3 y 4. Un porcentaje mayor de hombres se encontraba en CHADS2=0.

Se observó que CHADS2 mayor a 1 ocurrió en 23 mujeres vs 13 en hombres lo cual mostro significancia estadística limítrofe con una $p= 0.059$.

Tabla 3- Frecuencia de CHADS2 entre genero.

CHADS2	Mujeres N= 69		Hombres N= 72		p
	n	(%)	n	(%)	
0	5	7.2	19	26.4	0.005
1	12	17.4	19	26.4	NS
2	29	42.0	21	29.2	NS
3	17	24.6	11	15.3	NS
4	4	5.8	0	0	NS
5	2	2.8	2	2.8	NS

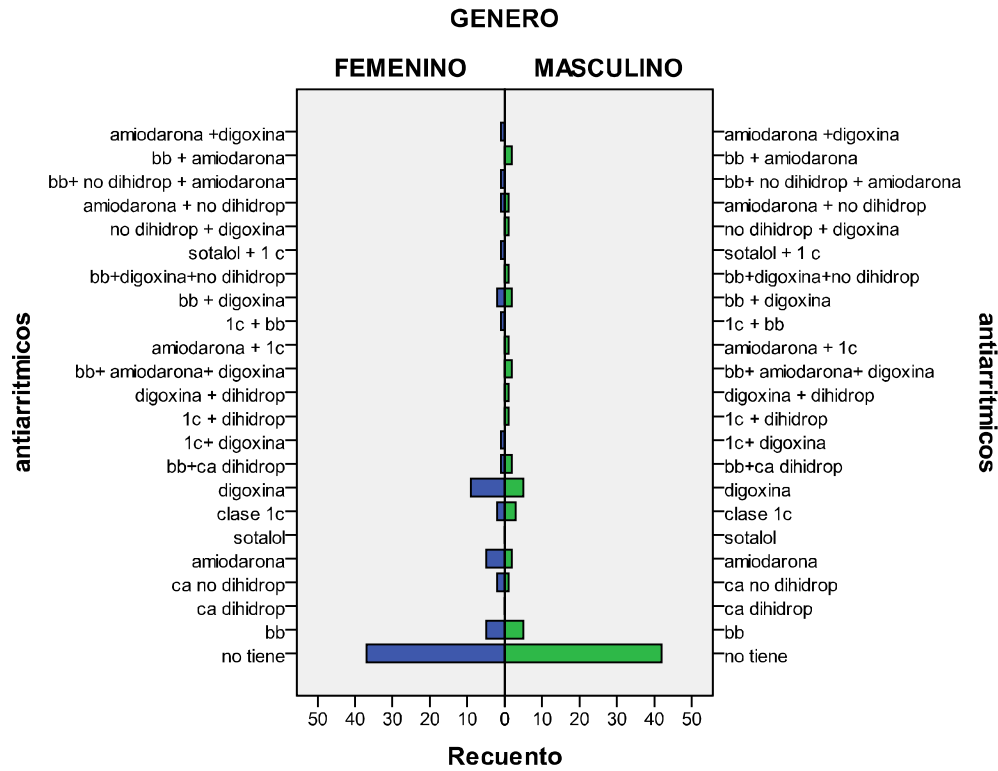
Lo mismo fue evaluado en CHADS2 vasc una calificación mayor a 1 fue mayor en mujeres 39(57%) vs hombres 12 (17%) $p= 0-0001$. Lo cual nos indica que las mujeres tuvieron un puntaje mas alto desde su ingreso y los hombres menor.

