



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA y
TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**PERFIL DE RIESGO Y VALORACIÓN
DEL TRATAMIENTO
ANTICOAGULANTE EN PACIENTES
CON FIBRILACIÓN AURICULAR
ATENDIDOS EN UN SERVICIO DE
URGENCIAS HOSPITALARIO**

Tesis defendida por Carlos del Pozo Vegas para optar al grado
de Doctor en Medicina por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Dr. Emilio García Morán

Declaración

FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y
TOXICOLOGÍA

D. Emilio García Morán, Doctor por la Universidad de Valladolid y Licenciado Especialista de Área en Cardiología en el Hospital Universitario de Valladolid, hace constar que: El trabajo Perfil de riesgo y valoración del tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular atendidos en un Servicio de Urgencias hospitalario ha sido realizado en su totalidad por D. Carlos del Pozo Vegas, bajo su dirección, y reúne los méritos de originalidad y rigor científico suficientes para que pueda ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid. Y para que conste donde proceda, firma la presente certificación en

Valladolid, 1 de Septiembre de 2015

Fdo. Dr. Emilio García Morán

“Toutes les sciences ont leur chimère, après laquelle elles courent, sans la pouvoir attraper; mais elles attrapent en chemin d’autres connaissances fort utiles.”

Bernard le Bovier de Fontenelle

a mi familia

Agradecimientos

Este trabajo pudo salir adelante gracias al esfuerzo de muchas personas que de manera desinteresada aportaron su contribución de forma directa o indirecta y a las que es justo agradecer.

A los pacientes y sus familias, verdaderos protagonistas de esta historia.

A mis compañeros del Servicio de Urgencias del Hospital Río Hortega, mi familia fuera de casa, quienes colaboraron con la captación de pacientes, la recogida activa de datos y a los que nunca les falta una palabra de ánimo.

A Esther Fernández, por la guerra que le he dado para ir al laboratorio de coagulación a horas intempestivas y su disposición a ayudarme siempre.

A Eduardo, quien dejó su espalda y buena parte de su vista transcribiendo datos desde un ordenador a otro a la vez de no perder de vista un punto rojo.

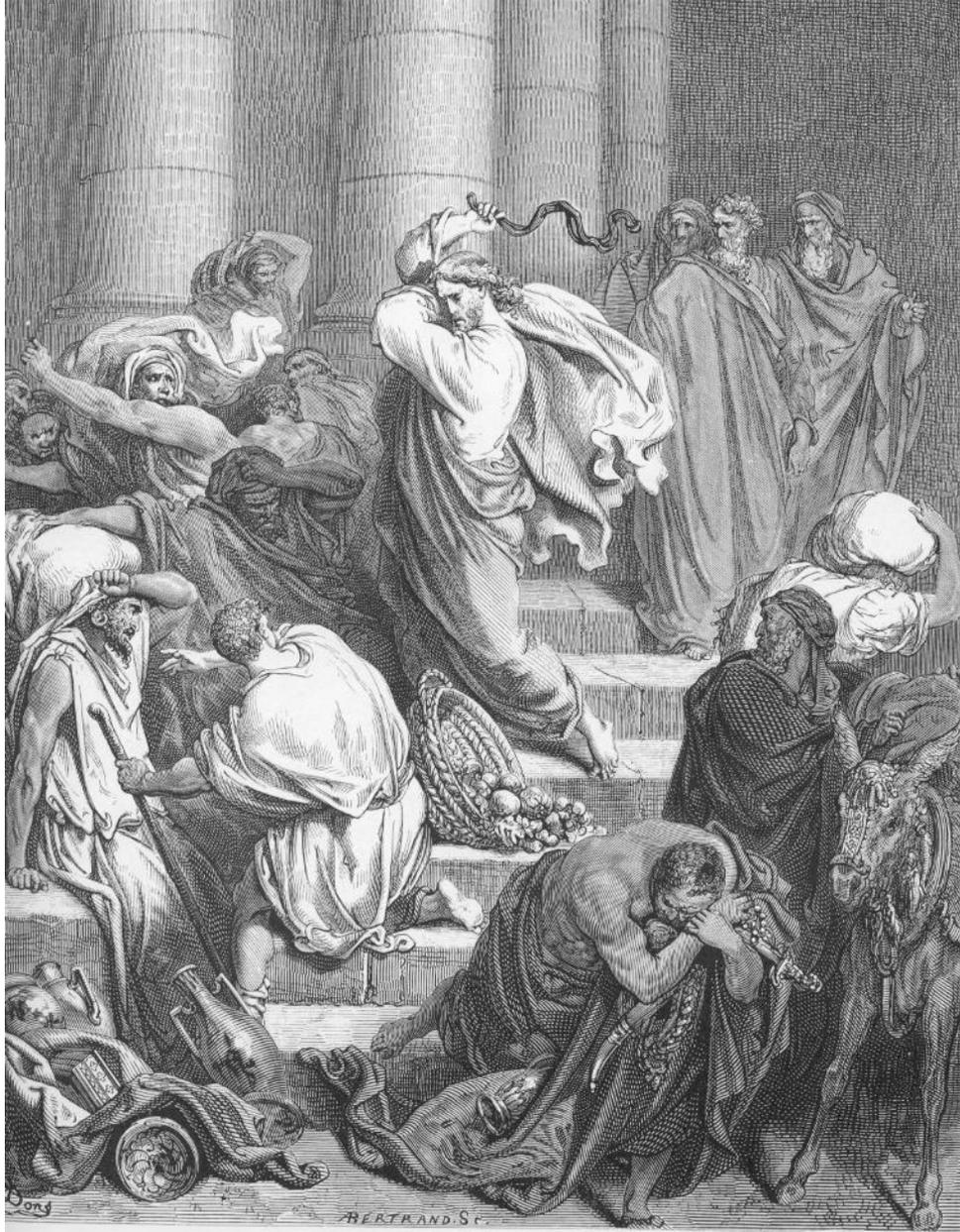
A Nuria y a mis satélites, compañeros de piso, a quienes espero poder devolver en algún momento todo el tiempo que me separan de ellos mis quehaceres.

A mis padres y a mis abuelos, por su ejemplo.

A mis hermanos, por su apoyo incondicional.

El último agradecimiento y quizás el más importante es para mi director de Tesis, el Dr. García Morán, verdadero motor de este trabajo. Emilio, ha sido una suerte para mí poder compartir estos meses de trabajo, cultura y humor en los que tu ensañamiento diabólico me ha mostrado que hay vida más allá de Windows y de Mac. Tu perseverancia y tu paciencia conmigo me han permitido disfrutar de este proyecto y, por momentos, disimular mi inepticia sobresaliente. Siempre estaré en deuda contigo.

A todos ellos mi mayor reconocimiento y gratitud.



THE BUYERS AND SELLERS DRIVEN OUT OF THE TEMPLE
My house is the house of prayer: but ye have made it a den of thieves.... (Luke 19: 46)

Índice general

Índice de figuras	XIII
Índice de tablas	XVI
Índice de siglas y abreviaturas	XVIII
1. Preámbulo	1
2. Introducción	3
2.1. Recuerdo histórico	3
2.2. Epidemiología	7
2.3. Definición de la FA	9
2.4. Clasificación de la FA	10
2.5. Etiopatogenia de la FA	13
2.6. Factores de riesgo para la FA	14
2.7. Consecuencias de la FA	18
2.8. La FA como factor de riesgo	21
2.9. Diagnóstico y <i>screening</i> de la FA	24
2.10. Evaluación del riesgo embólico en la FA	26

2.11. Riesgo hemorrágico del tratamiento antitrombótico en la FA .	29
2.12. Uso práctico de las escalas de riesgo embólico y hemorrágico en pacientes con FANV	31
2.13. Agentes antitrombóticos	33
2.14. Seguimiento de la terapia antitrombótica	37
2.15. Situaciones especiales en el tratamiento con anticoagulantes .	38
2.16. Efectividad de la terapia con AVK. INR óptimo	39
2.17. Tiempo en rango terapéutico.	40
2.18. Factores que afectan a la calidad de la anticoagulación en pacientes con FA	42
3. Hipótesis de trabajo	47
4. Objetivos	49
4.1. Primarios	49
4.2. Secundarios	50
5. Material y Métodos	51
5.1. Selección de pacientes	51
5.2. Efectividad del tratamiento con AVK (TTR). Comparación entre grupo SUH y grupo control	55
5.3. Fármacos y TTR. Valoración de las interacciones farmacológicas con acenocumarol	57
5.4. Recopilación de la información, tratamiento estadístico, gestión bibliográfica y edición del texto	59
6. Resultados	61

6.1. Perfil de los pacientes atendidos en el servicio de Urgencias con FA	61
6.2. Historia clínica de la FA	66
6.3. Riesgo trombótico y hemorrágico	69
6.4. Prescripción del tratamiento anticoagulante	70
6.5. Factores predictores de una correcta prescripción de la anti- coagulación.	74
6.6. Efectividad de la anticoagulación con AVK. TTR	81
6.7. Predicción del buen control anticoagulante basado en la escala SAMeTT ₂ R ₂	89
6.8. Uso de Fármacos	92
6.9. Influencia de la cantidad de fármacos sobre el TTR	95
7. Discusión	99
8. Conclusiones	109
9. Anexos	111

Índice de figuras

2.1. Melilotus officinalis	5
2.2. Estimaciones de prevalencia de la FA en mundo	8
2.3. Curso natural de la FA y estrategias terapéuticas	11
6.1. Distribución CHA ₂ DS ₂ -Vasc y HAS-BLED en pacientes con FANV del grupo SUH	70
6.2. Correlación escalas de riesgo CHA ₂ DS ₂ -Vasc y HAS-BLED en el SUH	71
6.3. Fármacos antitrombóticos y escala CHA ₂ DS ₂ -Vasc	73
6.4. Modelo de regresión logística para factores de riesgo CHA ₂ DS ₂ - Vasc y toma de ACO	76
6.5. Modelo de regresión logística. Variables socio funcionales y adecuación de ACO	78
6.6. Modelo de regresión logística. Especialidad de diagnóstico de FA y adecuación prescripción ACO	81
6.7. Modelo de regresión logística. Especialidad de seguimiento de FA y adecuación prescripción ACO	82

6.8. Comparativa de los porcentajes de tiempo bajo rango, en rango terapéutico y por encima de rango por el método de punto	84
6.9. Comparativa de los porcentajes de tiempo bajo rango, en rango terapéutico y por encima de rango por metodología lineal.	85
6.10. Comparativa de los valores de la escala SAMeTT ₂ R ₂ y el TTR por metodología lineal.	90
6.11. Comparativa de los valores de la escala SAMeTT ₂ R ₂ y el TTR por metodología punto.	91
6.12. Área bajo la curva (AUC) para el máximo valor de semejanza química con acenocumarol y TTR medido por el método de punto	97
9.1. Algoritmo de profilaxis tromboembólica. ESC 2012	112

Índice de tablas

6.1. Características de los pacientes atendidos en el SU con FA . . .	62
6.2. Factores de riesgo y comorbilidad	62
6.3. FA y edad, soporte familiar y dependencia para las ABVD . . .	64
6.4. Patrón temporal de la FA y conocimiento de enfermedad en el momento de la visita al SUH	65
6.5. Diagnóstico y síntomas guía en FANV	67
6.6. Complicaciones a lo largo del tiempo de evolución de la FA que requirieron visitas al SUH o ingreso previo	68
6.7. Análisis de fármacos en pacientes con FANV y riesgo embólico	73
6.8. Anticoagulación según los valores de CHA ₂ DS ₂ -Vasc	75
6.9. Distribución de pacientes según la correcta administración de ACO según ESC 2012 y la especialidad médica de diagnóstico, pauta de tromboprofilaxis y seguimiento	79
6.10. Tabla de buen control de anticoagulación oral con AVK es- timado por porcentaje de mediciones rango superior al 65%. Método punto	86

6.11. Tabla de buen control de anticoagulación oral con AVK estimado por porcentaje de mediciones rango superior al 65%. Método línea	87
6.12. Tabla de análisis multivariado de estar bien anticoagulado para un TTRp	88
6.13. Tabla de análisis multivariado de estar bien anticoagulado para un TTRl	89
6.14. Los 10 fármacos más empleados	93
6.15. Distribución de pacientes según consumo de fármacos y buen o mal control de TTR por los métodos del punto y de Rosendaal	95
6.16. Distribución de pacientes según consumo de fármacos y buen o mal control de TTR por los métodos del punto y de Rosendaal	96

Índice de siglas y abreviaturas

- AAS Ácido acetil salicílico
- ABVD Actividades básicas de la vida diaria
- ACO Anticoagulante oral
- ACVA Accidente cerebro vascular agudo
- AHA *American Heart Association*
- AI Aurícula izquierda
- AIT Accidente isquémico transitorio
- AVK Antagonistas de la vitamina K
- BMI *Body Mass Index*
- CHA₂DS₂-Vasc Escala de predicción de riesgo tromboembólico en FA.
Congestive heart failure [1 punto], Hypertension [1 punto], Age (65-74) [1 punto], Age (≥ 75) [2 puntos], Diabetes Mellitus [1 punto], Stroke [2 puntos], Vascular (disease) [1 punto], Sex (Woman)[1 punto]
- NACO Nuevo anticoagulante oral de acción directa

