

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"DR. IGNACIO CHAVEZ"

**"FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES
ORALES ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K"**

**PROTOCOLO DE TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN**

CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JUAN JOSÉ CRUZ CRUZ

TUTOR Y ASESOR DE TESIS

DR. RAÚL IZAGUIRRE ÁVILA

MÉXICO D.F.

2015



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.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

Dr. José Fernando Guadalajara Boo.

TUTOR DE TESIS

Dr. Raúl Izaguirre Ávila.

TESISTA

Dr. Juan José Cruz Cruz

DEDICATORIA

A mis Padres por su amor y apoyo incondicional.

A mi hermana por crecer junto a mi.

Al Dr. Raúl Izaguirre por su guía y por compartir su experiencia y pasión por la investigación.

A la QFB Evelyn Cortina de la Rosa por su paciencia, comprensión y por su apoyo con el análisis estadístico.

TABLA DE CONTENIDO

<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>5</u>
<u>EPIDEMIOLOGÍA</u>	<u>5</u>
<u>FACTORES DE RIESGO</u>	<u>6</u>
<u>DEFINICIÓN</u>	<u>7</u>
<u>CLASIFICACIÓN</u>	<u>7</u>
<u>FISIOPATOLOGÍA</u>	<u>8</u>
<u>ABORDAJE</u>	<u>11</u>
<u>TRATAMIENTO</u>	<u>13</u>
<u>CONTROL DE LA FRECUENCIA</u>	<u>13</u>
<u>CONTROL FARMACOLÓGICO DE LA FRECUENCIA</u>	<u>14</u>
<u>CONTROL DEL RITMO</u>	<u>14</u>
<u>ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO</u>	<u>17</u>
<u>MODELOS PARA EL MANEJO CON LOS ANTICOAGULANTES ORALES</u>	<u>20</u>
<u>METODOLOGÍA</u>	<u>23</u>
<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	<u>24</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>25</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>24</u>

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente y su prevalencia e incidencia continúan en aumento.¹ La fibrilación atrial afecta a un 1-2% de la población y este porcentaje probablemente aumentará en los próximos 50 años.² La prevalencia de la FA aumenta con la edad, desde el 0,5% a los 40-50 años, hasta un 5-15% a los 80 años.³ Los varones están afectados más frecuentemente que las mujeres. El riesgo de sufrir FA a lo largo de la vida es aproximadamente del 25% en las personas que han alcanzado la edad de 40 años.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor parte de los datos epidemiológicos sobre FA se han obtenido en los Estados Unidos y Europa Occidental. Se estima que alrededor de 2.2 millones de personas en EU y 4.5 millones en la Unión Europea padecen fibrilación auricular.⁵

Durante los últimos años se ha presentado un incremento en las admisiones hospitalarias por FA debido a una combinación de factores que incluyen el envejecimiento de la población, una prevalencia incrementada de cardiopatías crónicas, así como a un diagnóstico más frecuente mediante el uso de dispositivos de monitoreo ambulatorio.⁶ La prevalencia ajustada por edad es mayor en hombres, en quienes se ha duplicado de 1970 a 1990, mientras que en mujeres ha permanecido inalterada.⁷ La edad media de los pacientes con fibrilación atrial es de 75 años. Aproximadamente 70% de los individuos que padecen FA se encuentran entre 65 y 85 años de edad.⁸ En el Reino Unido, los hallazgos del estudio SAFE (Screening for Atrial Fibrillation in the Elderly)⁹ mostraron una prevalencia de FA en mayores de 75 años del 7.2% con una incidencia anual de FA de novo del 1.6%. De acuerdo a datos epidemiológicos actuales se proyecta que 15.9 millones de personas tendrán FA en los Estados Unidos para el 2050.¹⁰

Respecto a las diferencias étnicas, algunos estudios han demostrado que el riesgo ajustado por edad de desarrollar FA en personas de color es menos de la mitad que en los blancos¹¹. La fibrilación auricular es menos común en los afroamericanos que en los pacientes caucásicos con insuficiencia cardíaca. En México no existen datos epidemiológicos sobre la prevalencia de FA, aunque se encuentra en marcha un registro nacional que se espera brinde información al respecto a la brevedad.¹² La FA es un problema de salud extremadamente costoso. A nivel global el costo anual por paciente es cercano a los 3,000 euros.¹³ Teniendo en cuenta la prevalencia de FA, la repercusión económica es enorme, representando en Europa un gasto anual de aproximadamente 13.5 billones de euros.

La fibrilación auricular es un factor de riesgo a largo plazo para ictus, insuficiencia cardíaca, y mortalidad por todas las causas, especialmente en mujeres.¹⁴ La tasa de mortalidad de los pacientes con FA es casi el doble comparado con los pacientes en ritmo sinusal y esta ligado a la gravedad de la enfermedad cardiovascular subyacente.¹⁵ La fibrilación auricular ha sido un factor de riesgo independiente para mortalidad en los grandes ensayos clínicos de insuficiencia cardíaca. En el estudio COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) no hubo diferencias significativas en mortalidad por todas las causas en aquellos que tenían FA al ingresar al estudio, pero sí se observó un incremento en la mortalidad en aquellos que desarrollaron FA durante el seguimiento.¹⁶ En el cohorte Val-Heft de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, el desarrollo de FA estuvo asociado a un peor pronóstico.¹⁷

FACTORES DE RIESGO

La fibrilación atrial frecuentemente coexiste con otros factores de riesgo cardiovascular, que a su vez incrementan la posibilidad de complicaciones asociadas a la arritmia. Los factores predisponentes más comunes pueden incluir alteraciones no cardiovasculares (infecciones, enfermedad pulmonar obstructiva, hipertiroidismo) como cardiovasculares (hipertensión, enfermedad coronaria, valvulopatía). El estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) demostró que casi un 56.5% de los pacientes con FA de novo podían ser atribuidos a factores de riesgo cardiovascular comunes, incluyendo hipertensión, obesidad, diabetes mellitus y tabaquismo.¹⁸

El estudio Framingham recientemente publicó una escala de riesgo para el desarrollo de FA que incorpora variables como la edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica, intervalo PR, soplos cardíacos clínicamente significativos, así como insuficiencia cardíaca congestiva.¹⁹ El estudio ARIC también demostró que en una población que incluyó dos grupos étnicos, una puntuación que incorpora edad, raza, altura, presión arterial sistólica, uso de fármacos antihipertensivos, presencia de soplos cardíacos, hipertrofia ventricular izquierda, dilatación auricular, diabetes mellitus, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca congestiva fue predictiva para el desarrollo de fibrilación auricular.²⁰

La FA está asociada a una tasa aumentada de muerte, accidentes cerebrovasculares (ACV) y otros episodios tromboembólicos, insuficiencia cardíaca y hospitalizaciones, pérdida de calidad de vida, capacidad reducida para el ejercicio y disfunción ventricular izquierda.

La presencia de FA incrementa al doble la tasa de mortalidad, independientemente de otros predictores conocidos de mortalidad.²¹ La FA aumenta 5 veces el riesgo de accidente cerebrovascular y uno de cada cinco ACV se atribuye a esta arritmia. Los ACV isquémicos

asociados a FA son a menudo fatales y los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados por su episodio isquémico y son más propensos a sufrir recurrencias que los pacientes con otras causas de ACV.²²

DEFINICIÓN

La FA es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por activación auricular desordenada con el consecuente deterioro de la función mecánica atrial. En el electrocardiograma (ECG), la FA se caracteriza por la ausencia de ondas P, las cuales son reemplazadas por ondas oscilatorias rápidas que varían en amplitud, forma y tiempo, asociadas a una respuesta ventricular rápida e irregular cuando la conducción AV está intacta.²³ La respuesta ventricular a la FA depende de propiedades electrofisiológicas del nodo AV y otros tejidos de conducción, el tono vagal y simpático, la presencia o ausencia de vías accesorias, así como la acción de medicamentos. Los ciclos cardiacos regulares (intervalos R-R) son posibles en presencia de bloqueo AV o taquicardia por reentrada intranodal o ventricular. En pacientes con marcapasos, el diagnóstico de FA requiere la inhibición temporal del dispositivo para exponer la actividad auricular. La presencia de una taquicardia irregular, sostenida, con complejo QRS ancho, sugiere fibrilación atrial con conducción por vía accesoria o con bloqueo de rama subyacente.²⁴

CLASIFICACIÓN

La fibrilación auricular ha sido clasificada de diferentes formas. La fibrilación auricular aislada es aquella que afecta a pacientes menores de 60 años sin evidencia de cardiopatía estructural. Los pacientes con FA aislada tienen un riesgo tromboembólico menor que otros pacientes con FA. En un estudio con seguimiento a largo plazo (30 años) se encontró que la mortalidad por todas las causas en pacientes con FA aislada es similar a los pacientes de características similares sin fibrilación atrial.²⁵

Algunos sistemas de clasificación dividen a la fibrilación atrial en FA primaria y secundaria. La fibrilación atrial secundaria tiene una causa aguda y potencialmente reversible, como hipertiroidismo o intoxicación etílica. Puede ocurrir también después de la cirugía cardiaca.

La fibrilación auricular también se clasifica en paroxística, persistente, persistente de larga evolución o permanente en función de las características clínicas, que también son una muestra de la fase de la enfermedad. Esta clasificación ha demostrado ser especialmente útil en el tratamiento diferencial.²⁶ Los cambios entre las distintas formas de la enfermedad son

comunes, y la progresión por las distintas fases (paroxística – persistente – persistente de larga duración – permanente) es habitual.

Paroxística. Se autolimita habitualmente en menos de 48 horas aunque puede llegar hasta los 7 días. El punto de corte de 48 horas es importante puesto que a partir de ese momento la cardioversión espontánea es menos frecuente y se debe plantear la necesidad de instaurar tratamiento con anticoagulantes orales.

Persistente. Se presenta cuando un episodio dura más de siete días requiriendo la cardioversión bien eléctrica o bien farmacológica.

Persistente de larga evolución. Es una FA de ≥ 1 año de evolución en la que se decide seguir una estrategia de control del ritmo.

Permanente. La presencia de la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico) . No se persigue modificar el ritmo sino controlar la frecuencia de respuesta ventricular.

FISIOPATOLOGÍA

La fibrilación auricular sólo puede producirse y mantenerse en condiciones concretas. La recurrencia de episodios de fibrilación origina con el tiempo, cambios electrofisiológicos y funcionales en el tejido auricular conocidos como remodelado auricular. Por su parte, el avance del remodelado incrementa la frecuencia y prolonga la duración de los episodios de fibrilación auricular hasta la fibrilación persistente o permanente. Cuanto más tiempo persista la fibrilación auricular, menos posibilidades existen de restablecer el ritmo sinusal de forma permanente. El remodelado auricular tiene un papel importante en la patogenia de la fibrilación auricular, dado que favorece el curso crónico de la enfermedad y la aparición de enfermedades concomitantes.

Existen varios cambios fisiopatológicos que preceden a la fibrilación auricular. En las aurículas, la proliferación y diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos y el aumento del depósito de tejido conectivo y fibrosis son los marcadores distintivos de este proceso. El remodelado estructural produce una disociación eléctrica entre los haces musculares y heterogeneidad de la conducción local que facilita el inicio y la perpetuación de la FA. Este sustrato electroanatómico permite que se produzcan múltiples circuitos pequeños de reentrada que pueden estabilizar la arritmia. Después del inicio de la FA, se produce una serie de cambios en las propiedades electrofisiológicas, la función mecánica y la ultraestructura de las aurículas, con una evolución temporal diferente y con distintas consecuencias fisiopatológicas.²⁷ El proceso de remodelado eléctrico contribuye al aumento de la estabilidad de la FA durante los primeros días después del

inicio. Los principales mecanismos celulares que subyacen al acortamiento del periodo refractario son la regulación a la baja de la corriente de entrada de Ca^{2+} a través de los canales de tipo L y la regulación al alza de las corrientes rectificadoras de entrada de K^{+} .²⁸ La recuperación de la refractariedad auricular normal tiene lugar en los primeros días del restablecimiento del ritmo sinusal.