Tabla 4 Frecuencia de CHADS 2 Vasc entre genero

CHADS2 VASC	Mujeres N=69		Hombres N=72		P
	n	(%)	n	(%)	
0	3	4.3	19	26.4	0.007
1	3	4.3	12	16.7	0.03
2	2	2.9	12	16.7	0.03
3	21	30.4	17	23.6	NS
4	19	27.5	8	11.1	0.02
5	15	21.7	3	4.2	0.004
6	2	2.9	1	1.4	NS
7	2	2.9			NS
8	1	1.4			NS

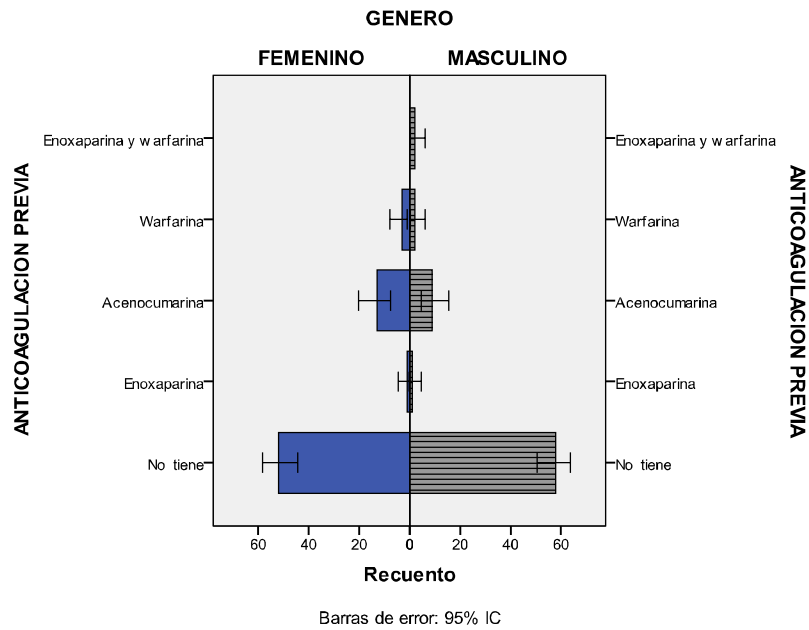
El porcentaje de pacientes que recibían antiarrítmicos se muestra en la Tabla 3, siendo los más utilizados la digoxina y los betabloqueadores.

Figura 3. Frecuencia de la distribución del esquema de antiaritmicos que los pacientes recibían antes de su hospitalización



El esquema de anticoagulación que recibían previo al internamiento se muestra en la figura 4.

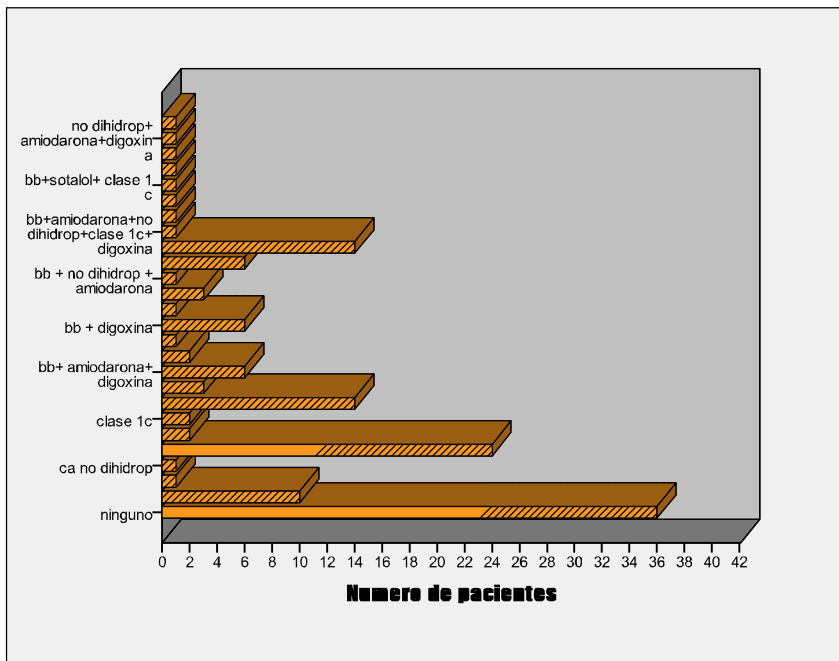
Figura 4- Frecuencia de anticoagulantes recibidos por los pacientes previo a la Hospitalización