- ECG Electrocardiograma
- EM Estenosis mitral
- ESC *European Society of Cardiology*
- FA Fibrilación auricular
- FDA *Food & Drug Administration*
- FANV Fibrilación auricular no valvular
- FRCV Factor de riesgo cardiovascular
- HAS-BLED Escala de predicción de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados con AVK. *Hypertension [1 punto], Abnormal (renal or liver function) [1 punto cada una], Stroke [1 punto], Bleeding [1 punto], Labile (INR) [1 punto], Elderly (≥ 65 years) [1 punto], Drugs (or alcohol) [1 punto cada una]*
- HBPM Heparina de bajo peso molecular
- HTA Hipertensión arterial
- IAM Infarto agudo de miocardio
- IC Insuficiencia cardiaca
- INR *International Normalized Ratio*
- OR *Odds Ratio* Razón de momios o razón de oportunidades
- RR Riesgo relativo
- SAMeTT₂R₂ Escala de predicción de buen control en pacientes an-

ticoagulados con AVK. *Sex (Woman) [1 punto], Age (≤ 60) [1 punto], Medical condition [1 punto], Treatment with interacting drugs ie.: Amiodarone [1 punto], Tobacco [1 punto], Race (non white) [1 punto]*

- SUH Servicio de Urgencias hospitalario
- TTR *Time Therapeutic Range*. Tiempo en rango terapéutico (referido a los valores de INR bajo tratamiento con AVK)
- VI Ventrículo izquierdo

1

Preámbulo

La Fibrilación Auricular (FA) es el trastorno del ritmo cardiaco sostenido más frecuente en la práctica clínica.¹

Sin tratamiento adecuado, la FA es un factor de riesgo mayor de morbilidad, particularmente de ictus cardioembólico, insuficiencia cardiaca, disfunción cognitiva, reducción de la calidad de vida y acorta la esperanza de vida de aquellos que la padecen.²

Una evaluación epidemiológica reciente señala que a nivel mundial aproximadamente 33,5 millones de personas (0,5-1 % de la población mundial) sufren esta dolencia.³ La incidencia y prevalencia han aumentado en los últimos 30 años y siguen creciendo especialmente por el envejecimiento de la sociedad. En términos de prevalencia global, se estima que la FA no llega al 1 % en cambio a partir de los 80 años el porcentaje aumenta hasta sobrepasar el 15 % en países occidentales.⁴⁻⁶

Estos hallazgos tienen un impacto directo en los costes sanitarios y deberían tener una repercusión en las futuras políticas de salud pública.¹

Los mecanismos que causan y mantienen la FA son multifactoriales y aun siguen siendo materia de intenso debate. Un mejor conocimiento de estos factores ha estimulado la búsqueda de nuevas modalidades de tratamiento permitiendo diseñar protocolos terapéuticos más eficaces y seguras basadas en la fisiopatología de la enfermedad.

Numerosos ensayos clínicos han reflejado que los esfuerzos por mantener el ritmo sinusal es decir, elegir una estrategia de control del ritmo, frente a las que proponen un control de la frecuencia, no han encontrado diferencias en cuanto a supervivencia.^{7, 8} Por contra, la única medida que ha demostrado una disminución radical de la morbilidad ha sido la prevención de eventos tromboembólicos mediante el tratamiento con agentes anticoagulantes.⁹

Las estrategias de valoración del riesgo embólico, hemorrágico y de predicción de un buen o mal control con estos fármacos permiten ajustar el tratamiento de manera eficaz y minimizando los efectos secundarios de los anticoagulantes.¹⁰

Los servicios de Urgencias constituyen un escalón fundamental en el diagnóstico, seguimiento y resolución de las complicaciones que la arritmia provoca en estos pacientes, por lo que deben estar integrados en el algoritmo multidisciplinar de manejo de la FA.¹¹

2

Introducción

2.1. Recuerdo Histórico de la FA y los ACO

La FA es una de las patologías más significativas a lo largo de la historia de la medicina que ha concernido a numerosos clínicos e investigadores en último siglo. Sólo en los últimos 14 años se cuentan más de 30.000 publicaciones indexadas al respecto que intentan explicar desde la fisiopatología hasta nuevas dianas terapéuticas.

Del *delirium cordis* a la fibrilación auricular

Posiblemente la descripción más temprana de la FA aparece en el capítulo Su Wen- (Preguntas Sencillas) del Canon de Medicina Interna del Emperador Amarillo de Huang Di Nei Jing. 1696-2598 AC.

“Cuando el pulso es irregular y trémolo y los latidos ocurren a intervalos,

entonces el impulso de la vida se desvanece; cuando el pulso es fino (más pequeño que débil, pero todavía perceptible, fino como un hilo de seda) entonces, el impulso de la vida se apaga”.

Hace más de tres siglos que William Harvey describió los movimientos inusualmente caóticos de las aurículas en animales de experimentación pero no es hasta 1749 en que Jean Baptiste Sénac describe el pulso irregular en humanos.¹² Nothnagel define en 1876 el *delirium cordis* como un estado de arritmia donde los latidos se suceden de forma totalmente irregular provocando un continuo cambio en la amplitud y altura de las ondas de pulso.

En 1909 Thomas Lewis, usando el electrocardiógrafo inventado pocos años antes, concluyó que la causa de arritmia descrita por McKenzie y Cushny en la década previa se trataba de la FA.¹³ De hecho resultó ser una condición clínica común cuyo primer trazado electrocardiográfico ya había sido publicado por Willem Einthoven tres años antes en su obra *Le télécardiogramme*.¹⁴

Historia de los anticoagulantes

A finales de la década de los 20 del siglo pasado, el ganado de Norteamérica se vio perjudicado por el brote de una enfermedad poco común. Las reses aparecían muertas víctimas de hemorragias internas.

El ensilado, forraje fermentado empleado como pasto, hecho de trébol de olor amarillo y blanco (*Melilotus officinalis* y *Melilotus alba*), parecía ser la causa del problema puesto que contenía un factor que impedía la coagulación de la sangre reduciendo la actividad de la protrombina.



Figura 2.1: Melilotus officinalis. Köhler's Medizinal-Pflanzen

Un granjero de Deer Park visitó por aquel entonces el laboratorio del Dr. Link de la School of Agriculture de la Universidad de Winsconsin con muestras de sangre de sus vacas que permanecían incoagulables. Posteriormente, el equipo del Karl Link aisló el compuesto el 3,3 metilen-bis (4 hidroxí cumarina) en dichas plantas y en 1948 su equipo sintetizó la warfarina. El nombre de warfarina deriva del *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF) de la Universidad de Winsconsin organismo donde fue desarrollada la investigación.¹⁵ A pesar de que inicialmente la warfarina fue empleada como rodenticida, la Food and Drug Administration (FDA) aprueba su uso como anticoagulante en humanos en 1954 por su efecto inhibidor de la vitamina K.¹⁶ Los dicumarínicos han sido los anticoagulantes predominantes durante décadas, si bien hoy se abren nuevas perspectivas en el tratamiento anticoagulante.

2.2. Epidemiología

Estudios poblacionales como el de Benjamin et al. demostraron mediante el seguimiento de la cohorte Framingham que la FA se asocia a un aumento de moratalidad independiente de otros factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la edad y afectando a ambos sexos.¹⁷

Situación de la fibrilación auricular en el mundo

La FA afecta a un 0,5-1 % de la población en el mundo desarrollado.^{18, 19} Ver figura 2.2. Este porcentaje se incrementará en los próximos años hasta el punto que las previsiones auguran que la prevalencia se doblará en las próximas cinco décadas dependiendo fundamentalmente del aumento de la esperanza de vida y el control de los factores de riesgo.^{20, 21} En individuos de descendencia europea, uno de cada cuatro desarrollarán FA a lo largo de su vida. El riesgo será similar para hombres y mujeres en todas las edades. Éstas últimas tienen una mayor mortalidad asociada a FA, habiéndose duplicado ésta de 1990 a 2010 en ambos sexos.^{22, 23} Actualmente la media de edad se encuentra entre los 75 y 85 años. A pesar de que la FA es infrecuente por debajo de 50 años, el porcentaje aumenta hasta sobrepasar el 15 % a partir de los 80 años en países occidentales.⁴

En el año 2000 la incidencia anual ajustada a la edad y al sexo rondaba los 3,68 pacientes por 1000 habitantes siendo en cada edad mayor en hombres que en mujeres.¹⁹ Los pacientes con FA se hospitalizan el doble que aquellos que no la padecen llegando a ser un tercio de los ingresos por trastornos del

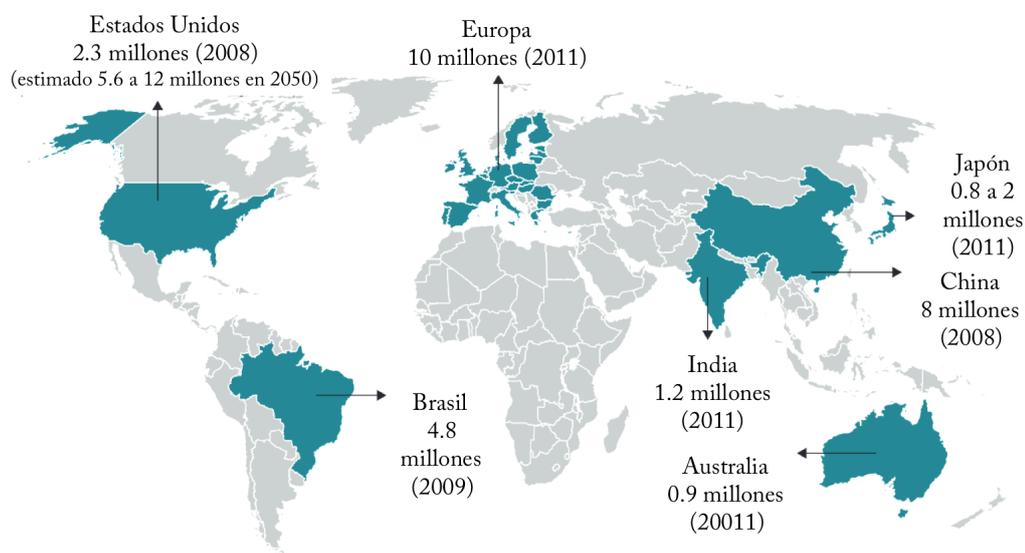


Figura 2.2: Estimaciones de prevalencia de la FA en mundo. Adaptado de Camm AJ. et al. Europace 2015.²⁷

ritmo cardiaco²⁴⁻²⁶.

Fibrilación auricular y anticoagulación en España

En España el estudio OFRECE estima una prevalencia de FA en mayores de 40 años del 4,4%. La edad y la HTA son los factores de riesgo de mayor peso en estos pacientes. El 10% de la población habrá desarrollado FA al alcanzar los 75 años. Se cree que hay más de un millón de pacientes con FA en España de los que alrededor de 90.000 podrían estar sin diagnosticar.²⁸

La FA es la arritmia cardiaca sostenida de mayor prevalencia en la práctica diaria de los SUH siendo responsable del 3,6% de las urgencias generales de nuestro país y del 10% los ingresos en el área médica.²⁹

El informe AFTER estimó en España en 2008 un coste medio anual de 2.535

€ y por hospitalización 6.360 €. El 70 % del coste se debe a gastos de ingreso y procedimientos diagnóstico-terapéuticos.³⁰

Por otra parte, existen más de 800.000 pacientes anticoagulados de forma crónica en nuestro país, la gran mayoría con los anticoagulantes clásicos (AVK), como el acenocumarol o en menor medida la warfarina. La FA constituye la principal indicación de tratamiento anticoagulante junto a las prótesis valvulares cardíacas y la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa.[?]

2.3. Definición de la fibrilación auricular

Se define como FA el trastorno del ritmo cardíaco supraventricular que se caracteriza por presentar una activación atrial descoordinada que conduce a una contracción de las aurículas inefectiva.^{31, 32}

En el ECG de superficie se aprecian las siguientes características:

1. Intervalos R-R irregulares lo que clásicamente se ha denominado como “arritmia completa”, es decir, los intervalos R-R no siguen un patrón repetitivo.
2. No hay ondas P definidas. En ocasiones se puede observar cierta actividad eléctrica auricular regular en algunas derivaciones, frecuentemente en V1.
3. La longitud del ciclo auricular (cuando éste es visible) o intervalo entre dos activaciones auriculares, suele ser variable y <de 200ms (>300lpm).

2.4. Clasificación de la FA

El tipo de FA viene caracterizado por la presentación y duración de los episodios. Muchas de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas vienen determinadas por el hecho de que la FA desaparezca por si misma o tras intervenciones intencionales para restablecer el RS.

Curso temporal natural de la enfermedad

Según lo recogido en las recomendaciones de la ESC,³³ debe distinguirse el primer episodio de FA entendiéndolo éste como la primera vez que se documenta la presencia de la arritmia. En este caso, la FA puede presentarse como un trastorno del ritmo cardiaco que aparece de manera casual acompañado o no de sintomatología. En buena parte de las ocasiones se desconoce la duración de la arritmia e incluso la existencia de episodios previos no detectados. Después de un segundo o más episodios se habla de FA recurrente.