En pacientes con FA y un sistema de conducción normal (en ausencia de vías accesorias auriculoventriculares o disfunción del sistema His-Purkinje), el nodo auriculoventricular funciona como un filtro de frecuencia para prevenir frecuencias ventriculares rápidas. Los principales mecanismos que limitan la conducción auriculoventricular son la refractariedad intrínseca del nodo auriculoventricular y la conducción oculta. Los impulsos eléctricos que llegan al nodo auriculoventricular pueden no ser conducidos hasta los ventrículos, pero pueden alterar la refractariedad del nodo auriculoventricular y enlentecer o bloquear los latidos auriculares siguientes.

La fibrilación auricular se produce por una activación cíclica no ordenada (reentrada) que conduce a una actividad auricular rápida e irregular (>350 pulsaciones/minuto). La reentrada está causada por una transmisión anormal del potencial de acción entre las distintas regiones miocárdicas, que producen activaciones cíclicas capaces de despolarizar las células excitables antes del impulso eléctrico normal. El potencial de acción ectópico generado en una región cardíaca concreta no activa la zona limítrofe mientras las células todavía se encuentran en la fase refractaria. Si el potencial de acción se propaga por otra vía, se produce una activación temprana antes de la entrada del impulso del nódulo sinusal en cuanto se ha superado el período refractario de la región. De esta forma puede producirse una transmisión cíclica de la activación.

La reentrada puede producirse en un único foco y provocar una descarga rápida regular; no obstante, también pueden existir simultáneamente varios focos de reentrada inestables (múltiples ondas), que producen una actividad irregular y fibrilación.²⁹

Cuando la frecuencia auricular es alta, aumenta la concentración de calcio en las células miocárdicas auriculares, lo que en pocos minutos da lugar a una desactivación inicial fisiológica asociada a la tensión de entrada de calcio. A medio plazo (tras horas o días) se produce una reducción de la absorción del calcio debida a la expresión limitada de los canales del calcio. Como consecuencia de ello se acortan los potenciales de acción y, consecuentemente, los períodos refractarios de las células, lo que a su vez favorece la aparición y el mantenimiento de las reentradas cíclicas en el miocardio auricular.³⁰

El metabolismo alterado del calcio reduce la contractilidad de los miofilamentos de las células auriculares e incluso puede llegar a eliminarla. Además, la FA altera la diferenciación de los miocitos cardíacos hasta formas celulares fetales con pérdida continuada de filamentos contráctiles.

La consecuencia de estos procesos fisiopatológicos es una contracción auricular limitada, e incluso suprimida, lo que ralentiza considerablemente el flujo sanguíneo, llegando incluso a suspenderlo, y favorece la formación de trombos. La orejuela izquierda es uno de los lugares preferidos para la formación de trombos.³¹

La hipocontractilidad induce una fibrosis con cambios histológicos típicos en el miocardio auricular. Como consecuencia de este “remodelado estructural” se produce una dilatación de la aurícula izquierda, especialmente de la orejuela. La disfunción contráctil siempre va acompañada de una eyección cardíaca limitada. Estos cambios aparecen tras un período de tiempo de semanas o meses.

Los cambios funcionales y estructurales derivados del remodelado electrofisiológico y estructural explican la tendencia hacia una fase crónica de la fibrilación auricular paroxística y el incremento de la resistencia al tratamiento en la fibrilación auricular prolongada.

La pérdida aguda de la función mecánica auricular coordinada tras el inicio de FA reduce el gasto cardíaco en un 5-15%. Este efecto es más pronunciado en pacientes con distensibilidad ventricular disminuida, en los que la contracción auricular contribuye de forma significativa al llenado ventricular. Las frecuencias ventriculares elevadas limitan el llenado ventricular debido a un intervalo diastólico corto. El retraso en la conducción intraventricular o interventricular relacionado con la frecuencia puede conducir a una desincronización del ventrículo izquierdo y posteriormente a una reducción del gasto cardíaco. Además, la irregularidad de la frecuencia ventricular puede reducir el gasto cardíaco. Debido a la relación que existe entre fuerza e intervalo, las fluctuaciones de los intervalos R-R producen una gran variabilidad en la fuerza del latido cardíaco ulterior y a menudo causan un déficit en el pulso. La elevación persistente de la frecuencia ventricular por encima de 120-130 lpm puede producir taquimiocardiopatía ventricular.³²

La reducción de la frecuencia cardíaca es capaz de restablecer la función ventricular normal y prevenir la dilatación posterior y el daño auricular.

La fibrilación auricular puede presentarse en pacientes con un corazón estructuralmente sano, sin embargo, es más frecuente que se desarrolle en enfermos con patología estructural, como la valvulopatía reumática (sobre todo la estenosis mitral), cardiopatía aterosclerosa, hipertensión arterial y el hipertiroidismo. En alrededor del 3 al 10% de los casos no puede descubrirse ninguno

de aquellos trastornos asociados o causantes de esta arritmia a pesar de realizar una investigación exhaustiva; se habla entonces de una fibrilación auricular idiopática o aislada.³³

Los mecanismos fisiopatológicos relacionados al ictus en los pacientes con fibrilación auricular son multifactoriales. Está ampliamente aceptado que la estasis en la aurícula izquierda y la orejuela de la aurícula izquierda, que conduce a la formación del trombo, probablemente sea una causa primaria de tromboembolia sistémica. El material trombótico asociado a FA se localiza más frecuentemente en la orejuela izquierda, sitio que no puede ser examinado de forma rutinaria mediante la ecocardiografía transtorácica.³⁴ Aunque se considera que la formación de un trombo requiere al menos un episodio de fibrilación atrial sostenida de aproximadamente 48 horas, se han identificado trombos mediante ecocardiografía transesofágica con intervalos de tiempo más cortos.³⁵

La formación del trombo comienza con la triada de Virchow, la cual consiste en estasis sanguínea, disfunción endotelial e hipercoagulabilidad. El aturdimiento de la orejuela izquierda parece ser responsable del riesgo incrementado de eventos embólicos después de la cardioversión eléctrica o farmacológica.³⁶

El aturdimiento atrial es máximo inmediatamente después de la cardioversión, con recuperación progresiva de su función a los pocos días, pudiendo tardar en ocasiones hasta 3 o 4 semanas, dependiendo de la duración de la FA.³⁷ Lo anterior explica la observación de que más del 80% de los eventos tromboembólicos posteriores a la cardioversión se presentan en los 3 primeros días.³⁸ Las comorbilidades que se dan en los ancianos, como disfunción diastólica, diabetes mellitus, hipertensión y aterosclerosis aórtica, se asocian a un aumento del volumen auricular izquierdo y tal vez a una mayor predisposición a la estasis y la formación de trombos en la aurícula izquierda.³⁹

La sobrecarga de volumen y la dilatación de la aurícula izquierda pueden conducir, de por sí, a un estado protrombótico a través de mecanismos inducidos por la distensión y la disfunción endotelial. Además, la aparición de fibrilación auricular puede llevar a la activación de factores hemostáticos.⁴⁰ Por otra parte, se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de marcadores de activación plaquetaria (tromboglobulina beta, factor plaquetario IV y P selectina soluble), aumento de los marcadores plasmáticos de la trombogénesis (complejos trombina-antitrombina) y evidencia de disfunción y lesión endoteliales (factor von Willebrand), que están correlacionados de manera independiente con tromboembolia.⁴¹

ABORDAJE

Las manifestaciones clínicas de la fibrilación auricular son síntomas como palpitaciones, mareos, dolor torácico e incluso disnea y síntomas de insuficiencia cardíaca. Tampoco es infrecuente que los pacientes no presenten síntomas durante los episodios de arritmia. Las exploraciones realizadas con ECG muestran que el 70% de las recurrencias de fibrilación auricular no presentaron síntomas clínicos.⁴²

La fibrilación auricular cursa con frecuencia de forma asintomática y puede pasar inadvertida: Los síntomas de muchos pacientes no se corresponden con los episodios de fibrilación. Las investigaciones han puesto de manifiesto que entre el 33% y el 70% de los pacientes no presentan síntomas.⁴³ Los pacientes pueden estar asintomáticos sobre todo si la respuesta auriculoventricular es normal y la respuesta ventricular es moderada, lo cual se da en 30-40% de los pacientes y su incidencia es mayor en los pacientes de edad avanzada. Un pulso irregular debe despertar siempre la sospecha de FA, aunque es necesaria la monitorización por electrocardiograma (ECG) para diagnosticarla. En pacientes con sospecha de FA se recomienda como primer paso realizar un ECG de doce derivaciones. Cualquier arritmia que tenga características electrocardiográficas de FA y dure lo suficiente para que se pueda registrar con un ECG de 12 derivaciones, o por lo menos 30 segundos en una tira de ritmo, se debe considerar FA. Para diagnosticar la fibrilación auricular se recomienda proceder de forma escalonada. En primer lugar es necesario realizar un ECG de 12 derivaciones y un ecocardiograma transtorácico, además de definir con precisión los síntomas asociados a la arritmia y clasificar el tipo de fibrilación auricular. También deben analizarse la función tiroidea, renal y hepática, y posibles signos de inflamación con pruebas de laboratorio. Es conveniente estratificar al paciente de acuerdo a los síntomas asociados propuestos por la European Heart Rhythm Association como parte de la evaluación inicial. (Tabla 1).

Tabla 1. Puntuación EHRA de los síntomas asociados a FA.

Grado EHRA	Puntuación
EHRA I	Síntomas leves
EHRA II	Síntomas leves»: la actividad diaria normal no está afectada
EHRA III	Síntomas graves: la actividad diaria normal no esta afectada
EHRA IV	Síntomas incapacitantes: Se interrumple la actividad diaria normal

EHRA:European Heart Rhythm Association

Los métodos para la vigilancia no continua del ECG disponibles incluyen ECG programado o ECG estándar activado por síntomas, monitoreo Holter (24 horas a 7 días) y registros transesofágicos, dispositivos activados por el paciente, dispositivos activados automáticamente y grabadoras de bucle externas. Se ha calculado que el registro Holter de 7 días o diario y el Holter de eventos activado por síntomas pueden documentar la arritmia en un 70% de los pacientes con FA y que su valor predictivo negativo para la ausencia de FA está entre 30 y 50%.⁴⁴

La FA puede manifestarse inicialmente como un evento vascular cerebral o ataque isquémico transitorio, y es razonable presumir que la mayor parte de los pacientes experimenta episodios asintomáticos de arritmia, a menudo autolimitados, antes de que se diagnostique la FA por primera vez.⁴⁵ Se debe analizar un ecocardiograma en busca de signos de cardiopatía estructural. Se debe establecer el momento de inicio del episodio de arritmia para definir el tipo de FA. La mayor parte de los pacientes con episodio de FA de menos de 48 horas pueden ser cardiovertidos sin riesgo de EVC. Si es mayor de 48 horas o hay dudas sobre la duración, se puede utilizar la ecocardiografía transesofágica para descartar la presencia de trombos intracardiacos previamente a la cardioversión.⁴⁶ Los pacientes con FA y signos de insuficiencia cardíaca aguda requieren un control urgente de la frecuencia y, a menudo, cardioversión. Se debe realizar un ecocardiograma de urgencia en pacientes con deterioro hemodinámico para evaluar la función del ventrículo izquierdo, las válvulas cardíacas y la presión del ventrículo derecho. Después del manejo inicial de los síntomas y las complicaciones, se debe buscar las causas subyacentes de FA. Es razonable realizar una prueba de esfuerzo en pacientes con síntomas o factores de riesgo de cardiopatía isquémica. Se debe realizar un diagnóstico inmediato de EVC por tomografía computarizada de urgencia en los pacientes con signos y síntomas para éste, y proceder al tratamiento adecuado.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con FA tiene como objetivo reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas a la FA. La prevención de las complicaciones relacionadas con la FA se basa en el tratamiento antitrombótico, el control de la frecuencia ventricular y el tratamiento adecuado de las enfermedades cardíacas concomitantes.