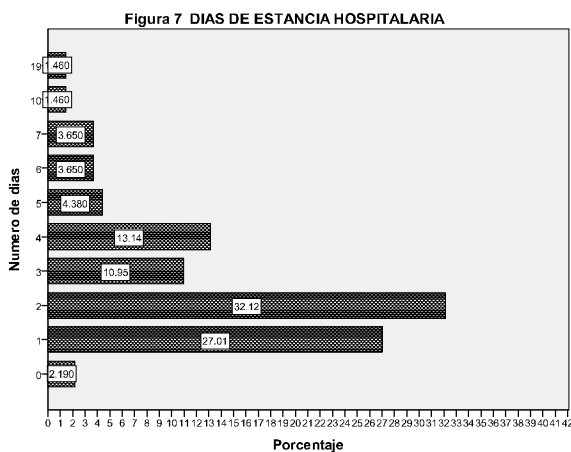
Se inició anticoagulación con clexane en 110 pacientes, encontrando en 22% uso de dosis infraterapéutica.

Los esquemas de antiarrítmicos que fueron iniciados durante la hospitalización se muestran en la figura 5.

Figura 5. Tipo de antiarrítmico iniciado al momento de la Hospitalización.



La mediana de los días de estancia hospitalaria fue de 2 con rango de (0-19) días, la distribución se muestra en la figura 7.



Los eventos finales que se presentaron durante la hospitalización de estos pacientes, se muestran en la tabla 6. Solo fallecieron mujeres y el CHADS2 y CHA2DS2 Vasc, fue mas alto en estos casos en comparación con pacientes que no fallecieron, con significancia estadística, $p= 0.006$ y 0.001 , respectivamente.

Tabla 7

	Hombres N (%)	Mujeres N (%)
Evento vascular cerebral	0	2 (3)
Falla cardiaca o edema agudo pulmonar	8 (11)	6 (9)
Muerte	0	2 (3)

Tabla 7.- CHADS2 y CHADS2VASC en pacientes que fallecieron.

	Fallecieron	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CHADS2	NO	138	1.72	1.138	.097
	SI	2	4.00	1.414	1.000
CHADS2-VASC	NO	138	2.76	1.736	.148
	SI	2	7.00	1.414	1.000

Los pacientes que desarrollaron EVC y fallecieron fueron 2, en ellos no se encontró relación con diabetes, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, SAOS, hipotiroidismo o IAM previo, uno tenía hipertensión arterial, y otro tenía

antecedente de EVC previo. Ambos casos llegaron al hospital sin anticoagulación previa, ambos recibían algún tipo de antiarrítmico, no desarrollaron FA durante su hospitalización, uno tenía FA paroxística desde su ingreso y el otro FA permanente. En relación a CHADS2 y CHA2DS2 VASc su calificación fue alta. (Tabla 12).

De 14 pacientes que presentaron edema agudo pulmonar o falla cardiaca, lo único que mostró significancia fue el antecedente de infarto al miocardio previo, χ^2 de 15.27, $p = 0.003$. De estos 14 pacientes todos ingresaron con FA al hospital (Tabla 9). El 7.8% contaba con CHADS2 ≥ 2 y el 10% tenía CHA2DS2 VASc ≥ 2 .

Tabla 9. FA PREVIA AL INGRESO * EDEMA AGUDO PULMONAR O FALLA CARDIACA

Recuento

		EDEMA AGUDO PULMONAR O FALLA CARDIACA		Total
		NO	SI	
FA PREVIA AL INGRESO	SIN FA	12	0	12
	FA PAROXISTICA	84	12	96
	FA PERSISTENTE	8	0	8
	FA PERMANENTE	23	2	25
Total		127	14	141

Tabla 10. Frecuencia de CHADS2 en pacientes con Edema agudo pulmonar o Falla cardiaca.