Cuando la arritmia presenta un curso autolimitado y termina espontáneamente hablamos de FA paroxística. Los episodios aparecen de manera variable aunque a menudo aumentan en frecuencia y duración a lo largo del tiempo. La FA persistente es aquella que dura más de siete días. Por encima de un año se habla de FA persistente de larga evolución. En estas últimas se elige una estrategia de control del ritmo. El término FA permanente se aplica en los casos en que el paciente y su médico asumen que la estrategia terapéutica no persigue restaurar o mantener el ritmo sinusal.³¹

La FA progresa desde episodios cortos y autolimitados hacia ataques más frecuentes y prolongados. Con el paso de los años, la mayor parte de los pacientes adquieren formas persistentes de FA (Figura 2.3) Solo una pequeña proporción de pacientes que no tienen enfermedades que favorecen la FA (2-3 %) permanecen con episodios paroxísticos durante varias décadas.³⁴ La distribución de las recurrencias de FA no es aleatoria sino que se encuentra agrupada. El concepto de la “carga arrítmica” incide en el número y duración de episodios de FA a lo largo del tiempo y afectará al pronóstico, calidad de vida así como el riesgo de tromboembolia.³⁵

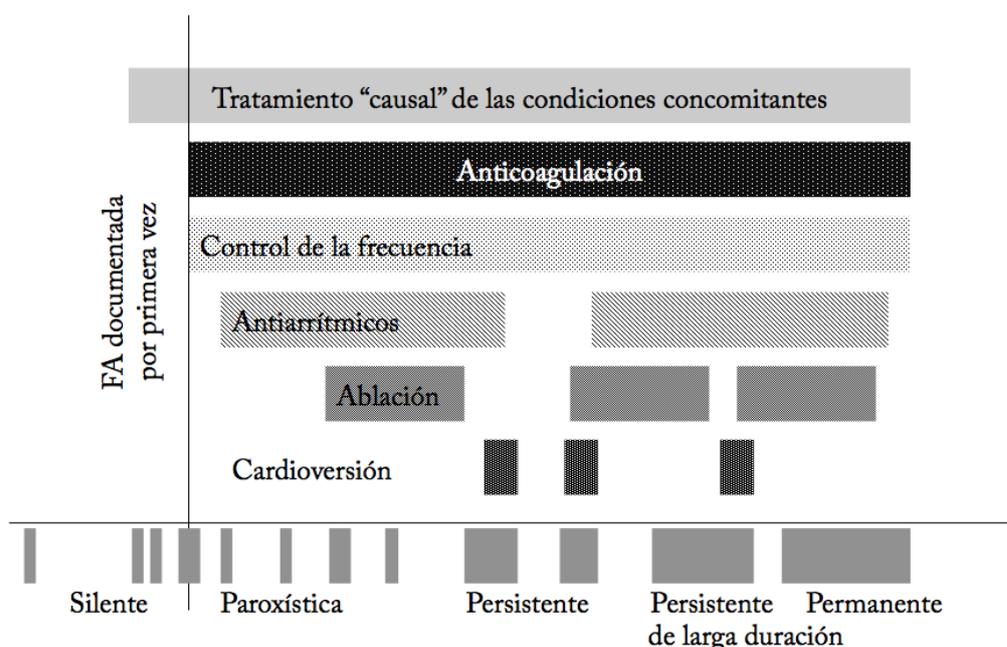


Figura 2.3: Curso natural de la FA y estrategias terapéuticas
Adaptado de Camm AJ. et al ESC 2010.³³

El riesgo de complicaciones relacionadas con la FA no es diferente entre episodios cortos y formas persistentes de la arritmia.^{36, 37} El tiempo y síntomas no deben ser barrera para la necesidad de anticoagular. Se debe pautar profilaxis tromboembólica independientemente del tiempo de arritmia y síntomas.³⁸ Diferentes estudios realizados con dispositivos implantables, estudio Holter o revisiones epidemiológicas, refuerzan la teoría de que incluso episodios de corta duración de FA “silentes” comportan un riesgo de eventos cardioembólicos.^{39, 40}

Distinción anatomopatológica de la FA

Desde un punto de vista anatomopatológico la FA se clasifica en no valvular (FANV) siendo aquella que aparece en ausencia de estenosis mitral reumática, sustitución valvular mecánica o biológica o reparación de la válvula mitral.³² Esta última distinción tiene importancia a la hora de elegir la estrategia terapéutica de control del ritmo, en la toma de decisiones en anticoagulación y a la hora de elegir el agente anticoagulante.

2.5. Mecanismos etiopatogénicos de la FA

La FA ocurre cuando anomalías genéticas, estructurales y/o electrofisiológicas alteran el tejido auricular haciendo que se genere y propague un impulso eléctrico anómalo. Estas alteraciones son causadas por infinidad de situaciones fisiopatológicas que confluyen en un fenotipo común de múltiples enfermedades y mecanismos no del todo comprendidos y objeto de intenso debate que acaban provocando la arritmia.⁴¹

Por una parte existen agentes promotores genéticos incluyen mutaciones en los canales de sodio, potasio y la membrana celular que hacen que cada individuo sea propenso en distinto grado a acabar padeciendo FA.^{42, 43} Otros agentes promotores son los cambios hemodinámicos que elevan las presiones a nivel auricular como son la HTA, la insuficiencia y EM, la apnea obstructiva del sueño, la cardiopatía hipertrófica o la IC sistólica y particularmente diastólica.⁴⁴ El sistema nervioso autónomo provoca cambios en los periodos refractarios y en el aumento del automatismo que también actuarían como promotores de FA.⁴⁵

Los *triggers* son aquellos mecanismos que disparan a nivel focal los impulsos eléctricos que generan FA y cuyo origen anatómico se encuentra en las venas pulmonares, la vena cava superior, la aorta el seno coronario o ligamento de Marshall entre otros.⁴⁶ Estos se accionan por mediadores endógenos de la cascada de la inflamación que se activan como respuesta a situaciones de agresión local, o bien, por agentes exógenos como el alcohol, la cafeína, el tabaco o el ejercicio intenso entre otros.^{47, 48}

Mientras que la iniciación de la FA es un evento focal modulado por factores genéticos, autonómicos, hemodinámicos, endocrinos, inflamatorios y exógenos, el mantenimiento de la arritmia es un proceso progresivo que definió Allesie con el axioma *atrial fibrillation begets atrial fibrillation* (FA engendra FA).⁴⁹ Durante las primeras semanas o meses en que las aurículas se encuentran en FA se suceden una serie de cambios que generan un remodelado eléctrico y estructural de las paredes. La edad, el estrés ambiental, la inflamación y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona causarán un daño oxidativo que terminará induciendo cambios pro-fibróticos críticos que añadirán una dificultad progresivamente mayor para mantener el ritmo sinusal y contribuirán a la perpetuación de la arritmia.⁵⁰

2.6. Factores de riesgo y enfermedades asociadas a FA

La FA está asociada a diversas condiciones clínicas concomitantes que tienen un efecto aditivo en la perpetuación de la FA al promover la existencia de un sustrato que mantiene la arritmia.⁵¹

Edad

La edad avanzada es el factor de riesgo etiológico independiente más importante en los países occidentales. A lo largo del tiempo se suceden numerosos cambios en las aurículas que provocan el envejecimiento natural del corazón.

Entre otras alteraciones anatomopatológicas se han descrito la infiltración grasa, fibrosis e inflamación local de las aurículas. Además, los ancianos están más tiempo expuestos a aquellos factores que predisponen padecer la FA tales como la diabetes, la obesidad, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad valvular o la cardiopatía isquémica.^{41, 52}

Hipertensión arterial

Es un factor de riesgo para la FA y sus complicaciones como ictus o tromboembolia sistémica. Aparece en un 70 % de los pacientes con FA y confiere un riesgo relativo (RR) de 1,5 veces. Recientemente se ha evaluado la rigidez de la pared arterial como predictor de FA en pacientes hipertensos.^{53, 54}

Insuficiencia cardiaca

La IC puede ser causa y consecuencia de la FA. La IC clase funcional II-IV de la New York Heart Association está presente en un 30 % de los pacientes con FA y ésta, a su vez, se encuentra en un 30-40 % de los pacientes con IC.⁵⁵

Cardiopatías

Las valvulopatías se encuentran en un 30 % aproximadamente de los pacientes con FA. La FA causada por distensión de la aurícula izquierda (AI) es una manifestación precoz de estenosis o insuficiencia mitral. La FA ocurre en fases tardías de la valvulopatía aórtica. Mientras que la FA reumática es un hallazgo relativamente infrecuente en Europa.

Las miocardiopatías, incluidas las enfermedades eléctricas primarias, suponen un riesgo aumentado de FA en pacientes jóvenes. La comunicación interauricular y otros defectos congénitos asocian un riesgo mayor de presentar FA.^{33, 56} La cardiopatía isquémica está presente en un 20 % de los pacientes con FA. No se conoce bien cómo la enfermedad coronaria predispone a padecer FA ni cómo la FA interacciona con la perfusión coronaria.⁵⁷

Disfunción tiroidea

El riesgo de FA aumenta en pacientes con niveles bajos de TSH. En el hipotiroidismo subclínico el riesgo de FA es triple a los 10 años. El hipertiroidismo comporta un mayor riesgo que el hipotiroidismo y las formas subclínicas que asocian a un riesgo bajo de FA y de padecer complicaciones relacionadas.⁵⁸

Obesidad

La obesidad afecta a la estructura atrial, la función ventricular y al sistema nervioso autónomo. Afecta a un 25 % de los pacientes con FA. El *BMI* medio en los pacientes en un registro alemán fue de 27,5 (obesidad moderada).⁵¹

Diabetes Mellitus

Los pacientes con DM tienen un riesgo aproximado de desarrollar FA del 40 % en comparación con aquellos que no la tienen. La DM que requiere tratamiento se encuentra en un 20 % de los pacientes en FA y puede contribuir al daño auricular. Un control de la glucemia adecuado no parece afectar al

curso de la FA aunque la presencia de ambas condiciones, DM y FA, se asocia a mayor morbimortalidad.⁵⁹

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se encuentra en un 15 % de los pacientes con FA formando parte del cuadro conocido *cor pulmonale*.

Enfermedad renal crónica

La ERC está presente en un 10-15 % de los pacientes con FA. La insuficiencia renal puede aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.⁶⁰

Consumo de alcohol

Los pacientes con un consumo de alcohol elevado (>36g/ día) tienen un RR de 1,5 presentar FA. En varones el 5 % de las FA se producen por consumo elevado. El alcohol tiene un efecto tóxico directo que resulta proarrítmico.⁶¹

Ejercicio físico

El ejercicio físico de alto nivel de resistencia incrementa el RR de FA de dos a diez veces probablemente por el mayor diámetro auricular encontrado en los atletas, el incremento en el tono vagal y la bradicardia asociada.⁶²

2.7. Consecuencias de la FA

Cambios hemodinámicos

La contracción inefectiva de las aurículas tiene una serie de consecuencias hemodinámicas que van desde una falta de control de la respuesta ventricular, ausencia de una contracción coordinada aurículo-ventricular, variabilidad del relleno ventricular latido a latido y activación del sistema simpático.³² La pérdida de la contracción auricular afecta de manera importante al gasto cardiaco, especialmente si el llenado ventricular está comprometido por condiciones como la EM, la HTA, cardiopatía hipertrófica o cardiomiopatía restrictiva. A pesar de restaurar el ritmo sinusal, la mecánica auricular no se recupera en situaciones en las que la duración de la FA ha remodelado y afectado la función de las fibras musculares atriales⁶³. Además, la asincronía de la contracción de las fibras auriculares en FA hace que la aurícula pierda fuerza contráctil para llenar el ventrículo, origina cierto estasis sanguíneo y flujos turbulentos que propician la coagulación de la sangre y consecuentemente los procesos troboembólicos.⁶⁴

Mecanismos trombogénicos

Hace más de 150 años, Virchow planteó tres condiciones para el desarrollo de trombosis: 1) Lesión endotelial. 2) Lentitud del flujo o estasis sanguíneo. 3) Estados de hipercoagulabilidad.⁶⁵ Cada una de estas tres condiciones se dan en la FA y contribuyen a la formación de trombos.

Factores intrínsecos

La dilatación de la AI, la alteración en la contractilidad del VI, la enfermedad valvular (en particular la EM) y la IC congestiva son entidades comúnmente asociadas a tromboembolismo en pacientes con FA. En todos los casos existe una alteración en el flujo sanguíneo y en el endotelio cardiaco al que se suma el estado de hipercoagulabilidad de la FA.^{66, 67}

Una AI dilatada o un flujo sanguíneo enlentecido en AI o en la orejuela izquierda son factores independientes de riesgo tromboembólico por estasis sanguínea. La disfunción atrial transitoria o aturdimiento (*atrial stunning*) atrial posterior a una cardioversión eléctrica o farmacológica explica la mayor parte de los eventos cardioembólicos que ocurren los primeros diez días tras recuperar el ritmo sinusal.⁶⁸⁻⁷⁰

La FA paroxística conlleva un riesgo embólico similar al de la FA permanente que de la duración de los paroxismos. Las formas paroxísticas asocian anomalías en la contractilidad auricular y en la hemostasia por activación de marcadores plaquetarios, especialmente en episodios repetidos y de más de 12 horas, que aumentarán el riesgo embólico.⁷¹ La activación de la cascada de coagulación ha sido identificada tanto en paroxismos de FA como en formas persistentes de la enfermedad siendo este efecto independiente de la presencia de enfermedad estructural cardiaca. La conversión de la FA a ritmo sinusal revierte esta situación normalizando los valores de los marcadores de hemostasia en 2 a 4 semanas.⁷²

El fallo cardiaco conlleva un riesgo de ictus por sí mismo que se suma al

propio de la FA. La disminución de la contractilidad en un ventrículo izquierdo dilatado promueve el enlentecimiento del flujo sanguíneo propiciando la formación de trombos y el embolismo subsecuente. Además estos pacientes presentan alteraciones en el endotelio ventricular y la coagulación.^{37, 73}

El estado de hipercoagulabilidad se ha caracterizado en numerosos estudios, que miden los marcadores de coagulación. En estos trabajos se sostiene que la FA confiere un estado de hipercoagulabilidad *per se* que aumenta el riesgo de tromboembolismo e ictus.^{73, 74} La velocidad del flujo en la orejuela izquierda, los niveles de tromboglobulina y el factor de von Willebrand son factores de riesgo independientes para la formación de trombos en la AI en FA.⁶⁷

La evidencia de sufrimiento y disfunción endotelial en la FA se fundamenta en hallazgos tales como la presencia de cambios en la histología endocárdica, descritos en la enfermedad valvular mitral, valores anómalos de factor von Willebrand en plasma y aumento de la circulación de células endoteliales que se han visto relacionados con trombogénesis, riesgo de ictus y mal pronóstico.⁷⁵⁻⁷⁷

Factores extrínsecos

La HTA o la DM constituyen dos factores independientes protrombóticos que pueden estar relacionados con un estado de hipercoagulabilidad debido a anomalías en la función endotelial y en la reología de la sangre. La HTA induce sobre la pared de los vasos un estrés oxidativo, con la generación de radicales libres, que alteran la regeneración del endotelio. Las lipoproteínas

de baja densidad son captadas y oxidadas por la pared vascular ejerciendo un efecto citotóxico. Este deterioro predispone a la agregación plaquetaria, la proliferación de las células musculares lisas y la mayor infiltración lipídica, lo que acaba cronificando el proceso. La DM, por su parte, provoca alteraciones a varios niveles: Por un lado, induce un estado de hiperreactividad plaquetaria por alteración de glicoproteínas de membrana y cambios bioquímicos en su metabolismo que resulta proagregante. Además, en los pacientes con DM se han observado niveles elevados de factores procoagulantes e inhibición del sistema de fibrinólisis.^{78, 79}

2.8. La FA como factor de riesgo cardiovascular

La FA está asociada a un aumento significativo de eventos cardiovasculares adversos graves que comprenden:³³ Aumento del riesgo de muerte, accidente cerebral vascular agudo, insuficiencia cardíaca, hospitalización, capacidad reducida para el ejercicio, disfunción ventricular izquierda y deterioro de la calidad de vida que tienen importantes implicaciones socioeconómicas.^{80, 81}

Este riesgo no es homogéneo y aumenta con determinados factores como los ictus previos, los accidentes isquémicos transitorios, la HTA, la edad o la DM.⁵³

Mortalidad

Independientemente de asociarse a otros factores de riesgo conocidos la FA dobla la tasa de mortalidad *per se*.