CONTROL DE LA FRECUENCIA

En pacientes con FA permanente o sintomática persistente el control de la frecuencia es la terapia de elección. Existen dos abordajes para conseguir ese control de la frecuencia cardíaca que varía

en función de la edad y las comorbilidades de los pacientes. En el abordaje estricto se recomienda una frecuencia de 60 a 80 pulsaciones por minuto en reposo y de 90 a 110 pulsaciones/min en ejercicio moderado⁴⁷ mientras que en el abordaje permisivo se acepta una frecuencia cardiaca inferior a 110 pulsaciones/min.

En el estudio RACE II se apunta que los pacientes que pueden tolerar frecuencias superiores a 80 pulsaciones/min se benefician de un abordaje tolerante de la frecuencia cardiaca.⁴⁸

Control farmacológico de la frecuencia

Los betabloqueantes son los medicamentos de referencia en caso de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial. Sin embargo, existe el peligro de un empeoramiento hemodinámico agudo en caso de insuficiencia cardíaca manifiesta. Los betabloqueantes tienen una contraindicación relativa en los pacientes con enfermedades crónicas obstructivas respiratorias. Los antagonistas del calcio tipo verapamilo y diltiazem actúan en caso de fibrilación auricular taquiarrítmica sin vía accesoria. Presentan una buena eficacia en la fibrilación auricular paroxística. En caso de crónicas obstructivas respiratorias, son preferibles a los betabloqueantes. Los antagonistas del calcio están contraindicados en caso de síndrome de Wolff-Parkinson-White. La digoxina está indicada en los pacientes que, además de fibrilación auricular, padecen insuficiencia cardíaca. Debido a las numerosas contraindicaciones absolutas y relativas, no suele ser el fármaco de referencia. La digoxina prolonga la duración y aumenta la frecuencia de episodios de fibrilación auricular paroxística. La amiodarona es un antiarrítmico importante con propiedades simpaticolíticas y de bloqueador de canales del calcio. Está indicado para el control de la frecuencia en pacientes críticos que, la mayoría debido a una disfunción del ventrículo izquierdo con hipertensión, no son candidatos a recibir tratamiento con betabloqueantes o antagonistas del calcio.

Control del ritmo

De acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de fibrilación auricular, en los pacientes con sintomatología marcada o limitación evidente de la función de bombeo cardíaco debe lograrse el restablecimiento y mantenimiento del ritmo sinusal²⁶. Este abordaje se denomina como control del ritmo. La cardioversión puede ser farmacológica o eléctrica.

La cardioversión eléctrica es eficaz y fácil de realizar. Suele emplearse cuando no se produce cardioversión espontánea. La cardioversión farmacológica es eficaz cuando la fibrilación auricular es de aparición reciente. Puede administrarse flecainida a los pacientes sin cardiopatía estructural. En el caso de conversión a flúter auricular, la administración de antiarrítmicos de clase IV puede producir una conducción AV rápida. Por consiguiente, este tipo de sustancias sólo deben administrarse combinadas con betabloqueantes o antagonistas del calcio de tipo

verapamilo, especialmente al inicio del tratamiento ambulatorio. La amiodarona puede estar indicada en los pacientes con cardiopatía estructural y se administra principalmente para mantener el ritmo sinusal tras la cardioversión. La cardioversión farmacológica y eléctrica aumenta el riesgo de tromboembolia y, por consiguiente, se debe acompañar de una anticoagulación eficaz, teniendo en cuenta el perfil de riesgo.

La perspectiva de éxito de la cardioversión es máxima cuando la fibrilación auricular no se mantiene durante más de 7 días. A menudo, estos pacientes muestran una conversión espontánea a ritmo sinusal (conversión espontánea). La tasa de recurrencias depende de la disposición del paciente y de la técnica empleada; alcanza el 30% al cabo de una semana y el 75% al cabo de un año.⁴⁹ Para la prevención farmacológica de las recurrencias de la fibrilación auricular paroxística o persistente tras la cardioversión se administran fundamentalmente betabloqueantes y antiarrítmicos de clase I (como flecainida y propafenona) o III (como amiodarona y sotalol).

La amiodarona es el fármaco más eficaz en cuanto a la cardioversión farmacológica a ritmo sinusal. Tras 16 meses, ha ocurrido solo una recurrencia en el 35% de los pacientes tratados (63% tratados con sotalol o propafenona).⁵⁰ La amiodarona no origina un incremento de la mortalidad en caso de función limitada del ventrículo izquierdo y, por consiguiente, es el fármaco de referencia en estos pacientes. Sin embargo, su administración está limitada por efectos secundarios extracardíacos graves, como toxicidad pulmonar y hepática, disfunción tiroidea y alteraciones gastrointestinales.

Control del ritmo vs control de frecuencia

A lo largo de los últimos años se han investigado de forma recurrente las dos estrategias del control del ritmo y de frecuencia, en relación con la reducción de la morbimortalidad. El estudio AFFIRM es uno de los estudios más importantes y demostró que ambas estrategias son comparables en cuanto a la reducción de la morbimortalidad ⁵¹. Con este estudio se empezó a cuestionar la importancia del mantenimiento del ritmo sinusal en la reducción de la morbimortalidad. Cabe decir que, en el grupo sometido a la estrategia del control del ritmo, la anticoagulación oral se suspendió con frecuencia, algo que actualmente estaría desaconsejado. Además, los numerosos efectos secundarios cardíacos y extracardíacos provocaron una tasa de interrupción del tratamiento superior frente a la estrategia del control de la frecuencia y también un incremento de la morbimortalidad.

Otros análisis de los pacientes incluidos en el estudio AFFIRM revelaron que el mantenimiento del ritmo sinusal resulta muy beneficioso para los pacientes: el riesgo de mortalidad en los pacientes

que mantuvieron el ritmo sinusal fue de casi la mitad (RR, 0,53; IC del 99%, 0,39–0,72), con independencia de que recibieran la estrategia de control del ritmo o de la frecuencia (AFFIRM).

Tratamiento antitrombótico

La efectividad del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK) ha sido demostrada durante varias décadas para diferentes indicaciones.⁵² Los AVK interfieren con la reutilización de la vitamina K en los hepatocitos y disminuyen la actividad de los factores VII, IX, X y II de la coagulación. A pesar de la efectividad clínica demostrada, los AVK están limitados por una estrecha ventana terapéutica así como por la necesidad de un control frecuente de la coagulación y de ajustar la dosis. Otros inconvenientes son las interacciones con alimentos y medicamentos, una incidencia bien documentada de hemorragia mayor del 1% al 3%, y un retraso en el inicio y final de la acción anticoagulante.

Numerosos estudios clínicos han aportado evidencias que respaldan el uso de tratamiento antitrombótico en la FA. En un metaanálisis⁵³, la dosis ajustada de warfarina redujo el riesgo de ictus en 64% (95% IC 49-74) y aún mas importante, la mortalidad por todas las causas en un 26% comparado con placebo. Esta reducción fue similar para la prevención primaria y la secundaria y para los ACV discapacitantes y no discapacitantes. El riesgo de hemorragia intracraneal fue bajo. Cuatro de estos estudios clínicos estaban controlados con placebo; de los dos que tenían diseño doble ciego respecto a la anticoagulación, uno se interrumpió precozmente debido a evidencia externa de que la anticoagulación oral con AVK era superior al placebo, y el otro no incluyó a mujeres. En una cohorte de pacientes de Medicare, el uso de warfarina se incremento entre 1992 y 2002, lo cual redujo de forma significativa la incidencia de accidentes cerebrovasculares en esa década aunque no las tasas de hemorragia.⁵⁴

En contraste, el valor de la aspirina en la fibrilación auricular ha sido debatido. En una metanálisis realizado por Hart y colaboradores, la terapia antiplaquetaria redujo el riesgo de ictus un 22% (95% IC 6-35) comparado con el control; sin embargo, cuando se realizó el análisis de subgrupos en estudios que evaluaban aspirina, se observó una reducción no significativa de ictus RR(14% IC-1-35), sin efecto significativo sobre la mortalidad.⁴³

A pesar de lo anterior, el estudio SPAF⁵⁵ demostró una reducción del riesgo de ictus de 42% con aspirina 325 mg diarios comparado con placebo, aunque con gran heterogeneidad en la selección de pacientes. En este ensayo la aspirina fue poco efectiva en pacientes mayores de 75 años para la prevención de eventos vasculares cerebrales mayores. En pacientes con FA de bajo riesgo, un estudio prospectivo aleatorizado no mostró diferencias entre aspirina y control para el punto de

corte primario consistente en complicaciones asociadas a tromboembolia, con un incremento no significativo en hemorragias mayores entre los pacientes con aspirina.⁵⁶

En el estudio Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial⁵⁷, se aleatorizó a los pacientes con FA aislada a un grupo de aspirina (150-200 mg/día) o un grupo control sin tratamiento anticoagulante ni antiplaquetario. Los episodios principales (el 3,1% anual) en el grupo de aspirina fueron peores que en el grupo control (el 2,4% anual), y el tratamiento con aspirina produjo más riesgo de hemorragias mayores (1,6%) que el control (0,4%), aunque no de manera significativa.

El estudio Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged (BAFTA)⁵⁸ ha demostrado que los AVK (objetivo INR 2-3) son superiores a 75 mg/día de aspirina para reducir el objetivo principal de ACV fatal o discapacitante (isquémico o hemorrágico), hemorragia intracraneal o embolia arterial clínicamente significativa en un 52%, sin diferencias en el riesgo de hemorragias mayores entre warfarina y aspirina.

Este resultado es similar a los del estudio clínico Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians with AF (WASPO), en el que se produjeron significativamente más efectos adversos con la aspirina (33%) que con la warfarina (6%) ($p = 0,002$), incluida la hemorragia mayor. Cuando se consideraron los estudios clínicos realizados previamente al estudio BAFTA, el riesgo de hemorragia intracraneal con las dosis ajustadas de warfarina era el doble que con aspirina, aunque el aumento de riesgo absoluto era pequeño (el 0,2% anual).

El estudio ACTIVE-W mostró una clara superioridad de la warfarina sobre la combinación de aspirina y clopidogrel para la prevención de ictus. Los resultados mostraron también que la combinación de aspirina y clopidogrel reducía el riesgo de ACV un 28% en comparación con aspirina.⁵⁹ Sin embargo, el riesgo de hemorragia de la combinación de aspirina y clopidogrel fue de 2% al año, que fue más del 50% del riesgo de usar aspirina solamente. De acuerdo al efecto modesto de esta combinación, solo se recomienda en pacientes que rechazan el uso de anticoagulantes orales o tienen incapacidad para el control de los mismos con un riesgo hemorrágico bajo.

Aunque el riesgo de ictus aumenta con la edad en los pacientes de FA, un metaanálisis demostró que el efecto benéfico absoluto de la anticoagulación oral permanece mientras que los efectos de la aspirina disminuyen de forma importante.⁶⁰

Estratificación de riesgo

En las recomendaciones para el uso del tratamiento antiagregante plaquetario y anticoagulante subyace de forma importante la estratificación de los pacientes en función del riesgo de hemorragia e ictus. Ello ha conducido, a su vez, a la publicación de varios esquemas diferentes de estratificación del riesgo.⁶¹

Las clasificaciones de riesgo contemporáneas para predecir los eventos vasculares cerebrales

(EVC), accidentes isquémicos transitorios (AIT) o la tromboembolia en los pacientes con FA han sido obtenidos de los factores de riesgo identificados en subgrupos de estudios de cohorte sin tratamiento anticoagulante. En un amplio estudio de adultos con fibrilación auricular, se comparó la capacidad predictiva de cinco escalas de riesgo diferentes, incluida la ampliamente utilizada puntuación CHADS2. Las distintas puntuaciones del riesgo fueron comparables en cuanto a su capacidad predictiva, pero la capacidad de discriminación fue uniformemente baja.