		EDEMA AGUDO PULMONAR O FALLA CARDIACA		Total
		NO	SI	
CHADS2	0	24	0	24
	1	28	3	31
	2	43	7	50
	3	26	2	28
	4	2	2	4
	5	3	0	3
Total		126	14	140

Tabla 11.- Frecuencia de CHA2DS2 VASc en pacientes con falla cardiaca o edema agudo pulmonar

	EDEMA AGUDO PULMONAR O FALLA CARDIACA		Total
	NO	SI	
CHA2DS2-VASc 0	22	0	22
1	15	0	15
2	12	2	14
3	31	7	38
4	24	3	27
5	16	2	18
6	3	0	3
7	2	0	2
8	1	0	1
Total	126	14	140

Tabla 12. CHADS2 en pacientes que desarrollaron EVC

	EVENTO VASCULAR CEREBRAL		Total
	NO	SI	
CHADS2 0	24	0	24
1	31	0	31
2	50	0	50
3	27	1	28
4	4	0	4
5	2	1	3
Total	138	2	140

Tabla 13. CHADS2Vasc en pacientes que desarrollaron EVC

	EVENTO VASCULAR CEREBRAL	Total
--	--------------------------	-------

		NO	SI	
CHADS2-VASC	0	22	0	22
	1	15	0	15
	2	14	0	14
	3	38	0	38
	4	27	0	27
	5	18	0	18
	6	2	1	3
	7	2	0	2
	8	0	1	1
Total		138	2	140

En el análisis de regresión logística, se encontró que la hipertensión arterial es un factor de riesgo para desarrollar edema agudo pulmonar y falla cardíaca. La presencia de este desenlace se asoció a más días de estancia hospitalaria, esto mostró significancia estadística. Tabla 14.

Tabla 14. Análisis de Regresión Logística binaria.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Chasd2vas	.018	.481	.001	1	.970	1.019
	chads2	.754	.658	1.312	1	.252	2.126
	faprevin	-.583	.422	1.909	1	.167	.558
	genero2	1.058	.916	1.334	1	.248	2.881
	hipert	-2.110	.860	6.021	1	.014	.121
	diaest	.207	.090	5.347	1	.021	1.230
	Constante	-4.461	1.955	5.209	1	.022	.012

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Chasd2vas, chads2, faprevin, genero2, hipert, diaest.

Tabla 15. Características clínicas y del tratamiento encontradas en los pacientes en relación a la presencia de Evento cardiovascular mayor

Característica	Con evento cardiovascular mayor N=16 (11)	Sin evento cardiovascular mayor N=125 (89%)	p
FA desarrollada durante el internamiento	0	11 (8)	NS
FV Máxima	120 ± 44	113 ± 41	NS
Anti coagulación previa al internamiento	3 (19)	28 (23)	NS
Sin control del ritmo	8 (50)	57 (46)	NS
Promedio de PSAP al momento del ingreso	62 ± 19	39 ± 13	0.001

Mediante un análisis de regresión logística se encontró que la PSAP es un factor relacionado y es estadísticamente significativo. Wald 11.091 p = 0.001.

Tabla 16 . Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a PSAP2	.086	.026	<u>11.091</u>	1	.001	1.090
Constante	-5.735	1.376	17.383	1	.000	.003

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: PSAP2.

Promedio de la Presion pulmonar en los pacientes que desarrollaron evento Cardiovascular mayor.