Sólo el tratamiento antitrombótico ha demostrado ser capaz de reducir las muertes relacionadas con la FA frente a las estrategias de control del ritmo o de la frecuencia.^{9, 35}

Ictus

La FA es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de ictus isquémico y, aunque varía dependiendo del sexo, raza y otros condicionantes, la FA tiene una tasa media de ictus del 5 %.⁸²

El estudio Framingham encontró que la FA era el factor causal del 24 % de los casos de AVCA. Los trabajos iniciales detallaban un aumento de 5 veces el RR de padecer ictus en pacientes con FANV y de 17 veces en pacientes con FA de etiología reumática.^{22, 83, 84} Un estudio posterior del mismo grupo mostró que un 18 % de aquellos que habían experimentado un ictus fue por una FA diagnosticada en el momento del ingreso y otro 4,4 % fue diagnosticada por paroxismos de la arritmia ocurridos en los 14 días posteriores.⁸⁵

Los embolismos asociados a FA causan más ictus establecidos que accidentes isquémicos transitorios. Los pacientes con ictus causados por FA tienen una estancia hospitalaria más prolongada y peor pronóstico.⁸⁶ Se ha sugerido que la FA silente está detrás de infartos cerebrales criptogénicos.⁸⁷

Los episodios de embolización periférica son menos de un 10 % de los eventos. Dentro de los embolismos intracraneales, los pacientes con FA sufren más eventos hemisféricos que retinianos en comparación con los pacientes que tienen obstrucciones carotídeas superiores al 50 % de la luz.⁸⁸

Hospitalización

Entre los años 2000 y 2010 el número de pacientes con FA que requirieron un ingreso hospitalario creció un 23 %. Esta circunstancia se dio particularmente en mayores de 65 años. El número medio de días de ingreso fue de 3 y la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que ingresan es de un 1 %.⁸⁰ Estudios realizados en SUH muestran una tendencia similar siendo la FA el motivo de consulta en el 0,5 % de los casos.⁸⁹

Disfunción cognitiva

En ausencia de un ACVA manifiesto, los episodios embólicos asintomáticos pueden contribuir a la disfunción cognitiva en pacientes con FA.⁹⁰ Los pacientes con FA, independientemente de tratarse de formas paroxísticas o permanentes de la arritmia, y en ausencia de clínica neurológica aguda, tienen frecuentemente áreas de isquemia cerebral demostrable en estudios de imagen que explican el deterioro cognitivo de estos pacientes.⁹¹

Calidad de Vida

Los pacientes con FA tienen una calidad de vida peor que los controles sanos o los pacientes con cardiopatía isquémica en RS. Aproximadamente un tercio de los pacientes con FA presentan niveles elevados de ansiedad y depresión durante al menos 6 meses. Los síntomas depresivos fueron el predictor de más importante en relación a la afectación de la calidad de vida.⁹²⁻⁹⁴

2.9. Detección y *screening* de la FA

La realización de ECG en pacientes mayores de 65 años en los que exista un pulso irregular constituye una medida de *screening* sencilla y es una prioridad para la prevención de ictus.⁹⁵

La detección precoz puede hacer que la aplicación de medidas terapéuticas proteja al paciente no solo de las consecuencias de la arritmia, si no también de la progresión de la FA de una condición fácilmente tratable a un problema totalmente refractario.^{95, 35}

En ausencia de un *screening* sistemático (invitación a pacientes para realizarse un ECG voluntariamente) u oportunista (palpación del pulso durante la visita por cualquier motivo), la FA asintomática se diagnostica de manera accidental en revisiones rutinarias, visitas a Urgencias, estudios preoperatorios, o después de complicaciones graves tales como ictus o insuficiencia cardiaca.⁹⁶

Papel de los SUH

El SUH constituye una pieza fundamental en la cadena de diagnóstico dado que se trata del nivel asistencial al que los pacientes acuden o son referidos cuando los síntomas comienzan o se objetiva la arritmia. En España, casi la mitad de los episodios de reciente comienzo son un primer episodio diagnosticado de FA en Urgencias.⁹⁷ También son importantes en la valoración del riesgo, tromboprofilaxis y seguimiento, especialmente de las complicaciones.⁹⁸ La FA es la arritmia más prevalente en las Urgencias estando presente en un 3,6 a 7 % de las atenciones.⁹⁹ Conociendo las consecuencias de la misma sobre el pronóstico del paciente y su calidad de vida así como la eficacia de los anticoagulantes orales (ACO) en la prevención de complicaciones existe un consenso generalizado en que la tromboprofilaxis debe ser el pilar fundamental del manejo de la FA en diferentes ámbitos. Debido a la gran afluencia de pacientes los SUH tienen la oportunidad para detectar aquellos pacientes en riesgo que no están correctamente protegidos frente a los fenómenos embólicos e iniciar una prescripción de ACO adecuada que mejorará su pronóstico a largo plazo.¹⁰⁰

2.10. Evaluación del riesgo embólico en la FA

La terapia orientada a evitar los fenómenos embólicos en la fibrilación auricular es, habitualmente, la administración de ACO de forma crónica. Como ya se ha mencionado anteriormente en la clasificación anatomopatológica, los pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas o que sufren cardiopatía reumática tienen indiscutiblemente un elevado riesgo de sufrir embolismos, y para ellos el tratamiento crónico con anticoagulación oral es indispensable.¹⁰¹ El riesgo embólico en los pacientes que sufren la llamada FANV es ampliamente variable según factores de comorbilidad asociados.⁴⁰ Desde la presentación de las guías de la ESC de 2010 para el manejo de la FA se recomienda una evaluación del riesgo embólico basado en la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de ACVA, restando importancia a la clasificación artificial de riesgo bajo, moderado y alto utilizada con anterioridad con menor valor predictivo, especialmente en pacientes de bajo riesgo.

Son factores de riesgo mayores el ictus, AIT o la embolia previos y la edad ≥ 75 años. La presencia de algunos tipos de enfermedad valvular (EM o las prótesis valvulares) podrían categorizarse como FA valvular y englobarse dentro de los pacientes en alto riesgo. La existencia de cualquiera de estos factores es suficiente para plantear el tratamiento con anticoagulantes. Factores clínicamente relevantes no mayores IC entendiendo ésta como disfunción moderada o severa ($FEVI \leq 40\%$) o pacientes con IC que requieren ingreso independientemente de la fracción de eyección, HTA, DM, sexo femenino, edad entre 65 y 74 años y la enfermedad vascular (IAM, placa aórtica, enfermedad arterial periférica).³³

Los pacientes con FA y ERC grave tienen alto riesgo de ictus, pero también de eventos coronarios, hemorragias graves o fallecer. Tradicionalmente han sido excluidos de los ensayos clínicos y evaluar su riesgo es complejo. Además, la función renal no permanece estática, especialmente en ancianos con FA, múltiples comorbilidades o tratamientos farmacológicos concomitantes.¹⁰² Recientemente se han validado escalas de predicción de riesgo embólico para pacientes con diferentes grados de ERC.¹⁰³

También se excluye la enfermedad tiroidea (hiporitoidismo) por no considerarla factor independiente en el análisis multivariante.¹⁰⁴

Valoración del riesgo tromboembólico de la FA mediante la escala CHA₂DS₂-Vasc

Los factores anteriormente enumerados forman parte de la escala más utilizada en el momento actual que permite una estratificación del riesgo de ictus bajo el acrónimo en inglés CHA₂DS₂-Vasc.¹⁰⁵

*Chronic heart failure, Hypertension, Age 65-74, Age ≥ 75,
Diabetes Mellitus, Stroke/TIA/thromboembolism, Vascular disease.*

Ésta escala ha sido validada en diferentes cohortes y mejora el valor predictivo, en comparación con CHADS₂, especialmente en pacientes de bajo riesgo, (≤ 65 años con FA solitaria *lone AF*), independientemente del sexo, que no precisarán tratamiento antitrombótico.¹⁰⁶ Además, es igual de buena que CHADS₂ a la hora de identificar pacientes en riesgo de tromboembolias o ACVA.¹⁰⁷

Los factores descritos forman parte de un continuo donde se añaden dos puntos por cada factor mayor y un punto por cada factor clínicamente relevante no mayor. Así edad ≥ 75 [2 puntos], ictus o AIT previo o embolismo [2 puntos], insuficiencia cardiaca/disfunción ventricular [1 punto], HTA [1 punto], edad 65-74 [1 punto], DM [1 punto], enfermedad vascular (IAM previo, enfermedad arterial periférica y revascularización) [1 punto], Sexo femenino [1 punto].

Obtenida la puntuación del paciente en la escala CHA₂DS₂-Vasc la tasa de ictus/año calculada en porcentaje se recoge a continuación:

- CHA₂DS₂-Vasc = 0 (0,84).
- CHA₂DS₂-Vasc = 1 (1,75).
- CHA₂DS₂-Vasc = 2 (2,69).
- CHA₂DS₂-Vasc = 3 (3,2).
- CHA₂DS₂-Vasc = 4 (4,0)
- CHA₂DS₂-Vasc = 5 (6,7)
- CHA₂DS₂-Vasc = 6 (9,8)
- CHA₂DS₂-Vasc = 7 (9,6)
- CHA₂DS₂-Vasc = 8 (6,7)
- CHA₂DS₂-Vasc = 9 (15,2)

Adaptado de Lip et al. 2010.¹⁰⁸

2.11. Riesgo hemorrágico del tratamiento antritombótico en la FA

El tratamiento con ACO no está exento de problemas por lo que la evaluación del riesgo hemorrágico debe ser parte de la rutina a la hora de prescribir fármacos anticoagulantes.

La hemorragia intra craneal se presenta como complicación en un 0,1 a un 0,6 % de los pacientes en tratamiento anticoagulante. Esta tasa ha disminuido en la última década, a pesar que cada vez se anticoagula a pacientes más ancianos, debido a un mejor y más cuidadoso ajuste de la dosis de ACO y un mejor control de los factores de riesgo para el sangrado como la HTA.

El sangrado intracraneal aumenta con valores de INR por encima de 3,5-4.0 y no hay un incremento del riesgo de sangrado con INR entre 2.0-3.0 comparado con niveles inferiores.³³

El uso de acenocumarol duplica la tasa de hemorragia intra craneal y conlleva un aumento del 71 % del riesgo de sangrado mayor comparado con AAS.

La tasa de hospitalización por sangrado en pacientes anticoagulados con con dicumarínicos se encuentra en el 5 por cada 100 pacientes/año y está directamente ligada a los factores de riesgo de sangrado.¹⁰⁹

Valoración del riesgo hemorrágico mediante la escala HAS-BLED

Aunque numerosas escalas de predicción de riesgo hemorrágico han sido propuestas en población general, solo la escala HAS-BLED presentó mejores resultados de predicción en los endpoints primarios de sangrado clínicamente relevante, sangrado mayor y muerte que los scores HEMORR₂HAGES, más complicado, y ATRIA, menos práctico en diferentes cohortes.^{110, 111}

HAS-BLED señala factores de riesgo que pueden ser tratados activamente para reducir el riesgo de sangrado.¹¹²

Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol.

Cada factor sumará un punto, por lo que el valor de HAS-BLED va de 0 a 9. Aquellos pacientes con puntuaciones ≥ 3 presentaron un riesgo un mayor de cualquier tipo de sangrado, de sangrado clínicamente relevante y de muerte.