A pesar de sus limitaciones, el esquema más simple de evaluación de riesgo es la clasificación de CHADS2 (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad, diabetes mellitus, EVC) que se ha desarrollado a partir de los criterios del Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF). Se basa en un sistema de puntuación en el que se asigna dos puntos al antecedente de EVC o AIT y un punto a cada una de las siguientes condiciones: edad mayor de 75 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca reciente.⁵²

De esta forma, la clasificación de riesgo de CHADS2 se usa como una forma inicial, rápida y fácil de memorizar para la valoración de riesgo de EVC. La validación original de este esquema ha clasificado la puntuación de CHADS2 de 0 como riesgo bajo, 1-2 como riesgo moderado y ≥ 2 como riesgo elevado. En pacientes con una clasificación CHADS2 ≥ 2 , se recomienda el tratamiento de anticoagulación oral crónico con anticoagulantes orales ajustando la dosis para alcanzar un índice normalizado internacional (INR) de 2.5 (intervalo, 2-3) a menos que esté contraindicado.⁶²

Recientemente se ha refinado el esquema de clasificación de riesgo para EVC Birmingham/NICE, incorporando factores de riesgo adicionales relevantes. Este esquema fue comparado con esquemas existentes del mundo real en una cohorte de pacientes con FA del Euro Heart Survey for AF, en el cual se valoró la mortalidad y los eventos adversos durante un año.⁶³ En este estudio se definió como factores de riesgo definitivos: EVC/AIT/tromboembolia previos, >75 años y la combinación de factores de riesgo como: insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, enfermedad vascular, género femenino, edad 65-74 años. Un alto riesgo fue definido como 1 factor de riesgo definitivo o ≥ 2 factores de riesgo combinado y bajo riesgo fue definido como la ausencia de factores de riesgo.⁶⁴ Esta refinación de la clasificación de Birmingham fue aprobada con el acrónimo CHA2DS2 VASc mediante el cual clasifica en bajo riesgo= 0, intermedio= 1 y alto riesgo >2 .⁶⁵

La clasificación CHA2DS2 VASc permite identificar la población de bajo riesgo (en quienes no se registraron eventos tromboembólicos), CHA2DS2 VASc= 0, que no requieren tratamiento antitrombótico y provee una mejoría en el valor predictivo para tromboembolia sobre la clasificación previa CHADS2. La clasificación CHA2DS2 VASc se muestra en la tabla 2 y la tasa de

eventos embólicos se muestra en la tabla 3.

Tabla 2. Puntuación CHAdS2VAsC

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad \geq 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Accidente cerebrovascular/AIT/tromboembolia	2
Enfermedad vascular ^a	1
Edad 65-74 años	
Genero femenino	1
Puntuación final	9

¹ Infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica. Las tasas actuales de accidente cerebrovascular en las cohortes contemporáneas pueden variar respecto a estos cálculos.

Tabla 3. Tasa ajustada de accidente cerebrovascular de acuerdo con la puntuación CHA2DS2-VASc

Puntuación CHA2DS2-VASc	Pacientes (n = 7.329)	Tasa ajustada de ACV (%)
0	1	0
1	422	1.3
2	1230	2.2
3	1730	3.2
4	1718	4
5	1159	6.7
6	679	9.8
7	294	9.6
8	82	6.7
9	14	15.2

Las recientes guías de la European Society of Cardiology (ESC) para el manejo de la fibrilación auricular han incorporado la escala de riesgo CHA2DS2-VASc, que amplía el esquema CHADS2, introduciendo una consideración del riesgo de ictus adicional.²⁶ La puntuación puede resultar especialmente útil en los pacientes que tienen una puntuación CHADS2 de 1, en los que el riesgo puede ser lo bastante alto como para justificar la anticoagulación oral con uno de los tres factores «VASc» adicionales: edad de 65-74 (en comparación con la edad < 65), sexo femenino o enfermedad vascular.

La evaluación del riesgo de hemorragia también debe formar parte de la evaluación del paciente antes de iniciar la anticoagulación oral. Las hemorragias intracraneales aumentan con valores de INR > 3.5-4 y no se produce aumento del riesgo de hemorragia con valores de INR en 2-3.

Esquemas previos de riesgo de hemorragia publicados como el de Gage et al⁶⁶ con el acrónimo HEMORR2HAGES (enfermedad Hepática/renal, abuso de alcohol, malignidades, edad >75 años, hemorragia recurrente, reducción de función y número de plaquetas, hipertensión descontrolada, anemia, factores genéticos, exceso de riesgo de caídas y EVC, no han sido adoptados de forma rutinaria por la dificultad de aplicarlas en la práctica clínica.

Conjuntamente con los factores de riesgo determinados para la predicción del riesgo de ictus, se han validado varias escalas del riesgo de hemorragia en los pacientes anticoagulados, nuevamente con una considerable variabilidad. Se ha elaborado una nueva escala sencilla del riesgo de hemorragia (HAS-BLED) basada en los factores de hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de hemorragia o predisposición a ella, labilidad del INR, edad superior a 65 años y toma concomitante de fármacos o alcohol y, según las guías de la ESC, una puntuación ≥ 3 indica un riesgo alto de hemorragia con el empleo de un tratamiento anticoagulante.⁶⁷

Modelos para el manejo con los anticoagulantes orales

Existen 3 modelos primarios para el manejo de la anticoagulación oral: seguimiento por el médico familiar, clínicas de anticoagulantes o manejo por el propio paciente.⁶⁸ Las clínicas de anticoagulantes están diseñadas para coordinar y optimizar la anticoagulación oral mediante el monitoreo continuo del INR del paciente, factores dietéticos, medicamentos asociados y enfermedades que pueden interferir con la terapia anticoagulante. Además, estas clínicas cuentan con programas de educación que fomentan un mejor apego al tratamiento por parte del paciente. La evidencia actual muestra que los pacientes que llevan seguimiento con el médico

familiar se encuentran con niveles de anticoagulación terapéuticos un 12.2% más bajo que aquellos que llevan seguimiento en la clínica de anticoagulantes.⁶⁸ A pesar de las diferentes estrategias utilizadas para el control de la anticoagulación oral un gran porcentaje de pacientes pasa la mayor parte del tiempo con niveles de anticoagulación inadecuados. En los Estados Unidos, los pacientes con fibrilación auricular pasan un 55% del tiempo con un INR en niveles terapéuticos.⁶⁹ Las guías actuales de manejo de anticoagulantes orales recomiendan un monitoreo del INR de hasta 12, semanas siempre y cuando el paciente tenga un historial de consistencia del INR.

La intensidad y la duración del control de la anticoagulación oral debe determinarse según la necesidad clínica para establecer el diagnóstico y debe estar dirigida fundamentalmente por el impacto clínico de la FA.⁷⁰ Debido a la variabilidad en la dosis-respuesta de los AVK, la vigilancia del grado de anticoagulación es obligatorio. El tiempo de protombina (TP) es sensible a los cambios en la protrombina, el Factor VII y el Factor X. Debido a la variabilidad existente ante el empleo de tromboplastinas de diferentes sensibilidades en los diferentes laboratorios, los laboratorios hematológicos utilizan una relación internacional (Internacional Normalized Ratio (INR) de la prolongación del TP. El INR proporciona una medida estándar del efecto anticoagulante de los AVK. Para la mayor parte de los casos el intervalo terapéutico del INR es de 2,0 a 3,0, salvo la excepción de pacientes con válvulas cardíacas artificiales, para quienes el intervalo generalmente es de 2,5 a 3,5. Otra herramienta utilizada para valorar la calidad de la anticoagulación oral es el time in therapeutic range (TTR).⁷¹

Recientemente se ha descrito un nuevo método para medir el tiempo de protrombina (PTT) que mejora la exactitud de las evaluaciones de riesgo con anticoagulantes, identificando confiablemente a los pacientes con fibrilación atrial en riesgo de complicaciones graves. Este estudio se realizó en 19,180 pacientes en tratamiento con warfarina para evaluar la asociación de tiempo en el rango terapéutico (TTR) de la relación normalizada internacional (INR) y la desviación estándar del INR transformado (SDT) INR para determinar cual es la medida mas importante en el pronostico de mortalidad por cualquier causa, accidente cerebrovascular, sangrado y hospitalización. Los resultados mostraron que el SDT (INR) da un pronostico más exacto que el TTR. Una desviación estándar (DE) mas alta de SDT (INR) tuvo un riesgo relativo de 1.59 en la mortalidad, en comparación con 1.18 para la SD inferior de TTR. Para el accidente cerebrovascular, sangrado y hospitalización, el HR también fue mayor para el SDT (INR) que para el TTR.⁶⁸

Cuando la anticoagulación oral se encuentra por debajo de los limites terapéuticos (expresado por el INR) existe un riesgo aumentado de embolias sistémicas o periféricas mientras que un INR

elevado incrementa sustancialmente el riesgo de eventos hemorrágicos. Por lo tanto todo paciente que se encuentre en tratamiento con AVK debe ser monitorizado con frecuencia para vigilar que se encuentre dentro del espectro terapéutico y disminuir el riesgo de complicaciones. Ante los diferentes inconvenientes asociados a la anticoagulación oral con cumarínicos se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales que no presentan dichas desventajas. Los nuevos anticoagulantes orales inhiben selectivamente a un factor de la coagulación y su farmacodinámica y farmacocinética permiten concentraciones plasmáticas estables para administrar dosis fijas que evitan las variaciones individuales del grado de anticoagulación. Además, dichos fármacos carecen de interacción con otros medicamentos y con la dieta.⁷²

Uno de los nuevos anticoagulantes orales, el dabigatrán, es un inhibidor potente, selectivo y reversible de la trombina, ha demostrado su eficacia en la prevención de embolia en la FA estudio RE-LY (The Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy), que comparó dos dosis fijas de dabigatrán: 110 mg y 150 mg dos veces al día (2/d) vs. warfarina.

La FDA aprobó la dosis de 150 mg/2/d como una alternativa a warfarina en los enfermos con FA y factores de alto riesgo tromboembólico, con reducción de la dosis a 75 mg/2/d en caso de insuficiencia renal.⁷³

Los nuevos anticoagulantes ofrecen una perspectiva atractiva en la prevención de complicaciones embólicas en la fibrilación auricular, sin embargo existen aún numerosas interrogantes que hay que responder antes de desplazar de forma definitiva a las anticoagulantes cumarínicos.

Los nuevos anticoagulantes orales son compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno que pudiera influir sobre la regulación del óxido nítrico y producir cambios hemodinámicos cuyos efectos a largo plazo aún desconocemos y que podrían variar en las diferentes poblaciones. Además existen otras limitantes como son la edad avanzada, la insuficiencia renal, la administración de dos dosis al día (dabigatrán y apixabán), que puede favorecer la falta de apego o el olvido de la ingesta, la intolerancia gástrica, la vida media corta, que al omitir una dosis restablece el riesgo trombogénico en forma inmediata, los costos elevados y la ausencia de un antídoto en caso de hemorragia grave.⁷⁴

METODOLOGÍA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores que influyen en la respuesta al tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K en los pacientes que acudieron a la clínica de anticoagulantes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo de mayo del 2009 - septiembre del 2010 ?

OBJETIVO PRIMARIO

Establecer cuales son los factores que influyen en la respuesta al tratamiento anticoagulante con antagonistas de la Vitamina K en los pacientes que acudieron a la clínica de anticoagulantes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo de mayo del 2009 – septiembre del 2010 ?

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, retrolectivo, descriptivo, transversal y comparativo de subgrupos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años.

Diagnóstico de FA permanente.

En tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Que asistan a la clínica de anticoagulantes del INC entre mayo del 2009 y septiembre del 2010.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con información incompleta (expediente).

METODOLOGÍA

Se analizó de forma retrospectiva una muestra de 239 pacientes con diagnóstico de FA que asisten a la clínica de anticoagulantes del INC. Se recabaron, mediante una encuesta, las diversas variables consideradas para determinar los objetivos de esta tesis. Se analizaron las variables demográficas y los tipos de FA en el grupo total.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó el análisis estadístico con el software SPSS 9.0, en la parte descriptiva. Para las variables continuas se realizaron pruebas de sesgo y curtosis para establecer el tipo de distribución de la población. Para las variables de distribución normal se utilizó como medida de tendencia central la media \pm desviación estándar. Para las variables de distribución anormal, mediana e intervalos entre las percentilas 5 y 95. Para realizar la comparación entre 3 grupos se utilizó la prueba de Anova, mientras que para realizar el análisis de medias entre 2 grupos se utilizó prueba U de Mann Whitney.