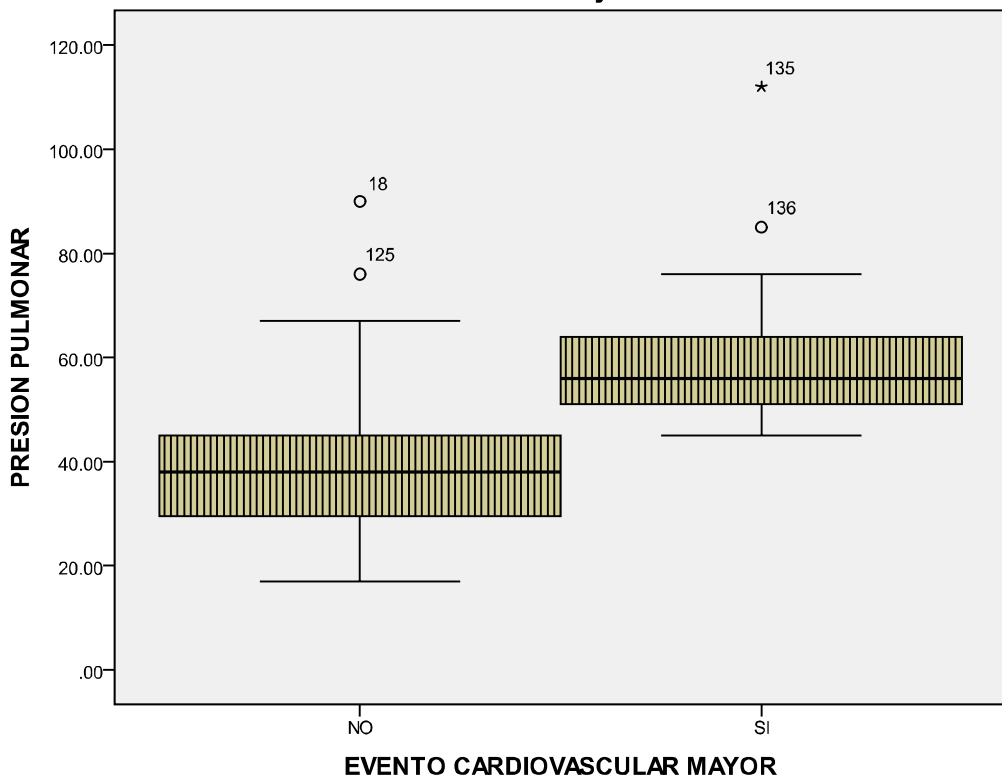


Tabla 17 Frecuencia de comorbilidad asociada a los pacientes que presentaron evento cardiovascular mayor y su comparación con quienes no lo tuvieron

Característica clínica	Evento cardiovascular mayor 16	Sin evento cardiovascular mayor 125	p
Obesidad	3 (19)	1 (0.8)	0.005
Diabetes	2 (13)	15 (12)	NS
Hipertensión	6 (38)	69 (55)	NS
Dislipidemia	2 (13)	16 (13)	NS
Tabaquismo	3 (19)	8 (6)	NS
SAOS	1 (6)	4 (3)	NS
Hipotiroidismo	1 (6)	18 (14)	NS
EVC previo	1 (6)	5 (2)	NS
IAM previo	4 (25)	4 (3)	0.006
CHADS2 mayor a 2	13 (81)	72 (58)	0.07
CHA2DS2 VASc mayor a 2	16 (100)	87 (70)	0.01
FA PREVIA AL INTERNAMIENTO	16 (100)	114 (91)	NS
No tenían anti arrítmicos antes de su llegada al hospital	9 (56)	70 (56)	NS

En base a lo anterior se analizaron las variables que resultaron de interés y con significancia estadística mediante un modelo de regresión logística, para determinar los factores principales que pudieran tener una asociación con los eventos cardiovasculares mayores, quedando como factores relevantes IAM previo y la PSAP elevada y esto es altamente significativo.

Tabla 18. Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a						
PSAP2	.086	.026	10.930	1	.001	1.090
Constante	-5.699	1.378	17.113	1	.000	.003
Paso 2 ^b						
obesidad	23.101	23068.883	.000	1	.999	1.078E10
PSAP2	.092	.028	10.556	1	.001	1.096
Constante	-6.384	1.572	16.492	1	.000	.002
Paso 3 ^c						
obesidad	22.764	22022.705	.000	1	.999	7.693E9
iamperevio	2.710	1.324	4.189	1	.041	15.031
PSAP2	.096	.030	10.102	1	.001	1.101
Constante	-6.968	1.773	15.439	1	.000	.001

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: PSAP2.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: obesidad.