Dada su simplicidad, el HAS-BLED es el método sugerido en las recientes guías de FA para estimar el riesgo de sangrado debido al uso de ACO o antiagregantes.⁴⁰ El HAS-BLED no debe usarse para excluir pacientes del tratamiento con ACO. Por contra, aquellos pacientes con puntuación ≥ 3 (alto riesgo) serán candidatos a un seguimiento estrecho y control exhaustivo de los factores de riesgo potencialmente reversibles.¹¹²

2.12. Uso práctico de las escalas de riesgo embólico y hemorrágico en pacientes con FANV

La recomendación de tratamiento antitrombótico debe basarse en la presencia (o ausencia) de factores de riesgo para ictus, tromboembolia y fenómenos hemorrágicos. La decisión de anticoagular debe ser compartida teniendo en cuenta las preferencias del paciente.³²

El uso de CHA₂DS₂-Vasc y HAS-BLED ayudan en la toma de decisiones a la hora de prescribir trombopprofilaxis en FANV. El beneficio neto entre riesgo de ictus contra sangrado intracraneal en pacientes con alta puntuación en el HAS-BLED se decanta a favor del tratamiento con warfarínicos por la mayor tasa de reducción de ictus.¹¹³ En estos pacientes especialmente, se enfatiza sobre el control de los factores de riesgo para sangrado y el mantenimiento del tiempo en rango terapéutico.¹⁰⁴

Manejo antitrombótico

- Se recomienda tratamiento con ACO para la prevención de tromboembolia a los pacientes con FA, salvo (varones o mujeres) en riesgo bajo (edad ≤ 65 y FA solitaria) o con contraindicaciones para el uso de ACO.
- La elección del tratamiento antitrombótico debe basarse en los riesgos absolutos de ACVA/tromboembolia y hemorrágico y en el beneficio clínico neto para el paciente concreto.

- La escala CHA₂DS₂-Vasc se recomienda para evaluar el riesgo de ACVA en la FA.
- Para pacientes con CHA₂DS₂-Vasc = 0 (≤ 65 y FA solitaria), riesgo bajo y ningún factor de riesgo, no se recomienda tratamiento antitrombótico.
- Para aquellos pacientes con CHA₂DS₂-Vasc ≥ 2 , a menos que existan contraindicaciones, se recomienda el tratamiento anticoagulante
- Para pacientes con CHA₂DS₂-Vasc = 1, basándose en la evaluación del riesgo de complicaciones hemorrágicas y las preferencias del paciente se debe considerar tratamiento anticoagulante Algunos estudios han examinado el riesgo de ictus con CHA₂DS₂-Vasc = 1 mostrando una tasa de ictus entre 0,5 y 2,7% anual.^{114, 115}

Existen discrepancias en los puntos de corte que implican que la ESC recomienda el uso de anticoagulantes con CHA₂DS₂-Vasc ≥ 1 , mientras que la AHA recomienda anticoagulación oral para valores del CHA₂DS₂-Vasc ≥ 2 y elegir entre nada o AAS para CHA₂DS₂-Vasc ≥ 1 . Un estudio de beneficio clínico neto señala que presentando un factor de riesgo el tratamiento anticoagulante aporta un beneficio clínico neto positivo a favor de la warfarina comparado con AAS o no tratamiento.¹¹³

- Las mujeres menores de 65 años con FA solitaria (CHA₂DS₂-Vasc =1 en virtud de su sexo) tienen riesgo bajo y no debe considerarse el tratamiento anticoagulante.

2.13. Agentes antitrombóticos

La hemostasia es un proceso complejo que se inicia tras la aparición de un daño la pared del vaso sanguíneo. En la hemostasia primaria, el proceso de agregación plaquetaria comprende el transporte por difusión de las plaquetas hacia la superficie reactiva y la interacción de los receptores de la membrana plaquetaria con sus ligandos en las estructuras de la pared lesionada. Por otro, en la hemostasia secundaria se activan diversos factores a través de la cascada de la coagulación que consiguen estabilizar el coágulo inestable inicial con fibrina, hasta la reparación del endotelio dañado. Las vías extrínseca e intrínseca desembocan en la formación de trombina, que convierte el fibrinógeno en fibrina en vía final común de la coagulación.¹¹⁶

Dentro de los fármacos que evitan la formación de coágulos se distinguen antiagregantes plaquetarios y agentes anticoagulantes. Los antiagregantes son sustancias cuyo principal efecto es inhibir la agregación de las plaquetas y por lo tanto la formación de coágulos. Atendiendo a su mecanismo de acción se pueden clasificar en dos grandes grupos: inhibidores enzimáticos de la ciclooxigenasa (AAS, triflusal, etc.), inhibidores de la fosfodiesterasa (dipiridamol, cilostazol, triflusal, etc.) o inhibidores de receptores ADP (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), del receptor glicoproteína IIa/IIIb o GPIIb-IIIa (eptifibatide, tirofiban, abciximab). Los anticoagulantes en cambio, son sustancias que interfieren con los agentes de la cascada de coagulación inhibiendo la síntesis de factores relacionados con la vitamina K (dicumarínicos) o directamente sobre el factor Xa o la trombina.^{117, 118}

Anticoagulantes orales

De acuerdo con las recomendaciones y las escalas enunciadas anteriormente referidas los pacientes con FA son candidatos a recibir tratamientos anti-trombóticos. Los diferentes fármacos tienen unas ventajas y grados de eficacia en así como limitaciones y efectos secundarios que hay que tener en cuenta a la hora de prescribirlos.

Antagonistas de la vitamina K

Hasta la reciente aparición de los NACO, el único tratamiento anticoagulante oral disponible eran los AVK (Acenocumarol, warfarina, fluindiona, fenprocumona). Su efectividad se ha establecido en numerosos ensayos clínicos y estudios observacionales.¹¹⁹

Los dicumarínicos inhiben los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K II, VII, IX, X y también las proteínas anticoagulantes C y S.¹⁵

En el efecto anticoagulante de los AVK inicialmente no hay una relación dosis-respuesta por lo que esta última es impredecible. Varios condicionantes, entre los que se encuentran el nivel basal de los factores vitamina K dependientes, los polimorfismos genéticos que participan en el metabolismo del AVK, la alimentación, la toma de otros fármacos o tóxicos, influirán en el tiempo que transcurre desde que se inicia el tratamiento hasta que se alcanza el nivel de anticoagulación terapéutico.¹²⁰

El acenocumarol se absorbe de forma rápida y completa en el estómago y yeyuno, alcanzando su pico de concentración plasmática a las 2 horas de su

ingesta. Tiene una vida media de ocho horas y se elimina a nivel hepático por enzimas del retículo endoplasmático del hepatocito a través del sistema de los citocromos que explicaría el gran número de interacciones farmacológicas que posee. El tratamiento con AVK disminuye en un 64 % el riesgo de ictus (2,7 % anual para todos los ictus). Esta reducción fue similar para la prevención primaria como secundaria. Los ictus que tuvieron lugar en pacientes tratados con AVK ocurrieron más frecuentemente cuando estos interrumpieron el tratamiento o se encontraban anticoagulados de forma subterapéutica. La mortalidad se redujo un 26 % en aquellos anticoagulados con AVK con ajuste de dosis en comparación con los controles.¹¹⁹

Los AVK, aunque eficaces, tienen desventajas. Una estrecha ventana terapéutica, por debajo de la cual se expone al paciente a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y por encima de la cual el riesgo de hemorragias aumenta de forma exponencial.⁹ Esto hace necesario realizar controles periódicos de su actividad para mantener al paciente en un rango terapéutico entre 2 y 3 veces el *International Normalized Ratio* (INR).¹²⁰ Así mismo, los AVK tienen un inicio de acción y final lentos, lo que obliga a emplear terapias puente generalmente con heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

Nuevos anticoagulantes de acción directa (NACO)

Los ACO que han aparecido en la última década tienen un mecanismo de acción directa sobre una única diana y la relación dosis respuesta es más estable y no está influenciada por la dieta.

El dabigatrán ejerce una acción directa bloqueando de manera reversible a la trombina. Rivaroxaban y Apixaban bloquean de forma reversible al factor X activo. Su vida media es inferior a las 12 horas y su acción anticoagulante resulta más previsible y estable que con los AVK, no requiriendo un control biológico ni terapia puente con HBPM en el inicio del tratamiento.³²

Dabigatran, rivaroxaban y apixaban son alternativas a los AVK en la profilaxis de ictus en pacientes con FANV que han demostrado tasas de eficacia al menos equivalentes a warfarina y una reducción significativa de eventos hemorrágicos mayores en ensayos clínicos. Las diferencias entre los NACO y los AVK se acortan a medida que estos últimos se mantienen en un rango de INR estable dentro del objetivo terapéutico.¹²¹

Antiagregantes plaquetarios

Un metanálisis de tres grandes ensayos clínicos¹²²⁻¹²⁴ demostró una reducción del RR de ictus isquémico asociado a FA del 22 % con AAS vs. placebo,¹¹⁹ aunque la warfarina proporcionaba una mayor protección frente a ictus que la AAS sin encontrar diferencias significativas en el riesgo de hemorragias mayores entre ambos fármacos.

Recientemente, el efecto de un AVK (warfarina) se ha comparado con la toma combinada de AAS y clopidogrel obteniéndose resultados superiores en la prevención de ictus con warfarina.¹²⁵

También se ha estudiado el efecto de la doble antiagregación en pacientes donde no era adecuado el uso de AVK observándose una reducción del

riesgo anual de ictus (2,4 % a un 3,3 %, $p \leq 0.001$) a expensas de un aumento significativo del riesgo hemorrágico.¹²⁶

Por lo tanto, la terapia combinada AAS - clopidogrel o AAS en monoterapia debería limitarse a unos pocos pacientes que se nieguen a tomar ninguna forma de ACO.³¹ En conclusión existen diferentes opciones para el tratamiento antitrombótico en la FA pudiendo existir en pacientes particulares situaciones de múltiples riesgo no descritos en la literatura (neoplasias, discrasias sanguíneas, ERC) que obligan a una interpretación individualizada y una prescripción de fármacos alternativos o incluso a la contraindicación total de la terapia antitrombótica a pesar de un riesgo embólico significativa.

2.14. Seguimiento de la terapia antitrombótica

En el caso de los pacientes tratados con AVK la determinación de INR deberá de ser semanal, durante el inicio del tratamiento con dicumarínicos, y mensual cuando exista estabilidad en el rango terapéutico.

La necesidad de anticoagulación deberá evaluarse con periodicidad. La determinación de INR deberá de ser semanal, durante el inicio del tratamiento con dicumarínicos, y mensual cuando exista estabilidad en el rango terapéutico. Antes de prescribir inhibidores del factor Xa deberá evaluarse la función renal y se recomienda que posteriormente esta rutina se realice anualmente.

2.15. Situaciones especiales en el tratamiento con anticoagulantes

Si el paciente rehúsa a tomar tratamiento anticoagulante se debe considerar el tratamiento antiagregante mediante terapia combinada con AAS (75-100 mg/día) más clopidogrel (75mg/día) o menos eficazmente AAS (75- 325 mg/día). Con un $CHA_2DS_2\text{-Vasc} \geq 2$ en pacientes con ERC ($CrCl \leq 15\text{mL/min}$) o en hemodiálisis es razonable el uso de dicumarínicos.⁴⁰

Las terapias pericardioversión tienen indicaciones diferenciadas recomendándose el tratamiento con AVK o NACO tres semanas antes y al menos 4 semanas después de la cardioversión independientemente del método elegido (eléctrico o farmacológico).³²

Debe sopesarse el riesgo de ictus frente al de sangrado a la hora de recomendar terapias puente con HBPM en FANV con vistas a procedimientos invasivos y cirugía menor. Actualmente se considera en general que no existe necesidad de medidas especiales para una situación de supresión de la ACO durante una semana sin necesidad de una terapia puente con una HBMP. La cirugía menor puede llevarse a cabo de forma segura en pacientes que no superen un INR de 2,5.¹²⁷

Los NACO serán de elección en el caso de que existan contraindicaciones para los dicumarínicos, imposibilidad para mantener el tiempo en rango terapéutico a pesar de buena adherencia al tratamiento o fenómenos embólicos a pesar de buen control con dicumarínicos. También si existe dificultad de

acceso a los controles de INR, en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (excepto durante la fase aguda) en los que el beneficio de los NACO supere al riesgo hemorrágico, pacientes con ictus isquémicos con criterios clínicos y de neuroimagen de riesgo de hemorragia intracraneal.¹²⁸

2.16. Efectividad de la terapia con AVK.

INR óptimo

Los AVK alteran fundamentalmente la cascada extrínseca y la vía final común de la coagulación cuya valoración fundamental está en la tasa del tiempo de protrombina. En vez de este parámetro se utiliza en nivel de INR para valorar la efectividad de la terapia con AVK. Este valor resulta del cálculo sobre el tiempo de protrombina y está orientado a evitar las diferencias entre los reactivos de un laboratorio a otro resultando así un parámetro comparable entre laboratorios que resultaría inadecuado utilizando solo el tiempo de protrombina.

El nivel de anticoagulación en los AVK se expresa como el cociente entre el tiempo de protrombina real y el del plasma de control estandarizado.

Basándose en un aumento de fenómenos tromboembólicos para INR bajos y del riesgo hemorrágico para INR elevados se recomienda que los pacientes con FANV permanezcan entre 2 y 3 puntos de INR para un control que resulte óptimo entre la prevención del riesgo embólico y el riesgo hemorrágico.^{129, 130}

Uno de los problemas más evidentes con los AVK constituye la variabilidad

interindividual del INR.

Los AVK tienen interacciones con otros fármacos, alcohol y alimentos. El mayor tiempo dentro del rango terapéutico se acompaña de mejores resultados con los AVK.¹³¹

Diferentes estudios señalan la necesidad de mantener el INR al menos un 60-65 % del tiempo entre 2 y 3, pero estudios con pacientes reales señalan que esta condición se da en menos del 50 % de los pacientes.^{31, 132-134}

2.17. Tiempo en rango terapéutico.

Una medida de la calidad de la anticoagulación consiste en contar el número de las cifras de INR en rango terapéutico o TTR.¹³⁵ Los pacientes anticoagulados con bajos TTR asocian tasas elevadas de fenómenos embólicos y sangrado.^{136, 137}

Se han propuesto diferentes métodos para medir el TTR de los pacientes.