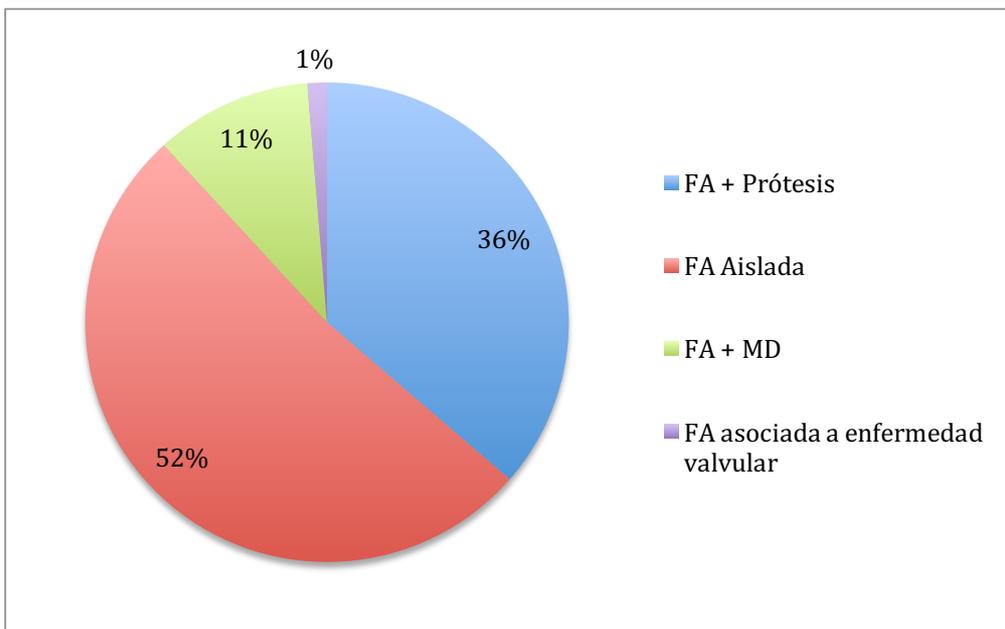
Se realizaron análisis de regresión logística entre las variables que mostraron relación en el análisis multivariado utilizando diferentes modelos.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 239 pacientes, de los cuales el 59.8% fueron del género femenino, y el 40.1% del género masculino. La media de edad fue de 62.8 años, siendo de 62.18 años para las mujeres y de 63.89 años para los hombres.

La fibrilación auricular aislada fue el principal motivo de anticoagulación oral (51.9%), seguido de la FA con prótesis valvular (36.4%), la FA con miocardiopatía dilatada (10.5%) y la FA asociada a enfermedad valvular (1.3%) (**Figura 1**)

Figura 1. Motivo de anticoagulación. n=239



El tipo de anticoagulante oral en la mayor parte de pacientes fue el acenocumarol (97.1%). Solo un pequeño porcentaje de los pacientes tomaba warfarina (2.9%).

En relación al grado de anticoagulación, el 33.9% de los pacientes se encontraba con anticoagulación subóptima (INR<2), mientras que el 29.7% se encontraba con anticoagulación terapéutica (INR 2-3.5) y un 36.4% de los pacientes se encontraban sobreanticoagulados (INR >3.5). (Figura 2). El grado de anticoagulación por indicación se muestra en la figura 3.

Figura 2. Grado de anticoagulación. n=239

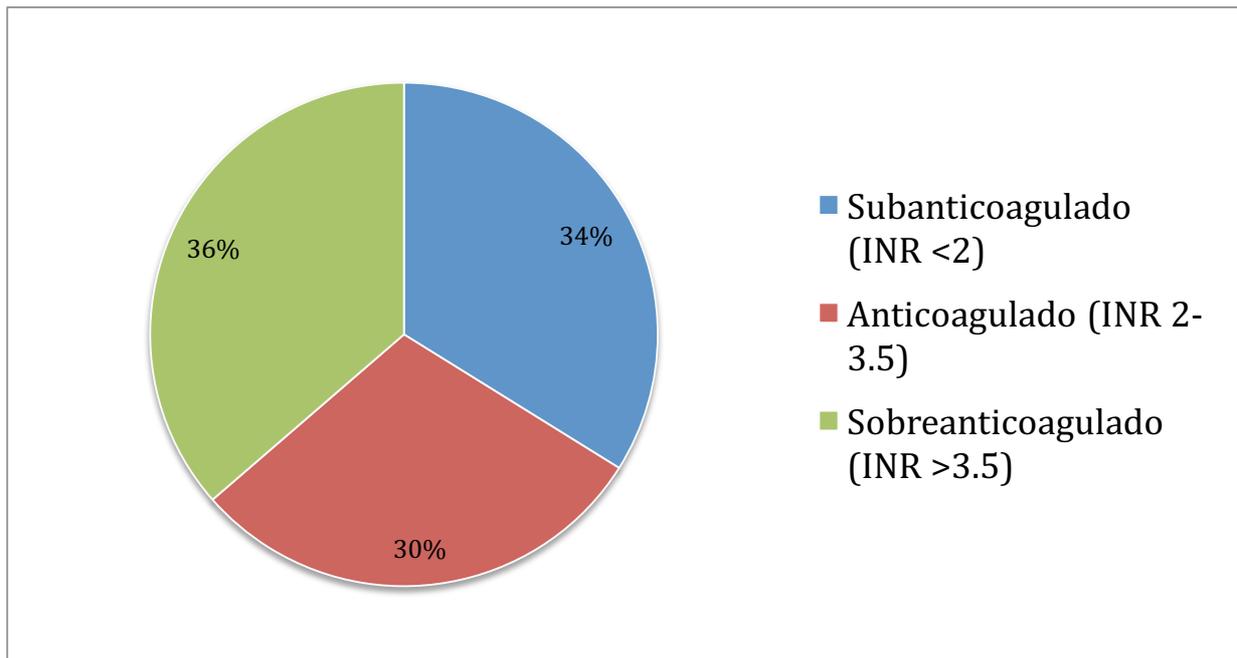
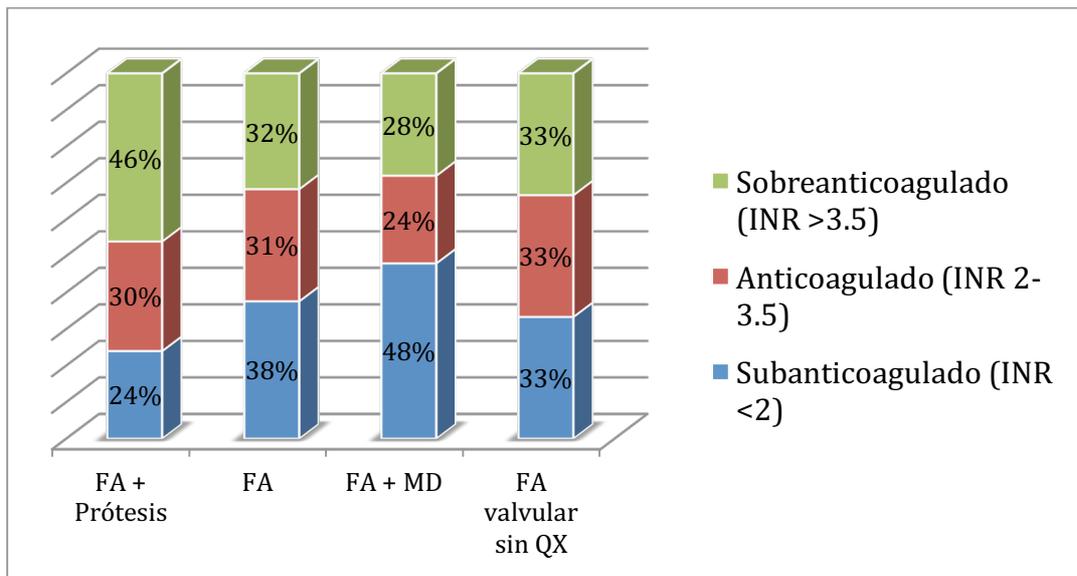


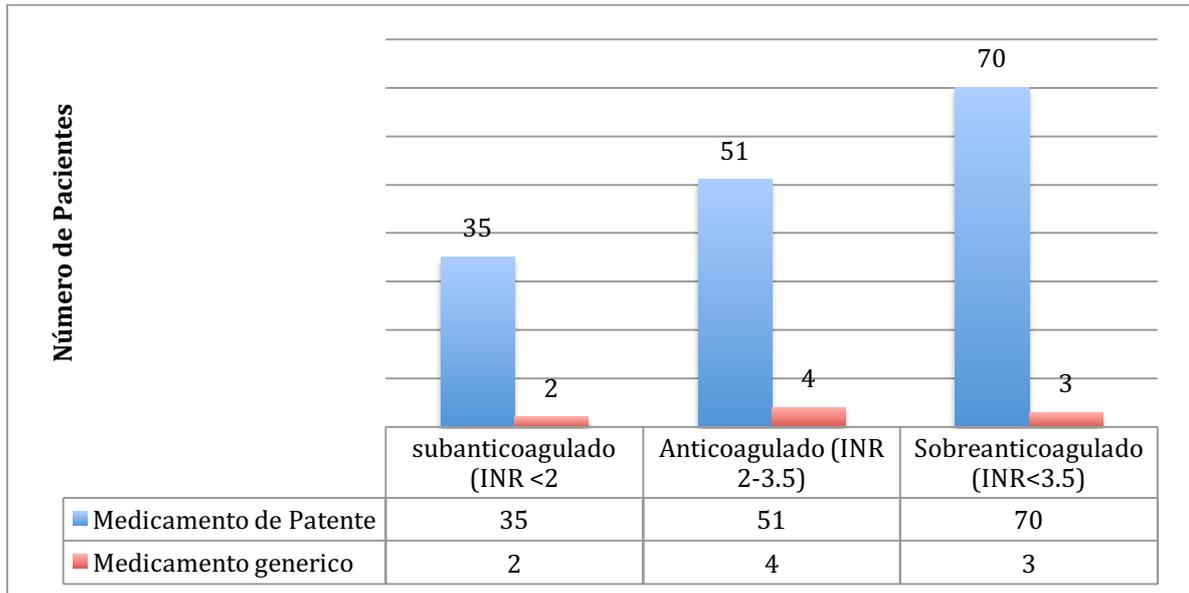
Figura 3. Grado de anticoagulación por indicación. n=239



La mayor parte de los pacientes tomaban medicamento de patente (Sintrom), teniendo una mayor tendencia a la sobreanticoagulación comparados a los pacientes que tomaban medicamento genérico. **(Figura 4)**

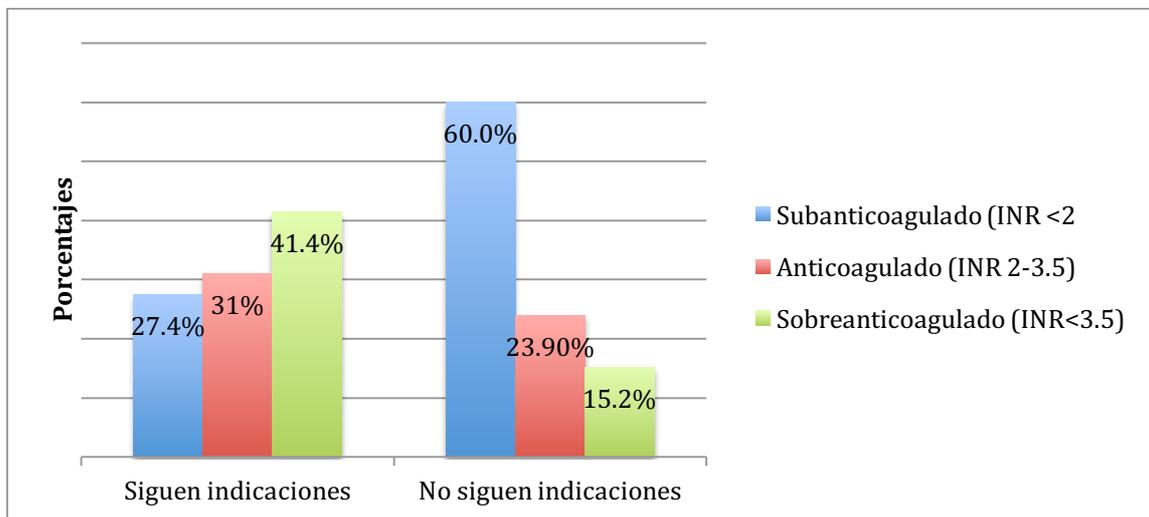
Figura 4. Grado de anticoagulación de acuerdo al tipo de anticoagulante (patente vs genérico)

n=165



Los pacientes que tomaron el anticoagulante oral de acuerdo a las recomendaciones médicas (horario, dosis adecuada, relación con la toma de los alimentos) el 27.5% se encontró subanticoagulado, el 31.1% tenía anticoagulación en rango terapéutico, mientras que el 41.5% estaba sobreanticoagulado. (Figura 5)