c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: iamperevio

Discusión

En este estudio evaluamos el impacto de la fibrilación auricular, el control del ritmo o de la frecuencia y la presencia de tratamiento para prevención de trombosis, en 141 pacientes hospitalizados. Encontramos que no existe una diferencia significativa en la tasa del desenlace buscado, compuesto de muerte, EVC, IAM, falla cardíaca, edema agudo pulmonar o TEP durante la estancia intrahospitalaria con respecto a estos aspectos; tampoco encontramos diferencia significativa en ninguno de los componentes de ese desenlace. Encontramos que los pacientes que presentaron falla cardíaca contaban con el antecedente de haber sufrido un infarto al miocardio en la historia cardiovascular, esto con significancia estadística. Esto concuerda con los resultados reportados por Jabre y cols (13) quienes estudiaron a 3220 pacientes que hubieran presentado infarto al miocardio y evaluaron el impacto de la FA dependiendo del momento de presentación de ésta con respecto al infarto. Reportaron que la FA se asoció con un incremento en la mortalidad independientemente de las características clínicas al momento del infarto, y que este riesgo variaba de acuerdo con el momento de presentación, siendo mayor si ésta ocurría después de 30 días del infarto.

Los 2 pacientes que presentaron EVC y fallecieron no contaban con anticoagulación previa al evento, no se relacionaron con comorbilidades como diabetes, dislipidemia, obesidad, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), IAM previo, hipotiroidismo o tabaquismo, uno de ellos era hipertenso y otro tenía el antecedente de un EVC previo.

Estos datos son diferentes a lo reportado en la literatura con respecto a la comorbilidad. Se menciona que la obesidad si se asocia a un mayor riesgo de FA (16). Se reporta que se encuentra en un 25% de los pacientes con FA (2). Lin y cols encontraron que los adipocitos pueden modular directamente las propiedades electrofisiológicas y las corrientes de iones, causando mayor arritmogénesis en los mocitos de la aurícula izquierda. En el estudio realizado por Badheka sobre la influencia de la obesidad en los desenlaces en la fibrilación auricular se reportó que la obesidad se asociaba con un incremento en el riesgo de fibrilación auricular. En cuanto al SAOS, se ha documentado una alta prevalencia de fibrilación auricular en los pacientes que lo padecen, misma que no presentaron los pacientes que fallecieron en nuestro estudio. La apnea del sueño, especialmente cuando se asocia a hipertensión, diabetes mellitus y cardiopatía estructural, puede ser un factor fisiopatológico de FA debido a los aumentos en la presión y el tamaño auriculares inducidos por la apnea o los cambios autonómicos (2). Además se ha observado que el uso de CPAP previene la recurrencia de FA posterior a cardioversión (17). La diabetes mellitus que requiere tratamiento médico se encuentra en un 20% de los pacientes con FA y puede contribuir al daño auricular. Así mismo en cuanto al síndrome metabólico se ha reportado que, aunado a marcadores de inflamación, es un predictor de recurrencia de FA posterior a ablación, esto encontrado sólo en pacientes con FA no paroxística (18). El tabaquismo se ha implicado en un amplio espectro de arritmias, incluyendo paro sinusal transitorio, bradicardia, taquicardia sinusal, FA, bloqueo sinoatrial, bloqueo AV y taquiarritmias ventriculares. En un estudio se reportó que el diámetro de la aurícula derecha correlacionó con la cantidad de cigarrillos consumidos (19). En

otro encontraron que entre los pacientes con FA, una historia reciente de tabaquismo se asociaba a un incremento en el riesgo de mortalidad de todas las causas (21), mientras que otro estudio no encontró efecto del tabaquismo en el riesgo de FA (esto estudiado en pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo [20]).

En un estudio realizado por Friberg se reportó al antecedente de IAM y los eventos embólicos previos como predictores independientes de EVC isquémico, no así la enfermedad tiroidea (24). Los pacientes que fallecieron en nuestro estudio uno era portador de hipertensión, que es un factor de riesgo de la incidencia de FA y las complicaciones de EVC y tromboembolia sistémica (2) y el otro había tenido EVC previo.