El método del punto TTR_p o fracción consistiría en calcular qué porcentaje de mediciones del INR dentro del rango terapéutico con respecto a un total.

El TTR_p se calcula de la siguiente manera:

$$TTR_p = \frac{\text{Determinaciones de INR en rango}}{\text{Total determinaciones INR}}$$

Otra manera de calcularlos sería por la metodología de interpolación lineal o TTR_l propuesta por Rosendaal que asume una relación lineal entre los va-

lores de INR y permite asignar un valor de INR específico a cada día para cada paciente. El método se basa en la presunción de que, para pasar de un valor de INR a otro en dos determinaciones separadas un número dado de días, se estima que el INR tuvo que estar comprendido en un valor intermedio entre el máximo y el mínimo de todo el periodo, asumiendo un incremento o decremento constante (interpolación lineal) para el periodo de tiempo considerado.¹³³ Comparados el método de punto y el método lineal no se encontraron diferencias significativas en cuanto a sus valores medios¹³⁵ Se han encontrado diferencias significativas en riesgo de trombosis (OR 1,38) entre los pacientes que se encuentran más de un 70 % del TTRl en rango frente a los que no lo están, siendo las diferencias menos relevantes en cuanto a riesgo de sangrado.^{138, 132} Por cada 10 % que se incrementa el TTR disminuye un 0,32 % anual el riesgo de tromboembolia y un 0,035 % el riesgo de hemorragia mayor.¹³⁹ El porcentaje óptimo del tiempo en rango terapéutico para considerar una anticoagulación beneficiosa estaría, dependiendo de los estudios, entre el 60 % y el 65 %.^{125, 140}

Otra utilidad es el método de corte transversal que permite conocer cuantos pacientes asignados a un mismo laboratorio de control de la anticoagulación están en rango y así comparar diferentes centros.

$$TTRt = \frac{\text{Pacientes con TTR} > \text{un rango dado}}{\text{Total pacientes}}$$

El porcentaje de pacientes de una muestra que prestan un TTR adecuado oscila entre un 65 y un 30 %^{141, 142} dependiendo de los estudios.

2.18. Factores que afectan a la calidad de la anticoagulación en pacientes con FA

Los AVK continúan siendo los fármacos de uso más extendido para prevenir el tromboembolismo.¹⁴³ Su eficacia y seguridad ha sido probada en diferentes escenarios y comparada con otros agentes.^{144, 145} Sin embargo, los AVK tienen numerosas limitaciones entre las que se incluyen un estrecho rango terapéutico y numerosas interacciones con otros medicamentos o alimentos.¹⁴⁶ Como ya se ha explicado, mantener el INR en rango constituye el mayor reto al prescribir los AVK debido a las consecuencias deletéreas que el desvío del rango terapéutico conlleva. Los pacientes que están infratratados permanecen en la ventana de riesgo de padecer eventos tromboembólicos mientras que los que reciben dosis por encima del rango están expuestos a un riesgo de sangrado.¹³² Además, un buen control inicial no implica un control adecuado en el futuro.¹⁴⁷

La variabilidad de la dosis, a lo largo de tiempo, requiere un estricto cumplimiento de la dosificación, horario de tomas, dieta y considerar las interacciones farmacológicas. Apostolakis et al. describieron una escala de factores demográficos y clínicos para intentar predecir *a priori* a los pacientes que pueden tener un control del INR. Por otra parte, en estudios anglosajones, el factor más determinante del mantenimiento del INR es el acceso a los laboratorios de anticoagulación según la cobertura del seguro sanitario.^{148, 147}

Interacciones farmacológicas

El metabolismo de los AVK tiene lugar a nivel hepático, como ya se ha señalado, lo que permitirá interacciones con otros fármacos desde el punto de vista farmacocinético como farmacodinámico.

Las interacciones farmacodinámicas pueden manifestarse como sinergismo o antagonismo de la acción del anticoagulante, sin que se produzcan modificación de las concentraciones plasmáticas ni de los parámetros farmacocinéticos. Dentro de este tipo se incluye el efecto antagónico que se produce por interacción entre acenocumarol y los alimentos ricos en vitamina K. Este efecto no es inmediato, sino que puede demorarse de uno a tres días. También algunos medicamentos pueden alterar los niveles plasmáticos de vitamina K, entre los cuales figuran algunos antibióticos, esteroides anabolizantes, medicamentos que afectan la función tiroidea, la heparina y los salicilatos. Algunos autores consideran que las interacciones de naturaleza farmacodinámica observadas con cualquier AVK pueden hacerse extensivas al resto de las cumarinas, no ocurriendo lo mismo con las interacciones de tipo farmacocinético. Las interacciones farmacocinéticas son consecuencia de la alteración de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción, y pueden dar lugar a la modificación de los parámetros farmacocinéticos y de las concentraciones plasmáticas de acenocumarol. Entre ellas cabe destacar las causadas por desplazamiento de la unión del acenocumarol a las proteínas plasmáticas y las que son consecuencia de la inhibición o inducción del sistema enzimático responsable de su metabolismo. En el caso de los AVK, las enzimas principalmente implicadas en su metabolismo son la CYP2C9

las CYP1A2 y CYP2C19. Pudiendo esperarse interacción acenocumarol con aquellos medicamentos que también sean sustrato de estas enzimas.¹⁴⁹

Los diferentes agentes que interaccionan con los AVK tienen un efecto conocido directo sobre el INR pero en raras ocasiones se recogen en la literatura indicaciones para resolver esas interacciones.

Factores genéticos que afectan a la estabilidad del efecto de los AVK

Los polimorfismos existentes en los genes que codifican el citocromo P450 2C9 (CYP2C9) y en la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1) son responsables de la diferente sensibilidad al tratamiento con AVK.¹⁵⁰

Hasta la fecha, pocos trabajos observacionales y algún que otro ensayo clínico han tratado, con resultados dispares, la utilidad clínica de la dosificación guiada por estudio genético de warfarina basándose en la farmacogenética (disciplina biológica que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos). En 2013 el grupo de Kimmel no encontró diferencias significativas entre el manejo basado en determinantes genéticos y el clásico abordaje clínico en una serie de pacientes que iniciaban tratamiento con warfarina concluyendo que la dosificación guiada por genotipo no mejoraba el control de la coagulación en las primeras 4 semanas de tratamiento.¹⁵¹

Un reciente metanálisis no encontró ventajas entre la prescripción guiada por genotipo comparada con la dosificación estándar en el porcentaje del TTR,

ni mejores tasas eventos embólicos, hemorrágicos o mortalidad en el primer mes de tratamiento con warfarina. Sin embargo, después del primer mes, el tiempo hasta la dosis de mantenimiento se redujo, mejoró el porcentaje del TTR y la incidencia de sangrado mayor haciendo esta técnica coste efectiva para pacientes que requieren profilaxis crónica con AVK.¹⁵²

Predicción de la calidad de la anticoagulación con AVK. La escala SAMeTT₂R₂

Como se citó anteriormente, Apostolakis et al.¹⁴⁸ identificaron seis variables simples que agruparon en una escala para intentar predecir el TTR adecuado. Esta escala se denomina SAMeTT₂R₂ cuyo acrónimo se refiere a las variables:

Sex (Woman), Age (< 60), Medical condition (> 2 comorbidities), Treatment (interacting drugs: eg. amiodarone for rhythm control), Tobacco use, Race non caucasica.

La escala va de 0 a 8 puntos obtenidos por Sexo femenino [1 punto], la edad menor a 60 años [1 punto], la presencia de 2 o más comorbilidades (cáncer, DM, ERC, etc.) [1 punto], el tabaquismo (> 2 años) [1 punto], la interacción de fármacos [2 puntos], la raza no caucásica [2 puntos].

Un SAMeTT₂R₂ de 0-1 puntos se correlaciona con un buen control de la anticoagulación con AVK.

Este *score* se desarrolló en la cohorte del estudio AFFIRM y posteriormente fue validado en estudios de práctica clínica. En estos pacientes reales también ha demostrado ser predictor de riesgo para eventos tromboembólicos,

hemorrágicos y mortalidad en pacientes anticoagulados con AVK.^{153, 154} La capacidad predictiva resultó especialmente adecuada para valores de TTR extremos (por debajo del percentil 5).¹⁴⁸

El SAMeTT₂R₂se ha se ha comparado con la predicción basada en variaciones genéticas citadas anteriormente en un estudio en pacientes asiáticos donde no se encontró correlación¹⁵⁵

3

Hipótesis de trabajo

Los pacientes con FA consultan en los SUH por motivos relacionados con su arritmia así como de otra índole. El perfil clínico, social y funcional debe ser representativo de la población general de pacientes con FA. Caracterizar el perfil de riesgo de estos pacientes permitirá valorar la adecuación de la prescripción del tratamiento antitrombótico considerando escalas de riesgo embólico y de sangrado aplicables en la práctica diaria.

Asumiendo que los AVK siguen siendo la terapia anticoagulante más común puede resultar útil determinar la efectividad de los mismos mediante el TTR. Los pacientes que visitan el SUH pueden ser una población en riesgo de tener un TTR inadecuado frente a un grupo control.

Uno de los factores más evidentes de la inestabilidad del INR es la interacción farmacológica entre los AVK y otros fármacos. Características específicas de estos fármacos pueden afectar a la efectividad del tratamiento con AVK.

4

Objetivos

4.1. Primarios

1. Conocer el perfil sociodemográfico y clínico de los pacientes con FA que consultan en el SUH.
2. Determinar el riesgo embólico y hemorrágico de los pacientes de la muestra.
3. Evaluar el grado de concordancia entre la indicación de tratamiento anti-trombótico, en base a las escalas de riesgo, y prescripción real del mismo.
4. Determinar qué factores influyen en una correcta prescripción de tratamiento antitrombótico.
5. Conocer los valores del TTR en una muestra de pacientes atendidos en Urgencias y conocer qué variables lo influyen comparándolas con un grupo control de pacientes no atendidos en Urgencias.

6. Valorar la relación entre el tratamiento farmacológico adicional a los AVK de cada pacientes y evaluar los aspectos cuantitativos y cualitativos de los fármacos sobre el TTR.

4.2. Secundarios

1. Conocer la distribución de agentes antitrombóticos utilizados en una muestra de pacientes con FA que acuden al SUH.
2. Evaluar la influencia de la especialidad médica donde se diagnostica y sigue la FA y se prescribe la profilaxis tromboembólica sobre el buen o mal control de la misma.
3. Determinar el papel de los SUH como escalón asistencial en el manejo de los primeros episodios de FA.

5

Material y Métodos

5.1. Selección de pacientes

Población a estudio

Se incluyeron como grupo de referencia a pacientes atendidos en un SU hospitalario por cualquier causa motivo que presentaban FA o que eran diagnosticados de FA en esa visita. Se realizó una selección accidental no consecutiva, que implica que no todos los pacientes tenían la misma posibilidad de participar en la selección al tratarse de un muestreo no probabilístico.

Aunque no se limitó inicialmente la selección de pacientes con FA, los pacientes con antecedentes de EM reumática, válvulas protésicas o reparación de la válvula mitral (según la clasificación anatomopatológica FA valvular) se excluyeron del análisis de indicación de tromboprofilaxis por tener un evidente riesgo de eventos cardioembólicos y requerir tratamiento con AVK

independientemente de la puntuación en las escalas de riesgo. Los pacientes con valvulopatías de leves, diferentes a las descritas en la definición de FA valvular, se incluyeron en el grupo FANV

Los pacientes fueron incluidos por diferentes facultativos del mismo servicio de Urgencias del Hospital Universitario Río Hortega durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 de enero de 2014 y 1 de julio de 2014.

La fuente para recabar los antecedentes fue la interrogación a los pacientes y familiares, respecto a las variables incluidas en un formulario electrónico realizado bajo el entorno Adobe FormsCentral (Adobe Systems Inc. San Jose, CA, EEUU). Aquellas condiciones desconocidas por el paciente se extrajeron de la historia clínica informatizada a través del programa SiClinica3 (Servicio de Informática del H. Universitario Río Hortega). Se excluyeron pacientes menores de 18 años o pacientes donde fue imposible realizar historia clínica o no se disponía de datos en la historia informatizada (pacientes de otras áreas o pacientes extranjeros).

Valoración del nivel de dependencia y entorno sociofamiliar

Se evaluó la capacidad para la realización de las actividades de la vida diaria mediante el índice de Katz.¹⁵⁶

Este índice permitió clasificar a los pacientes en tres grupos: independientes, con cierto grado de dependencia y completamente dependientes atendiendo al número de capacidades afectadas o no de las siguientes: higiene personal, vestirse, WC, movilidad, continencia, alimentación. Los pacientes

independientes podían llevara cabo todas estas tareas, los completamente dependientes ninguna y y los parcialmente dependientes alguna.

Se recogió en el cuestionario con quién vivía el paciente y si estaba institucionalizado. Se recabó información sobre el soporte social, entendido éste como aquella asistencia para las personas que puede servirles de ayuda en sus condiciones de vida y les ofrece un recurso positivo para mejorar la calidad de vida.¹⁵⁷

Conocimiento de la enfermedad

Se preguntó con uso de lenguaje común no estructurado, a los pacientes o a sus acompañantes, si conocían que padecida una enfermedad llamada “Fibrilación Auricular” o eran consciente de tener una arritmia crónica. Además se consultaba qué especialista (Atención Primaria, Urgencias, Cardiología u otras especialidades médicas) le había diagnosticado por primera vez de dicha arritmia y quién le realizaba el seguimiento de la misma. Con respecto a la pauta antitrombótica se preguntó si el paciente era consciente de tomar algún tratamiento para la tromboprofilaxis y el nivel asistencial donde se indicó la misma, en el caso de que la hubiera, y dónde se realizaba su control.