Figura 5. Grado de anticoagulación de acuerdo a recomendación médica. (n=239)

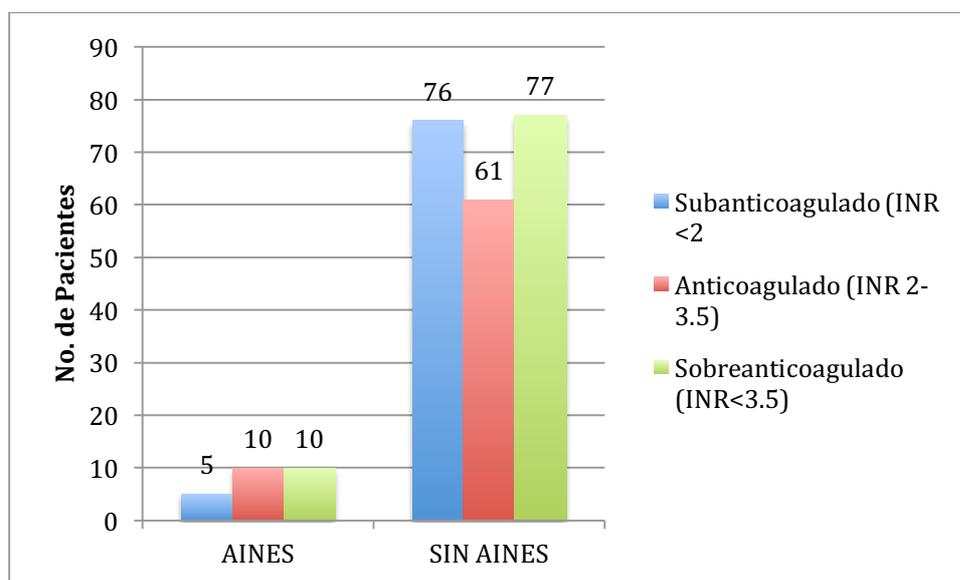


Al comparar a los pacientes anticoagulados con los subanticoagulados, se observó una diferencia significativa en los que seguían las indicaciones para la ingesta de ACO con aquellos que no las seguían OR=2.9 (1.31-6.35), p=0.007. No se observó una relación estadísticamente significativa en los pacientes sobreanticoagulados comparados con los bien anticoagulados respecto a seguir las indicaciones médicas (p=0.143).

El grado de anticoagulación por género no demostró diferencias significativas estadísticamente. (p=0.273)

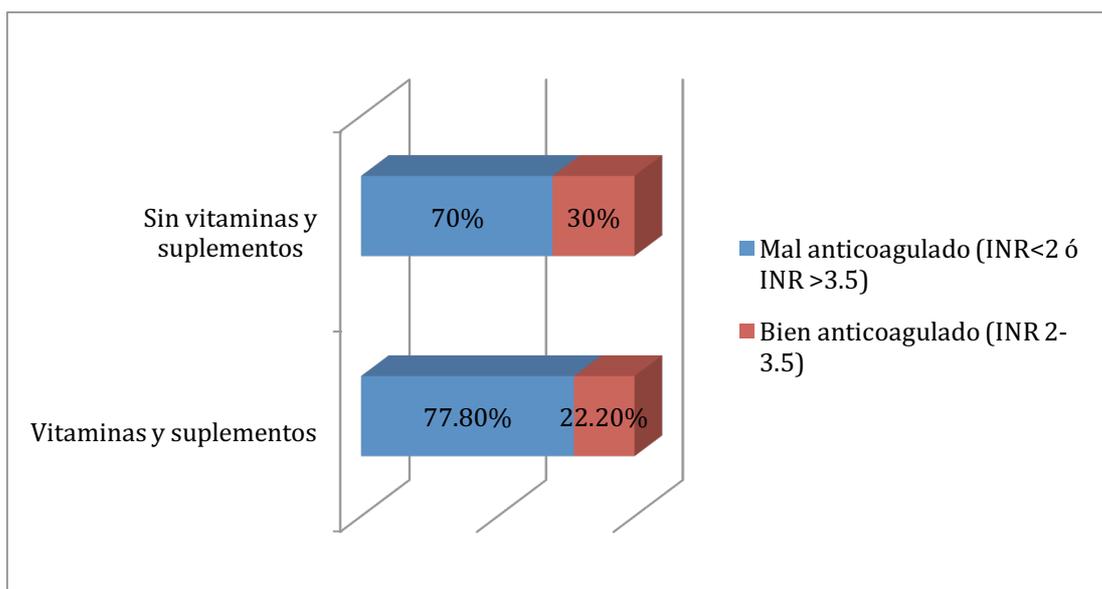
Un total de 25 pacientes usaron de forma concomitante antiinflamatorios no esteroideos junto con los anticoagulantes orales. El 60% de los pacientes con AINES se encontraba con anticoagulación no terapéutica mientras que el 40 % se encontraba bien anticoagulado. Al compararse con el grupo que no consumía AINES no se observó significancia estadística. (p=0.154) **(Figura 6)**

Figura 6. Grado de anticoagulación y uso de AINES. (n=239)



Un total de 9 pacientes usaron vitaminas y suplementos junto con el ACO, de los cuales un 77.8% se encontraba con una mala anticoagulación y un 22.2% se encontraba con anticoagulación terapéutica. Sin embargo no existió una diferencia significativa al compararlos con aquellos que no tomaban dichos suplementos. (p=0.148)

Figura 7. Grado de anticoagulación y uso de vitaminas (n=239)



En cuanto al uso de antibióticos, Veintinueve pacientes refirieron su uso (tres pacientes con aminoglucósidos, uno con rifampicina y otro con quinolona, el resto no fue especificado). Los pacientes que tomaron antibiótico mostraron tendencia a estar sobreanticoagulados, sin embargo al realizar el análisis no se encontró relevancia estadística de esta variable ($p=0.073$)

Tabla 1. Grado de anticoagulación y uso de antibióticos. (n=239)

	Subanticoagulado (INR < 2)	Anticoagulación Terapéutica INR (2-3.5)	Sobreanticoagulado (INR > 3.5)
Con antibiótico	7 (24.1%)	6 (20.7%)	16 (55.2%)
Sin antibiótico	74 (35.2%)	65 (31%)	71 (33.8%)

Respecto al uso de hipolipemiantes 42 pacientes refirieron su uso sin evidenciarse como factor en relación al grado de anticoagulación ($p=.462$).

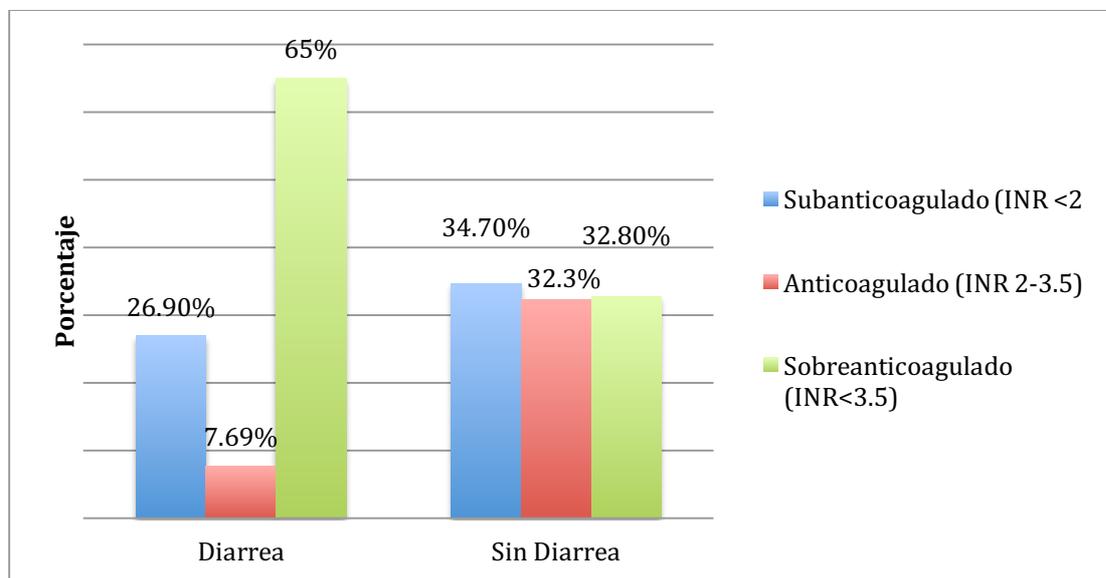
La ingesta de alcohol en la última semana fue otra variable medida en la encuesta encontrando 11 pacientes; de estos 4 se encontraban subanticoagulados, 4 estaban bien anticoagulados y 3 tenían sobreanticoagulación. No se encontró relevancia estadística respecto a esta variable ($p=0.85$).

La presencia de fiebre fue otra variable medida en la encuesta realizada. Se encontraron 7 pacientes con presencia de fiebre en la última semana, de los cuales 57.1% se encontraban mal

anticoagulados, mientras que un 42.9% se encontraba con una anticoagulación adecuada; sin embargo comparado con el grupo que no presentó fiebre la diferencia no fue estadísticamente significativa. ($p=0.138$)

Otra variable considerada durante la encuesta es la presencia de diarrea dos semanas previas a la entrevista. Se encontraron 26 pacientes con dicha condición, de los cuales 7 (26.9%) estaban subanticoagulados, 2 (7.69%) se encontraban con anticoagulación terapéutica y 17 (65%)estaban sobreanticoagulados. **(Figura 8)**. Se encontró relevancia estadística al comparar a los pacientes sobreanticoagulados con los bien anticoagulados ($p=0.004$, $OR=8.4$ (1.9-37.6)

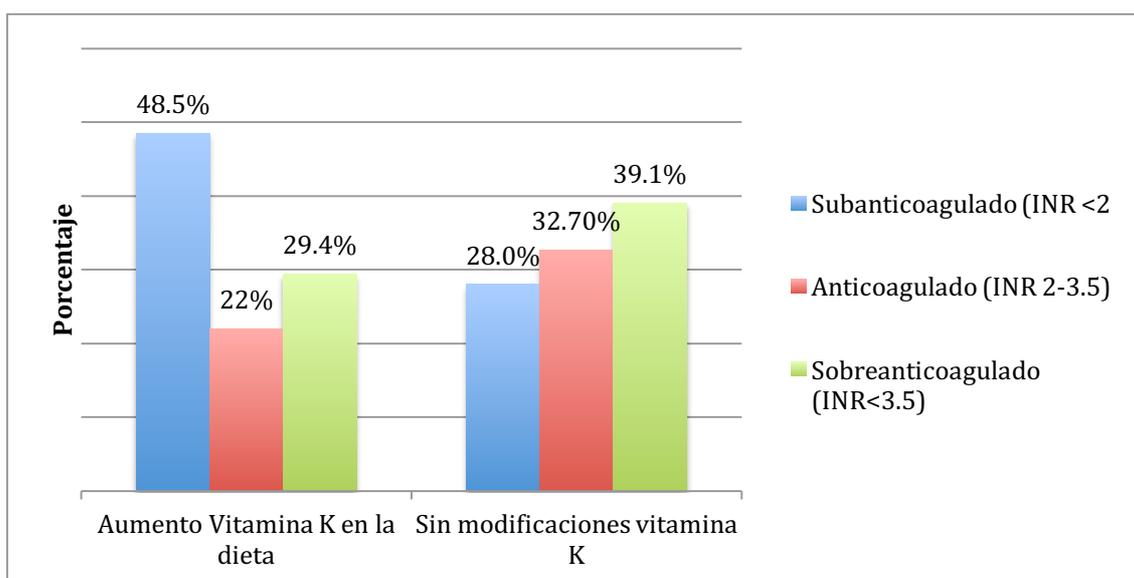
Figura 8. Grado de anticoagulación y relación con diarrea.($n=236$)



En relación a los pacientes que modificaban la cantidad de vitamina K en la dieta, sesenta y ocho refirieron aumento de la misma; de éstos, treinta y tres presentaban subanticoagulación (48.5%) quince (22%) se encontraban en rango terapéutico y 20 (29.4%) estaban sobreanticoagulados. **(Figura 9)**.