Nuestros hallazgos son similares a los encontrados por Hamaguchi y cols (25) quienes estudiaron el efecto de la FA en pacientes hospitalizados (con falla cardiaca en Japón), reportando que la presencia de FA no era un factor de riesgo a largo plazo para presentar desenlaces adversos. Sin embargo existen diferencias entre ese estudio y el nuestro. Nuestro estudio incluyó pacientes con un amplio número de escenarios clínicos, y los pacientes incluidos en el estudio de Hamaguchi y cols fueron hospitalizados por falla cardiaca como diagnóstico principal, ellos incluían rehospitalización en el desenlace adverso, lo cual no fue valorado por nosotros y la mayoría de nuestros pacientes se encontraban ya con FA al momento del ingreso, la más prevalente fue la FA paroxística, y del total de los pacientes que fallecieron uno padecía FA de este tipo y el otro permanente.

En cuanto a esto Poci encontró que independiente de la presentación (paroxística, persistente o persistente de larga evolución), la FA en pacientes con síndrome agudo coronario aumentaba casi al doble el riesgo de mortalidad a largo plazo (23). En nuestro estudio, como comentamos, de los pacientes que fallecieron, uno tenía FA paroxística y el otro permanente.

En el estudio V-HeFT I y II, la FA no aumentó la morbilidad o mortalidad de pacientes con falla cardíaca leve a moderada (26). El estudio PRIME-II demostró que ni la FA preexistente ni la de reciente inicio se relacionó independientemente a desenlaces primarios en el seguimiento a largo plazo en pacientes con falla cardíaca crónica (27). De tal modo que, el efecto de la FA preexistente así como la de reciente inicio aún es de controversia en la mortalidad de pacientes hospitalizados.

Los estudios Framingham Heart y COMET (28) encontraron que la FA preexistente no se asociaba a desenlaces adversos, mientras que la FA de reciente inicio se asoció a aumento en la mortalidad y morbilidad en pacientes con falla cardíaca.

En un análisis retrospectivo del estudio SOLVD, Dries et al reportaron que, después del análisis multivariado, la FA se asoció de manera significativa con la mortalidad por todas las causas; con una tasa de 34% (11). En nuestro estudio fue de 1.4%. Esto puede ser debido al número reducido de pacientes que fallecieron en nuestra población. Es posible que la tendencia a presentar esa incidencia en ese estudio, la cual no se vio en el nuestro, se deba al seguimiento a mayor plazo. Sin embargo nosotros advertimos que nuestros datos que fueron a corto plazo, no permiten una predicción firme con respecto a los resultados a largo plazo.

Los resultados de nuestro estudio fueron contrarios a los del estudio prospectivo de Suzuki et al en el que la falta de anticoagulante fue un factor predictor independiente de mortalidad en pacientes con FA (29). La falta de un efecto benéfico del uso de anticoagulantes previo a presentar el evento vascular cerebral en nuestro estudio fue sorprendente. La falta de beneficio probablemente fue debida a limitado poder estadístico, ya que sólo 2 pacientes presentaron EVC.

En un estudio realizado por Strange (12) realizado en una población con una presión arterial sistólica de la arteria pulmonar elevada estimada por ecocardiografía reportaron que la hipertensión pulmonar se relacionaba a un aumento significativo de la mortalidad. En nuestro estudio encontramos que la PSAP elevada y fue un factor relacionado a la presencia del desenlace primario lo cual mostro una asociación estadística que debe ser tomada en cuenta.

Los resultados en este estudio durante los días de estancia hospitalaria son alentadores, sin embargo una evaluación a largo plazo de los desenlaces primarios podría evaluar la reproducibilidad de estos hallazgos.

Conclusiones

En pacientes hospitalizados que presentan FA, fuera de ritmo o de la frecuencia, desde el momento de la hospitalización y el uso previo de anticoagulante no parece influir en la prevalencia de EVC, IAM, TEP; falla cardiaca o edema agudo pulmonar durante su estancia hospitalaria.

El antecedente de infarto agudo del miocardio y PSAP elevada deben ser considerados como factores predisponentes de un evento cardiovascular mayor en estos pacientes, independientemente al tipo de tratamiento antiarrítmico y del tipo de anticoagulante.