También se cuestionó sobre las complicaciones de la enfermedad que hubieran requerido una atención médica urgente discerniendo entre aquellas propias de la arritmia y las que lo eran por efecto del tratamiento de la misma.

Factores predictores de una correcta prescripción de la anticoagulación en base a la escala de riesgo CHA₂DS₂-Vasc

Se consideró excluidos a los pacientes con riesgo evidente de fenómenos embólicos e indicación fuera de duda (FA valvular) o aquellos con expreso deseo o indicación, debidamente documentada en la historia clínica, de no recibir / no pautar tratamiento con ACO. En el resto de los pacientes se valoró en qué medida se aplicaban las escalas de riesgo CHA₂DS₂-Vasc y HAS-BLED para determinar la indicación de forma efectiva del tratamiento con ACO de manera indefinida en la prevención de eventos tromboembólicos de pacientes con FA.^{32, 40}

Se tomaron como puntos de corte para tratamiento adecuado con ACO una puntuación en la escala CHA₂DS₂-Vasc igual o mayor de un punto en las variables diferentes a sexo femenino, según los recogido en las guías ESC 2012.⁴⁰ También, de acuerdo con las guías AHA se consideró correcto el tratamiento de ACO para una puntuación igual o superior a dos en las escala de riesgo CHA₂DS₂-Vasc.³² Asumiendo como válidos ambos umbrales, se consideró adecuadamente anticoagulado aquel paciente tratado con AVK o NACO.

Los pacientes que recibían ACO con un nivel de puntuación CHA₂DS₂-Vasc inferior a los valores expresados anteriormente (sobretrotados) o bien, que no lo recibían con un valor de CHA₂DS₂-Vasc superior a los citados anteriormente (infratrotados) se consideraron incorrectamente anticoagulados sin hacer diferencias entre ambos.

La corrección de la prescripción adecuada a la escala CHA_2DS_2 -Vasc se contrastó con una serie de predictores biológicos (edad, peso, estatura), sociofuncionales (dependencia para las ABVD, entorno familiar, soporte social) y asistenciales (especialidad de diagnóstico, pauta de ACO y seguimiento de la arritmia y del ACO), relativos al diagnóstico y tratamiento de la FA y de la anticoagulación. Se construyó un modelo de regresión logística tomando como variable aleatoria dependiente la anticoagulación frente a la no anticoagulación y como predictores independientes las variables de la escala de riesgo CHA_2DS_2 -Vasc.

5.2. Efectividad del tratamiento con AVK (TTR). Comparación entre grupo SUH y grupo control

Como se dijo en la introducción, el TTR medido por los métodos de punto TTRp o lineal TTRl de Rosendaal es un indicador de la efectividad del tratamiento anticoagulante con AVK.

El TTR, se calculó mediante el programa GOTA de WERFEN (WERFEN GROUP. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona, España) del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Río Hortega del cual se obtuvieron los valores del TTR por los métodos del punto y la interpolación lineal. Se excluyeron los valores obtenidos en los 30 primeros días de tratamiento con AVK y aquellos pacientes que tenían menos de 4 determinaciones de INR.

También fueron excluidos aquellas determinaciones que distaban entre sí más de 60 días. Los valores obtenidos durante la discontinuidad del tratamiento por ingresos o verse sometidos a intervenciones no fueron excluidos dada la dificultad de documentar esta información con consistencia.

Criterio del buen control de la anticoagulación con AVK

Se consideró que existió un control adecuado cuando al menos un 65 % de las determinaciones de INR se encontraron dentro del rango terapéutico establecido para el paciente. Así, aquellos pacientes que pasaron al menos un 65 % de su tiempo en rango se consideraron bien anticoagulados, mientras que aquellos que estuvieron menos del 65 % de su tiempo se consideraron mal anticoagulados.

Comparación del TTR entre pacientes del SUH y grupo control

Para valorar los resultados obtenidos por el TTR del grupo SUH se determinó un grupo control de pacientes tratados con AVK para la prevención del riesgo tromboembólico de la FA. Se comprobó que no constase haber sido atendidos en el SUH en el último año. Estos pacientes fueron seleccionados aleatoriamente entre los que acudieron de manera ambulatoria para ajuste de dosis de AVK. Se descartó la existencia de eventos agudos o intervenciones mediante el examen de la historia clínica electrónica. Se comparó cuantitativamente en TTR y cualitativamente por método de punto y línea para los grupos SUH y grupo control ajustando con una serie de variables en modo univariante y multivariante.

5.3. Fármacos y TTR. Valoración de las interacciones farmacológicas con acenocumarol

Recopilación de la historia farmacológica

La medicación previa fue recogida mediante examen del registro de receta electrónica en Atención Primaria programa MedoraCyL. (Nodalia Solutions S.L. Valladolid. España). Se incluyeron aquellos fármacos que constaban en la citada historia como activos (agudos y crónicos) y se excluyeron tratamientos que no hubieran sido prescritos a lo largo del último año.

Cálculo de similitud molecular de los fármacos con acenocumarol

Como ya se explicó en la introducción, los AVK tiene una serie de condicionantes farmacodinámicos y farmacocinéticos que permiten la interacción de estos con otras moléculas, lo que afectará a su efectividad como anticoagulantes. Las interacciones pueden determinarse de una forma empírica mediante la demostración clínica de eventos adversos asociados a la toma de dos fármacos o pueden inferirse de forma computacional comparando la similitud molecular entre dos fármacos. Recientemente se ha valorado la correlación entre ambos métodos.¹⁵⁸ La búsqueda de interacciones farmacológicas en las bases de datos de DrugBank y PubChem precisó la introducción de los nombres de los fármacos en los formatos codificados en cada uno de ellos. La codificación DrugBank se buscó manualmente pa-

ra cada uno de los fármacos.¹⁵⁹ La conversión de DrugBank ID a PubChem ID se hizo de forma automatizada mediante la herramienta on line <http://cts.fiehnlab.ucdavis.edu/conversion/batch>.

Recopilados los fármacos de cada paciente, se compararon las huellas moleculares de cada fármaco, obtenidas por el sistema SMILES, *Simplified Molecular Input Line Entry Specification*, extraídas de la base de datos PubChem del *National Center for Biotechnology Information* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. La correlación de las mismas con el acenocumarol para valorar el grado de afectación del TTR se realizó con la métrica de Tanimoto. El valor del coeficientes de Tanimoto (Tc) se calculó mediante la ecuación siguiente,

$$Tc(A, B) = \frac{c}{a + b - c}$$

donde a indica el número de fragmentos estructurales presentes en el fingerprint de la molécula A, b indica el número de fragmentos estructurales presentes en la molécula B, y c es el número de fragmentos estructurales en común. Por lo tanto, el valor del coeficiente de Tanimoto oscila entre 0 y 1, donde 0 representa máxima disimilitud y 1 representa máxima similitud.

5.4. Recopilación de la información, tratamiento estadístico, gestión bibliográfica y edición del texto

La información se compiló mediante la plataforma Adobe FormsCentral, Adobe. San José CA. EE.UU. obtenida mediante licencia privada para uso en dispositivos móviles.

El análisis de los datos obtenidos se hizo con el software libre del programa R, (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria, 2013).¹⁶⁰ Se utilizaron dentro del programa anterior paquetes adicionales, el paquete *forestplot* para la representación de modelos de regresión logística.¹⁶¹ Se usaron también el paquete ROCR para el análisis y representación de curvas ROC.¹⁶² El paquete XML permitió la descarga desde <http://drugbank.com> de datos de interacción farmacológica basados en anotación supervisada.

La bibliografía se gestionó a través del gestor bibliográfico libre JabRef *reference manager*.¹⁶³

La edición del texto se realizó mediante el software libre L^AT_EX disponible <https://es.sharelatex.com/>.

6

Resultados

6.1. Perfil de los pacientes atendidos en el servicio de Urgencias con FA

Fueron incluidos 406 pacientes atendidos en el SUH y que cumplían los criterios de inclusión.

Murieron en el evento relacionado con la visita al SUH 40 pacientes (9,85 %) y otros 58 (14,28 %) en el período de observación para valorar la efectividad del tratamiento anticoagulante. La mortalidad total del grupo durante el estudio fue por tanto de 98 pacientes (24,13 %). Un total de 394 (97,04 %) fueron catalogados de FANV frente a 12 (2,95 %) que cumplían criterios de FA valvular definidos previamente en el momento del estudio.

Datos antropométricos y factores de riesgo cardiovascular

Estas características se resumen en la tabla 6.1. Eran varones 212 (52,21 %) y la edad media de los pacientes en el SUH fue de 77,35 (\pm 12,49) años. Tenían cualitativamente sobrepeso (BMI 25-30 kg/m^2), un 42,85 % y presentaban obesidad ($BMI \geq 30kg/m^2$) un 25,36 %.

	Min	P25	P50	P75	Max	Media	\pm s.d.
Edad (años)	33	72	80	86	100	77,35	12,49
Peso (kg)	38	65	74	82	124	74,72	14,79
Estatura (cm)	133	158	165	171	202	164,9	9,53
$BMI(kg/m^2)$	18	24	27	30	45	27,46	4,96

Tabla 6.1: Características de los pacientes atendidos en el SU con FA.

Del conjunto de pacientes con FANV, 347 (88,07 %) presentaban al menos 1 FRCV. Estos factores se detallan en la tabla 6.2

	n	%	Mujeres	%	Hombres	%	p
Hipertensión	312	(76,84)	152	(37,44)	160	(39,41)	-
Diabetes	90	(22,16)	40	(9,58)	50	(13,32)	-
Dislipemia	147	(36,20)	65	(16,01)	82	(20,20)	-
EPOC	82	(20,19)	17	(4,19)	65	(16,01)	<0,0001
Hiperuricemia	21	(5,17)	9	(2,22)	12	(2,96)	-
Insuficiencia renal	53	(13,05)	28	(6,90)	16	(3,94)	0,03
Enf. Tiroidea	44	(10,84)	27	(6,65)	17	(4,18)	0,08

Tabla 6.2: Factores de riesgo, comorbilidad y nivel de significación estadística.

Antecedentes de cardiopatía

En relación a los antecedentes cardiológicos 167 pacientes (41,03 %) presentaban algún tipo de cardiopatía en el momento de la visita al SUH, siendo

las más frecuentes la cardiopatía isquémica presente en 67 (16,50 %) pacientes, las valvulopatías (leves) diferentes a las que se incluyen para definir FA valvular estuvieron presentes en 57 (14,04 %) pacientes, o la cardiopatía hipertensiva presente en nueve (2,21 %) de los pacientes.

En cuanto a la clasificación anatomopatológica de la FA se detectaron 12 (2,96 %) pacientes que cumplían criterios para FA valvular y 35 (8,62 %) eran portadores de dispositivos de control del ritmo cardíaco, marcapasos o desfibrilador automático implantable.

Consumo de tóxicos

Con respecto al consumo habitual de tóxicos nueve (2,21 %) pacientes se declararon fumadores de al menos un paquete al día, 29 (7,14 %) refirieron consumo diario de alcohol, tres (0,73 %) de ellos consumo severo (≥ 40 gr/día) y cuatro (0,98 %) tomaban más de dos bebidas con cafeína al día.

Del total de 406 pacientes 365 (89,9 %) aseguraron no consumir ningún tipo de tóxico en la actualidad. Por otra parte, 135 (33,25 %) habían sido fumadores de al menos 20 cigarrillos/día en algún momento de su vida y 15 (3,69 %) habían consumido alcohol de manera habitual en el pasado.

Entorno familiar y dependencia para las ABVD.

Conocimiento de la FA

En la tabla 6.3 se muestra la distribución de pacientes con respecto a las variables de soporte familiar y dependencia para las ABVD clasificados según el índice de Katz en dependientes absolutos, dependientes relativos o totalmente independientes. Los pacientes que acudieron al SUH con FA que vivían solos fueron 52 (12,81 %) y la misma proporción vivían institucionalizados. El resto vivían en un entorno familiar. Un total de 35 pacientes (8,62 %) del total que consultaron en Urgencias tenían un soporte sociofamiliar parcial o carecían de él. El grado de dependencia para las ABVD tuvo una proporción considerable y se distribuye de forma casi exclusiva en pacientes de edad más avanzada.

	n	%	<65a	%	65-75a	%	>75a	%
Total	406		57	(14,04)	85	(20,94)	264	(65,02)
Soporte familiar								
Vive solo	52	(12,80)	9	(2,22)	12	(2,96)	31	(7,64)
Cónyuge	192	(47,29)	42	(10,34)	58	(14,29)	92	(22,66)
Descendientes	103	(25,36)	4	(0,99)	8	(1,97)	91	(22,41)
Hermano/a	7	(1,72)	2	(0,49)	2	(0,49)	3	(0,74)
Institución	52	(12,80)	0	(0,00)	5	(1,23)	47	(11,58)
Dependencia								
Independiente	284	(69,95)	55	(13,55)	75	(18,47)	154	(37,93)
Parcial. dep.	75	(18,47)	2	(0,49)	7	(1,72)	66	(16,26)
Dependiente	47	(11,57)	0	(0,00)	3	(0,74)	44	(10,84)

Tabla 6.3: FA y edad, soporte familiar y dependencia para las ABVD.

Para valorar el conocimiento que tenían de la enfermedad y su tratamiento, se excluyeron los 52 pacientes (12,81 %) diagnosticados de FA en el momento de la visita a Urgencias.

De los restantes 91 (22,41 %) pacientes referían desconocer que padecían la arritmia en el momento de la atención en el SUH.

Con respecto al estado de tromboprofilaxis uno de cada cinco pacientes con FA reconocen no saber si toman algún tipo de anticoagulante y su trascendencia sobre la prevención de eventos embólicos.