Al comparar a los pacientes subanticoagulados con los bien anticoagulados se encontró un factor estadísticamente significativo que favorece la anticoagulación no terapéutica. $p=0.009$ $OR=2.6$ (1.3-5.3)

Figura 9. Grado de anticoagulación y aumento de Vitamina K en la dieta (n=236)



En relación a la presencia de infecciones en el último mes, un total de 46 pacientes presentaron algún tipo de infección, como se observa en la tabla 2. Al comparar a los pacientes sobreanticoagulados con los que se encontraban en rango terapéutico se encontró relevancia estadística ($p=0.005$, $OR=3.4$ (1.4-8.0)), no así al comparar los subanticoagulados con el grupo bien anticoagulado ($p=0.52$).

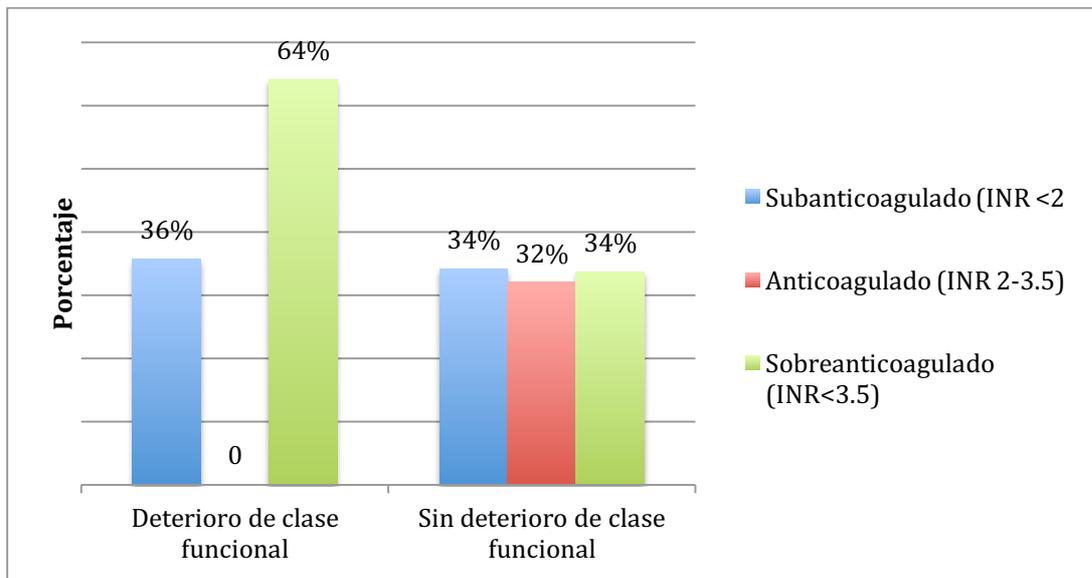
Tabla 2. Grado de anticoagulación e infecciones. (n=239)

	Subanticoagulado	Anticoagulado	Sobreanticoagulado
Sin infección	69	63	61
Vías respiratorias superiores	9	6	8
Vías respiratorias inferiores	0	0	4
Gastrointestinal	2	0	11
Vías urinarias	1	1	1
cutánea	0	1	0
Otras	0	0	2

El deterioro de clase funcional es otra variable que se tomo en consideración. Solo catorce pacientes refirieron deterioro en la clase funcional, de los cuales 9 estaban sobreanticoagulados (64.2%) mientras que el 35.7% restante se encontraba subanticoagulados. (**Figura 10**).

Se encontró relevancia estadística tanto al comparar sobreanticoagulados con pacientes en rango terapéutico ($p=0.005$ OR 1.9 (1.64-2.36)), como al comparar los subanticoagulados con los bien anticoagulados ($p=0.033$ OR 1.9 (1.65-2.26))

Figura 10. Grado de anticoagulación y deterioro de clase funcional (**n=239**)



Con relación al tiempo de uso de los anticoagulantes orales, los pacientes se dividieron en aquellos que tenían menos de un año de ingerirlos, otro grupo entre 13 y 60 meses, y pacientes que tenían más de 60 meses de tomarlos. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos a excepción de los pacientes que tenían más de 60 meses de ingerirlos, que tienden a estar sobreanticoagulados sin alcanzar significancia estadística ($p=0.067$).

DISCUSIÓN

Los antagonistas de la vitamina K han sido una parte fundamental en el manejo de los pacientes con anticoagulación oral durante más de 50 años y es probable que se sigan usando durante muchos años más. A pesar de la emergencia de los nuevos anticoagulantes orales, los antagonistas de la vitamina K están respaldados por una amplia experiencia, con numerosos estudios clínicos bien controlados⁵³ son medicamentos fácilmente disponibles y contamos con opciones que nos permiten seleccionar diferentes variedades de vida media. Los antagonistas de la vitamina K poseen una acción anticoagulante más duradera, disminuyen la concentración de varios factores de la coagulación, no presentan efecto de rebote, además de que se cuenta con un antídoto bien conocido como la vitamina K. También se conoce como revertir sus efectos con otros medios como el plasma fresco y el complejo protrombínico. Otra ventaja de los anticoagulantes orales es que podemos graduar la intensidad del tratamiento con un sistema bien desarrollado en el laboratorio como es la razón internacional normalizada (INR).⁷¹ Además, son fármacos muy accesibles desde el punto de vista económico, situación especialmente conveniente en países como el nuestro. Los AVK también presentan algunas desventajas, como su margen terapéutico estrecho, el inicio de acción lento (alcanzar su efecto terapéutico puede demorar de 5-7 días en algunos casos), la interacción con numerosos fármacos y alimentos, así como una respuesta impredecible debido a la variabilidad individual condicionada por el metabolismo dependiente de la variación genética. Además de la predisposición genética, los hábitos de vida influyen en la respuesta del tratamiento. Otra situación a considerar es que los pacientes que ingieren AVK ven limitada su calidad de vida debido a las posibles complicaciones hemorrágicas⁶⁶ a las que se ven expuestos además de requerir un control de laboratorio periódico.

En el pasado, el tiempo de protrombina era una prueba difícil de estandarizar, por lo que fue necesario crear organizaciones complejas de control, es decir, las clínicas de anticoagulantes. Actualmente se ha introducido el concepto de manejo anticoagulante de alta calidad, cuyos objetivos son mantener la máxima eficacia durante la mayor parte del tiempo en que el paciente está anticoagulado para prevenir la tromboembolia y obtener la máxima seguridad para combatir complicaciones hemorrágicas.⁶⁸ La manera de conseguirlo ha sido alcanzar el INR terapéutico rápidamente al inicio del tratamiento y mantenerlo por más tiempo dentro del rango terapéutico. Eso es alcanzable gracias a la experiencia y conocimiento del médico que maneja los anticoagulantes orales, además del sistema de organización, un laboratorio de hemostasia confiable, una buena comunicación con el paciente y la educación adecuada y continua al enfermo y su entorno.

El personal de la clínica de anticoagulantes debe estar entrenado en el manejo del INR no

terapéutico y saber como manejar los eventos hemorrágicos; en este punto es fundamental la educación del paciente y la comunicación con el equipo médico, para enseñarle a reconocer los signos de alerta ante la aparición de complicaciones hemorrágicas o trombóticas.

¿Cómo puede llevarse a cabo el control de los antagonistas de vitamina K? Existen varias modalidades de tratamiento para alcanzar dicho objetivo.⁶⁹ Una de ellas es la atención médica usual, que se lleva a cabo por un médico en una institución pública o privada además de un laboratorio independiente, el cual proporciona el INR. Los médicos pueden ser tanto aquellos de primer nivel de atención, como el médico familiar, como los especialistas (cardiólogos, neumólogos, médicos internistas, reumatólogos o hematólogos). Este grado de control puede mejorarse al integrar las clínicas de anticoagulantes. Dichas clínicas están conformadas por un equipo de médicos, enfermeras, bioquímicos, trabajadores sociales y farmacéuticos, trabajando de forma organizada con programas prediseñados y especializados en la atención integral del paciente anticoagulado. El INR puede establecerse en la misma clínica de anticoagulantes o en un laboratorio relacionado estrechamente con el personal. Una clínica de anticoagulantes proporciona un cuidado integral de la anticoagulación.

Otra estrategia recientemente introducida ha sido la automonitorización⁶⁸, en la cual los enfermos son entrenados para poder determinarse el INR en su domicilio con dispositivos portátiles, de manera similar a como ha ocurrido durante muchos años con el paciente diabético, que con un glucómetro puede graduar la dosis de insulina necesaria. Los resultados del INR son entonces proporcionados al médico ya sea vía telefónica o por internet, y de esta forma da instrucciones específicas para la dosificación y los próximos controles.

En los últimos años, varias publicaciones⁷¹ han comparado la eficacia entre el consultorio independiente y la clínica de anticoagulante. Los resultados han sido variables, pero en general el paciente se encuentra mejor controlado en una clínica de anticoagulantes. Así, el porcentaje de pacientes que se encuentra dentro del rango terapéutico se engloba principalmente en la clínica de anticoagulantes.

Un aspecto primordial para lograr una adecuada anticoagulación es disponer de un programa de educación al paciente. En el Instituto Nacional de Cardiología⁷⁴ se brinda a los pacientes que acuden a control una plática diaria, donde se exponen recomendaciones en un lenguaje no técnico, accesible. La charla se enfoca primordialmente en las principales interacciones con medicamentos y alimentos. De acuerdo a los resultados de esta tesis, observamos que las principales causas de una anticoagulación deficiente son la presencia de fiebre y diarrea en las

dos semanas previas al control, temas que se exponen dentro de la plática. A pesar de que el uso de AINES, antibióticos y otros fármacos no presentó una relación estadísticamente significativa con el grado de anticoagulación, consideramos que esto puede estar subestimada en relación a los datos obtenidos del enfermo, ya que la mayor parte de nuestros pacientes son de un estrato socioeconómico bajo y muchas veces no conocen los medicamentos que ellos mismos toman.

Otra estrategia usada en las clínicas de anticoagulantes es concertar citas breves después del alta hospitalaria para asegurar su incorporación temprana a la clínica.

La importancia de mantener el INR dentro del rango terapéutico es de sobra conocido, cuando este se excede en más de 4.5 se incrementa 5 veces más el riesgo de hemorragia intracraneal. Por otra parte, si baja de 2 hay 17 veces más riesgo de embolia cerebral.⁵³

Para evaluar la calidad del tratamiento existen por lo menos tres métodos.⁶⁹ El primero es el porcentaje de INR en rango terapéutico que se tiene por día en una clínica de anticoagulantes. Se calcula por la cantidad de tiempos de protrombina que se efectúan en un día en los pacientes anticoagulados, con lo cual se calcula rápidamente cuantos de ellos están en rangos terapéuticos o fuera de él. Otro método es analizar el porcentaje de INR de un paciente en rango terapéutico por un periodo determinado, como por ejemplo un año. Aunque es una forma sencilla y práctica, no es muy representativa de la realidad. Desde hace algunos años se ha introducido el concepto de tiempo en rango terapéutico.⁷¹ Cuando ese tiempo en rango terapéutico disminuye en un 12%, se incrementa el riesgo de embolia, es decir, una embolia más por cada 100 enfermos por año. En una clínica como la nuestra, en la que puede haber más de 3500 enfermos en tratamiento anticoagulante, el sólo hecho de aumentar un caso más por cada 100 pacientes por año produce numerosas complicaciones y hospitalizaciones por embolia o hemorragia. Si el tiempo en rango terapéutico disminuye sólo un 7%, se incrementa en un 1% el riesgo de hemorragia por cada año. A menor tiempo en rango terapéutico, mayor incidencia de infarto agudo de miocardio, mayor mortalidad, mayor recurrencia de trombosis venosa y trombosis de prótesis valvulares.