Bibliografía

1. Fuster. et al. ACC/AHA/ESC Practice Guidelines. *Circulation*. 2006;114:700-752.
2. Camm AJ et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. 2.^a edición. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(12):1483.e1-e83
3. Reinhold et al. The costs of AFib in patients with cardiovascular comorbidities. *Europace Oxford Journals* 2011.
4. Song, et al. Impact of atrial fibrillation and oral anticoagulation on hospital costs and length of stay. *Am J Health Syst Pharm* 2012;60(4):329-38.
5. Contreras AE. Et al. Atrial fibrillation in postoperative cardiac surgery. Prevalence and hospitalized period. *Medicina (B Aires)* 2010;70(4):339-42.
6. Pedro Iturralde-Torres et al. Registro Mexicano de Fibrilación Auricular. *ArchCardiolMex* 2011;81(1):13-17
7. Ahmed A. Incident atrial fibrillation and mortality in older adults with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7(7):1118-21.
8. Castaño R. et al. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrilación Auricular, México: Secretaría de Salud, Actualización febrero de 2011.
9. Saczynski JS. et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; Jul 15;104(2):169-74.
10. <http://www.inegi.org.mx>.
11. Dries D, Exner D, Gersh B, Domanski M, Waclawiw M, Stevenson L. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998;32(3):695-703.
12. Strange G, Playford D, Stewart S, Deague J, Nelson H, Kent A. et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012.

13. Jabre P, Jouven X, Adnet F, Thabut G, Bielinski SJ, Weston SA, et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation* 2011;123(19):2094-100.
14. Saxonhouse SJ, Curtis AB. Risks and benefits of rate control versus maintenance of sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003;91(6A):27D-32D.
15. Lin YK, Chen YC, Chen JH, Chen SA, Chen YJ. Adipocytes modulate the electrophysiology of atrial myocytes: implications in obesity-induced atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2012;107(5):293.
16. Badheka A, Rathod A, Kizilbash M, Garg N, Mohamad T, Afonso L. Influence of Obesity on Outcomes in Atrial Fibrillation: Yet Another Obesity Paradox. *Am J Med* 2010; 123(7): 646-651.
17. Schweitzer P. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea. *Vnitř Lek* 2008;54(10):1006-9.
18. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P. et al. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(14):1295-301.
19. Erdal A. Relationship between acute atrial fibrillation attack and intensive cigarette smoking. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12(6).
20. Ariansen I, Reims HM, Gjesdal K, Olsen MH, Ibsen H, Devereux RB. et al. Impact of alcohol habits and smoking on the risk of new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with ECG left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Blood Press* 2012; 21(1):6-11.
21. Pawar PP, Jones LG, Feller M, Guichard JL, Mujib M, Ahmed MI. et al. Association between smoking and outcomes in older adults with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;55(1):85-90.
22. Olesen JB, Lip GY, Lane DA, Køber L, Hansen ML, Karasoy D. et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med.* 2012;125(8):826.e13-23.

23. Poçi D, Hartford M, Karlsson T, Edvardsson N, Caidahl K. Effect of new versus known versus no atrial fibrillation on 30-day and 10-year mortality in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2012;110(2):217-21.
24. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33(12):1500-10.
25. HAMAGUCHI S et al. Effects of Atrial Fibrillation on Long-Term Outcomes in Patients Hospitalized for Heart Failure in Japan. A Report From the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circulation Journal* 2009;73: 2084-2090.
26. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87(6 Suppl):VI102-10.
27. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ, Boomsma F, van Gelder IC, van den Berg MP. et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21(15):1238-45.
28. Swedberg K. et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with betablockers: results from COMET. *European Heart Journal* (2005) 26, 1303–1308.
29. Suzuki S, Yamashita T, Ohtsuka T, Sagara K, Uejima T, Oikawa Y. et al. Prevalence and prognosis of patients with atrial fibrillation in Japan: a prospective cohort of Shinken Database 2004. *Circ J* 2008;72(6):914-20.