Los pruebas de laboratorio también han evolucionado a lo largo de los años. Primero surgió el tiempo de protrombina por el método manual; la siguiente etapa fue la aparición de equipos que manejan grandes volúmenes, y finalmente se produjo la simplificación de estas tecnologías y la aparición de los instrumentos portátiles, no solamente para el caso del INR, sino para numerosas otras pruebas. Algunas publicaciones⁶⁹ han comparado los resultados entre el tiempo de protrombina en sangre venosa y el método capilar, con la obtención de un coeficiente de

correlación alto. Cuando los pacientes se encuentran en un INR de 1 a 2, la distribución es pareja y la correlación es elevada. Sin embargo, cuando el INR es mayor de 4 se observa dispersión.

En base a todo lo anterior, la rutina que se maneja actualmente en la clínica de anticoagulantes del Instituto Nacional de Cardiología, es iniciar las actividades a las 7 de la mañana y obtener a esa hora los tiempos venosos por un método capilar, con lo que los resultados se obtienen de manera inmediata. Generalmente a las 7:30 AM ya se han tomado muestras de todos los enfermos, que pasan a una sala de espera para la consulta que se iniciará a las 8:00 de la mañana. Durante esa media hora de espera reciben una plática informativa por parte de personal especializado. Los resultados se dividen entonces para identificar en forma inmediata a los enfermos que tienen un INR alarmante (mayor de 7). Una vez que dichos pacientes son identificados son derivados a una sala donde se aplica una encuesta para determinar las causas de la anticoagulación excesiva y evaluar si requieren medidas de reversión inmediata de acuerdo a las guías de la ACCP. Por otro lado, si existe una cantidad elevada de pacientes con anticoagulación subóptima son derivados a una sala donde reciben una segunda charla, una especie de terapia de grupo, dirigida a identificar las causas por las cuales se mantienen subanticoagulados. En estas sesiones se cuestiona a los pacientes acerca de omisiones del tratamiento e interacciones con medicamentos nuevos.

Con este tipo de control se ha logrado disminuir desde 2009 el porcentaje de pacientes con INR alarmante, es decir con INR mayor de 7. En una época llegamos a tener hasta el 2.1% de pacientes en dicho grupo, mientras que con las medidas mencionadas previamente actualmente mantenemos un 0.7% en ese rango.

Con las medidas anteriores también se ha logrado disminuir notablemente la cantidad de pacientes con INR menor de 2 y que se haya incrementado el número de enfermos con INR óptimo.⁷⁴ Además se lleva un registro diario y mensual del porcentaje de INR en rango terapéutico, tanto el obtenido por sangre capilar como el obtenido con sangre venosa, de modo que la mayor parte del tiempo se maneja un 60% o más de pacientes con INR terapéutico.

En conjunto con las intervenciones realizadas en la clínica de anticoagulantes, podemos asegurar que existe una mejoría en relación a costos, tiempo de espera y eficacia. Sin embargo, es importante señalar que nos encontramos ante una disyuntiva con la aparición de los nuevos anticoagulantes orales. La indicación de estos últimos no se ha generalizado⁷⁰, las prescripciones de estos últimos son sumamente limitadas y aunque se afirma que no requieren vigilancia, posiblemente haya que evaluar el estado de hemostasia ante una cirugía de urgencia u hemorragia. Además no existe aún una prueba confiable que permita conocer la intensidad de la anticoagulación con estos nuevos fármacos. Asimismo, los costos en nuestro país pueden ir de los

200 a 300 dólares,⁷⁴ lo que lo hacen poco accesible a la mayoría de la población. De esta forma los AVK seguirán utilizándose por sus numerosas indicaciones y su costo, por lo que se deberá mejorar aún más la vigilancia y optimizar el funcionamiento de las clínicas de anticoagulantes.

Entonces, son numerosos los interrogantes: ¿cuál es el futuro?;

¿Vale el esfuerzo de modernizar el tratamiento de los enfermos en las clínicas de anticoagulantes orales?; ¿será necesario seguir creando este tipo de clínicas?; ¿o van a desaparecer frente al embate de los nuevos anticoagulantes orales? Los nuevos anticoagulantes enfrentan numerosas limitaciones y aún desconocemos los efectos de su administración a largo plazo. Existen pacientes que han tomado AVK durante mas de 40 años lo que permite conocer sus efectos a largo plazo, mientras que es posible que no haya pacientes que hayan tomado más de 5 años los nuevos anticoagulantes orales. De esta forma, nos enfrentamos a una nueva perspectiva y seguramente seguirá siendo necesario reforzar el funcionamiento de las clínicas de anticoagulantes.

CONCLUSIONES

1. La tercera parte (33.3%) de los pacientes estudiados en el trabajo entre Mayo del 2009 y septiembre del 2010 se encontraba con INR terapéutico.
2. Los factores asociados a una anticoagulación oral deficiente fueron la presencia de diarrea dos semanas previas al control, el deterioro de clase funcional, infecciones en el último mes, no seguir las recomendaciones médicas respecto a la ingesta de los ACO, la modificación en la ingesta de vitamina K en la dieta y el deterioro de clase funcional.
3. Factores ya conocidos que interfieren con la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K como los antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos no mostraron significancia estadística en este estudio, posiblemente asociado al escaso número de pacientes que reportaron su uso.
4. Es necesario fortalecer los programas de educación dirigidos al paciente con anticoagulación oral para aumentar el número de pacientes dentro de límites terapéuticos.
5. Las clínicas de anticoagulantes favorecen la identificación de factores de riesgo y permiten implementar programas de educación al paciente para mantener al paciente el mayor tiempo posible dentro de los rangos terapéuticos.

BIBLIOGRAFIA

¹ Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–25.

² Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86: 516–21.

3 Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–53.

4 Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–6.

5 Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2003;14: 666–72.

6 Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, et al. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986–1996. *Eur Heart J*. 2001;22:693–701.

7 Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, et al. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol*. 2003;92:1419 –23.

8 Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74:236–41.

9 Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005; 9: iii–iv, ix–x, 1–74.

10 Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–25.

11 Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, et al. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:429 –35.

12 Iturralde-Torres P, Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, Nava- Townsend S, Mendoza C, Márquez MF, et al. Diseño de un registro multicéntrico para evaluar control del ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación auricular: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMefa). *Arch Cardiol Mex* 2011;81(1):13-17.

13 Le Heuzey JY, Paziud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J*. 2004;147:121–6.

14 Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated

BIBLIOGRAFIA

with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002;113:359–64.

15 Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med.* 1995;98:476–84.

16 Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:7–13.

17 Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J.* 2005;149:548–57.

18 Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123: 1501–08

19 Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009; 373: 739–45.

20 Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011; 107: 85–91.

21 Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A populationbased study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–64.

22 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–5.

23 Levy S, Breithardt G, Campbell RW, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 1998;19:1294–320.

24 Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, et al. Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. *J Electrocardiol.* 1999;32:315–9.

25 Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year followup study. *Circulation.* 2007;115(24):3050-3056.

26 Camm J, 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). *European Heart Journal* (2010) 31, 2369–2429.

-
- 27 Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation—a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010;in press.
- 28 Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94:1600–6.
- 29 Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962; 140:183-188.
- 30 Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-26.
- 31 Salzberg SP, et al. Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 May;139(5):1269-74
- 32 Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia- induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–70.
- 33 Planas F, Antúnez F, Poblet T, et al. Perfil clínico de la fibrilación auricular paroxística idiopática (registro 'FAP'). *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:838-44.
- 34 Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, et al. Transesophageal twodimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:163– 6
- 35 Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:452–9.
- 36 Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J.* 2003;145:787–94.
- 37 Dunn MI, Marcum JL. Atrial mechanical performance following internal and external cardioversion of atrial fibrillation: its relationship to peripheral embolization and acute cerebrovascular accident. *Chest.* 2002;121:1–3.
- 38 Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol.* 1998;82:1545–7, A8.
- 39 Abhayaratna WP, Barnes ME, O'Rourke MF, Gersh BJ, Seward JB, Miyasaka Y, et al. Relation of arterial stiffness to left ventricular diastolic function and cardiovascular risk prediction in patients > or =65 years of age. *Am J Cardiol.* 2006;98:1387–92.
- 40 Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009;373:155–66.
- 41 Montoro-García S, Marín F, Lip GY. Thrombogenesis in lone atrial fibrillation: a role for soluble P-selectin? *Europace.* 2011;13:3–4.
- 42 Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385-94.

BIBLIOGRAFIA

- 43 Savelieva I, Camm AJ. Silent atrial fibrillation--another Pandora's box. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 145-8.
- 44 Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Longterm progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115:3050-6.
- 45 Go AS, Hyley EM, Phillios KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implication for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285:2370-2375.
- 46 Klein AL, Grimm RA, Murray RD. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion inpatients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-20.
- ⁴⁷ Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2007; 132: 1259-64.
- ⁴⁸ Smit MD, Crijns HM, Tijssen JP, et al. Effect of Lenient Versus Strict Rate Control on Cardiac Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Data of the RACE II (RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation II) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):942-949.
- ⁴⁹ Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; 99: 3028-35.
- ⁵⁰ Cea Calvo L, et al; en representación de los investigadores del estudio PREV-ICTUS. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616-24.
- ⁵¹ The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators *N Engl J Med* 2002; 347:1825-1833
- 52 Ansell J, Hirsch J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek e. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACPP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3)204-33.
- 53 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
- 54 Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fi brillation and stroke in the general Medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2006; 37: 1969-74.
- 55 Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. A diff erential eff ect of aspirin in prevention of stroke on atrial fi brillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 181-88.
- 56 Stroke prevention in atrial fi brillation investigators. A diff erential eff ect of aspirin in prevention of stroke on atrial fi brillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 181-88.

-
- 57 Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, Fukuyama T, Doi Y, Mochizuki S, Izumi T, Takekoshi N, Yoshida K, Hiramori K, Origasa H, Uchiyama S, Matsumoto M, Yamaguchi T, Hori M. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;37:447-51.
- 58 Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. 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;370:493–503.
- 59 Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al, for the ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–78.
- 60 van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009; 40: 1410–16.
- 61 Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:810–5.
- 62 Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005; 112: 1687 - 1691.
- 63 Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29: 1181 - 1189.
- 64 Lane DA, Lip GYH. Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2009;101:802-805.
- 65 Lip G, Nieuwlaar R, Pisters R. 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: 263-272.
- 66 Gage B, MD, Yan Y, Milligan P. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713- 9.
- 67 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–100.
- ⁶⁸ Wilson J A, Wells P, Kovacs M, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003; 169(4):293-8.

BIBLIOGRAFIA

- 69 Baker W, Cios D, Sander S. Meta Analysis to Assess the Quality of Warfarin Control in Atrial Fibrillation Patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15 (3):244-52
- 70 Crijs HJ, Damiano RJ, Davies DW. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College Of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007; 9:335–79.
- 71 Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Brie't E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69: 236–239.
- 72 Stewart R. Clinical trials of direct thrombin and factor Xa inhibitors in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:294-299.
- 73 Rocket AF study investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for preventing stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF Study. *Am Heart J* 2010;159:340-347.
- 74 Izaguirre R, Hernandez PA, Cortina de la Rosa Evelyn. Los nuevos anticoagulantes orales y la fibrilación auricular. *Arch Cardiol Mex* 2011;81(3):163-168.