En el caso de la FA permanente el 22,50 % tampoco conocía este dato.

El conocimiento de la enfermedad y su tratamiento con anticoagulantes en relación al tipo de FA se recoge en la tabla 6.4.

Tipo FA	n	Conoce FA		Conoce ACO	
		No %	Si %	No %	Si %
Paroxística	52	11(21,15)	41(78,84)	6(11,53)	46(88,46)
Persistente	15	3(20,00)	12(80,00)	3(20,00)	12(80,00)
Persistente LE.	4	0(-)	4(100)	0(-)	4(100)
Permanente	271	77(28,41)	194(71,58)	61(22,50)	210(77,49)
Total	342	91(26,60)	251(73,39)	70(20,46)	272(79,53)

Nota: LE. Larga evolución.

Tabla 6.4: Patrón temporal de la FA y conocimiento de enfermedad en el momento de la visita al SUH.

6.2. Historia clínica de la de la FA

Especialidad médica y evento índice del diagnóstico de la FA

El nivel asistencial donde se diagnosticó la FANV fue en orden decreciente:

Urgencias 194 (47,78 %), Atención Primaria 93 (22,91 %), Cardiología 61 (15,02 %), UVI 7 (1,72 %), Neurología 6 (1,48 %), Neumología 4 (0,99 %), M. Interna 3 (0,74 %), ns/nc 26 (6,40 %).

Con respecto al diagnóstico de FANV, se realizó de manera casual en 118 (29,65 %) pacientes asintomáticos que consultaron en revisiones rutinarias, mientras que en 276 (70,05 %) existió un síntoma guía o evento índice que condujo al diagnóstico. A lo largo del periodo del estudio se diagnosticaron en el SUH 52 FA no conocidas siendo el 12,81 % del total. El evento índice más frecuentemente encontrado en este grupo fueron las palpitaciones en 16 (30,76 %) pacientes seguidas de clínica sugestiva de IC 14 (26,92 %).

Las diferencias entre hombres y mujeres resultaron estadísticamente significativas en el diagnóstico casual y la astenia como síntoma guía ($p < 0,005$ y $< 0,001$ respectivamente). En la tabla 6.5 se recogen los desarrollados síntomas que llevaron al diagnóstico y el sexo de los pacientes.

Antigüedad del diagnóstico de la FA

El tiempo medio desde que los pacientes habían sido diagnosticados de FANV, fue de 6,58 años (SD $\pm 5,41$) y la antigüedad del diagnóstico, excluyendo aquellos que fueron diagnosticados de FA en la visita a Urgencias, fue de

	n	Mujeres	%	Hombres	%	<i>p</i>
Diagnóstico casual	118	70	(17,77)	48	(12,18)	<0,005
Síntoma guía	276	137	(34,77)	139	(35,28)	-
Clín. Cardiológica						
Disnea	108	56	(14,21)	51	(12,94)	-
Palpitaciones	103	54	(13,71)	49	(12,44)	-
Ángor	20	9	(2,28)	11	(2,79)	-
Síncope	11	6	(1,52)	5	(1,27)	-
Astenia	11	3	(0,76)	88	(2,03)	<0,001
Shock	3	1	(0,25)	2	(0,51)	-
Clín. Neurológica						
ACVA	19	8	(2,03)	11	(2,79)	-
ns/nc	2	0	(0,00)	2	(0,51)	-

Tabla 6.5: Diagnóstico y síntomas guía en FANV.

7,51 años (SD ±5, 48).

Seguimiento en el tiempo de la arritmia

El seguimiento de la FANV se realizó en Atención Primaria en 248 (62,94 %), Cardiología en 130 (32,99 %) y Medicina Interna en 16 (4,06 %) de los casos. En 17 (4,31 %) de los casos los pacientes refirieron no tener ningún tipo de control asistencial para su FA.

De los 406 pacientes del grupo SUH, 90 (22,16 %) no habían presentado descompensaciones por la arritmia que requiriesen asistencia urgente desde que fueron diagnosticados.

Las complicaciones de la arritmia o su tratamiento que requirieron visitas al SUH se recogen en la tabla: Tabla 6.6

	FANV	Antigüedad de la FA (años)
Sin complicaciones		
	90 (22,84 %)	5,38 (4,38 %)
Cardioembólicas		
Ictus/AIT	23 (3,83 %)	10,25 (5,56 %)
Cardiológicas		
IC, ángor, otros	267 (67,76 %)	7,05 (5,60 %)
Por los fármacos		
Antiarrítmicos	22 (5,58 %)	9,66 (6,49 %)
Hemorragias	128 (32,48 %)	9,12 (5,77 %)
Transfusión	48 (12,18 %)	9,60 (5,53 %)
Ingreso previo	228 (57,86 %)	7,72 (5,70 %)

Tabla 6.6: Complicaciones a lo largo del tiempo de evolución de la FA que requirieron visitas al SUH o ingreso previo.

Motivo de visita a Urgencias

Los motivos de consulta al SU en el momento de la selección de pacientes se agruparon en ajenos a la FA 172 (42,36 %) y relacionados con la FA 234 (57,64 %) pacientes.

En el segundo grupo se agruparon los motivos de consulta en cardiológicos (IC, ángor, palpitaciones, etc.) 187 (46,05 %), embólicos (Ictus/AIT, embolismo periférico) ocho (1,97 %), complicaciones por el uso de antiarrítmicos (bradicardia por β bloqueantes, toxicidad por digoxina o amiodarona, etc.) cuatro (0,98 %), o complicaciones por los ACO 26 (6,40 %).

De los 406 pacientes con FA que visitaron Urgencias por algún motivo, 126 (31,03 %) pacientes acabaron ingresando.

6.3. Riesgo trombótico y hemorrágico

La distribución de la puntuación $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-Vasc}$ indicativa del riesgo trombótico se muestra a la izquierda en la figura 6.1. El valor mediano de la puntuación fue de cuatro puntos. En 48 (12,18 %) pacientes se calculó una puntuación de cero a uno, indicativo de riesgo trombótico bajo. Tres pacientes presentaron la máxima puntuación de nueve puntos.

El riesgo de sangrado estimado por la escala HAS-BLED presenta un rango de cero a seis puntos, que se distribuyen en los pacientes atendidos en el SUH según muestra el histograma de la derecha de la figura 6.1. Se aprecia que ningún paciente alcanzó la máxima puntuación de la escala, con una frecuencia de pacientes que disminuye en los valores elevados de la escala de riesgo. El valor mediano de la escala de puntuación de riesgo de sangrado es de 2. Presentaban una puntuación de bajo riesgo, cero a un punto, 141 pacientes (34,72 %).

Relación entre riesgo embólico y hemorrágico

La relación entre el riesgo embólico y hemorrágico se muestra en el diagrama de dispersión de la figura 6.2. En dicha figura, a la derecha, se distingue entre los pacientes que son anticoagulados y los que no lo son, según la leyenda gráfica. Se aprecia que para el conjunto de pacientes la nube de puntos indica que a medida que el $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-Vasc}$ aumenta también lo hace el HAS-BLED. La correlación de ambas variables es de 0,57.

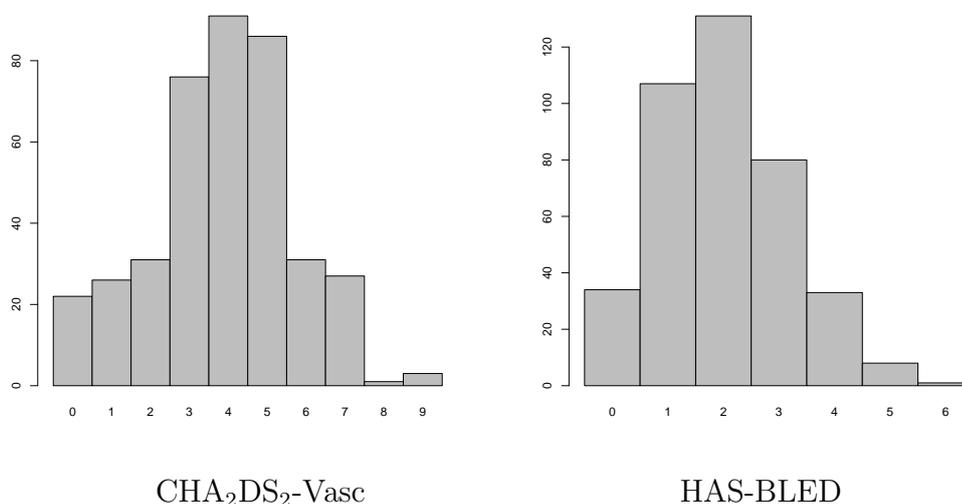


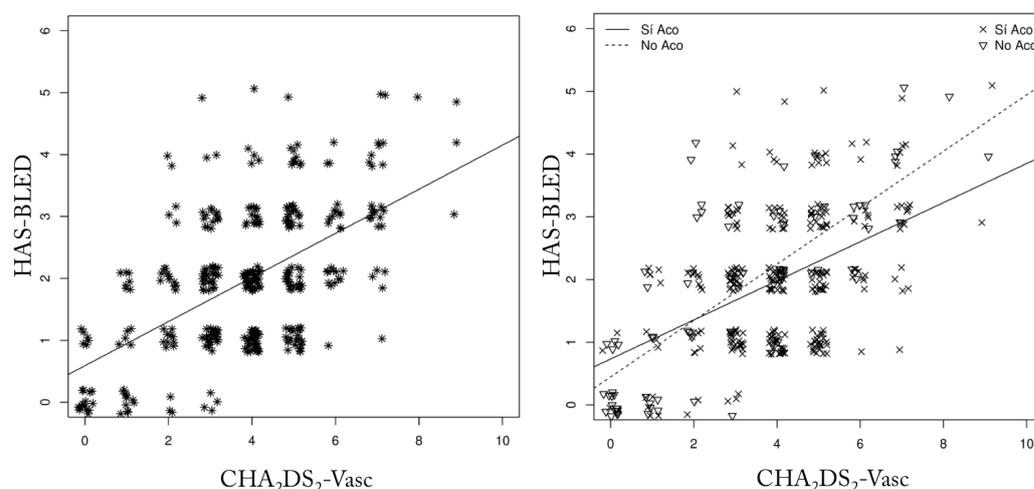
Figura 6.1: Distribución CHA₂DS₂-Vasc y HAS-BLED en pacientes con FANV del grupo SUH

6.4. Prescripción del tratamiento anticoagulante

En la tabla 6.7 se puede ver que de los 394 pacientes no valvulares 271 (68,78 %) estaban tratados con AVK y 13 (3,29 %) con NACO. Esto supone un total de 284 (72,08 %) anticoagulados por vía oral.

La elección del tratamiento antitrombótico en función del riesgo embólico se recoge en la siguiente figura 6.3.

En estas gráficas se muestra, a la izquierda y en valor absoluto, la distribución de cada principio en cada valor de la puntuación CHA₂DS₂-Vasc y a la derecha, recogido como tasa, la probabilidad relativa de cada principio en una puntuación de la escala CHA₂DS₂-Vasc.



Nota: La representación gráfica incluye una distorsión automatizada *jittering* de los datos para evitar la coincidencia de los pares.

Figura 6.2: Correlación escalas de riesgo CHA₂DS₂-Vasc y HAS-BLED en el SUH

Como se puede apreciar, con amplia irregularidad, para valores de CHA₂DS₂-Vasc bajos predomina la anticoagulación y que ésta se incrementa a medida que aumenta la puntuación pero sin tendencia constante. Para valores elevados del CHA₂DS₂-Vasc la distribución de fármacos es más irregular debiendo considerarse viendo la gráfica derecha, ya que son pocos pacientes.

A nivel general se aprecia una tendencia a la sobrecoagulación relativa siendo la tasa de anticoagulación para valores bajos de CHA₂DS₂-Vasc mayor que la de no anticoagulados en puntuaciones altas de CHA₂DS₂-Vasc.

Los NACO solo están presentes en puntuaciones del dos al ocho e igualmente no aprecian tendencia relacionada con el nivel de riesgo. A lo largo de la escala de riesgo se aprecian pacientes que no toman ningún tipo de profilaxis tromboembólica sin que pueda describirse una tendencia homogénea por grupo.

Tipo de agente antitrombótico

En el momento del estudio la cifra de pacientes anticoagulados con acenocumarol era de 269 (68,27 %) aunque inicialmente se había prescrito en 258 (65,48 %).

A pesar de que no es común en nuestro medio, 2 (0,49 %) pacientes del total tenían pautados warfarina como alternativa al acenocumarol por tener documentada toxicidad al mismo. Uno de ellos tenían una FA valvular.

El número de pacientes tratados con NACO en el momento de la visita al SUH fue de 13 (3,30 %). Los fármacos empleados fueron dabigatrán en tres casos, rivaroxabán en 6 casos y apixaban en 4 casos. La decisión de cambiar de AVK a NACO se documentó en un ACVA en 1 paciente previamente anticoagulado, por no llegar a un rango terapéutico de INR entre 2-3 en 2 casos, por efecto adverso del acenocumarol en otros 2 casos. La conversión desde un tratamiento inicial con NACO a AVK no ocurrió en ningún paciente. Tampoco se detectó ninguna suspensión de NACO para dejar al paciente sin anticoagulación oral. Dos pacientes sufrieron un evento hemorrágico aunque no se requirió ninguna transfusión.

Los antiagregantes fueron la pauta antitrombótica utilizada en 51 (12,94 %) pacientes de los cuales 46 presentaban AAS, 4 clopidogrel y 1 doble terapia antiagregante con AAS y clopidorel.

Las HBPM fueron el régimen de anticoagulación crónico en 12 pacientes (3,05 %) de los no valvulares.

En la tabla 6.7 se muestra el número de pacientes que reciben ACO separados

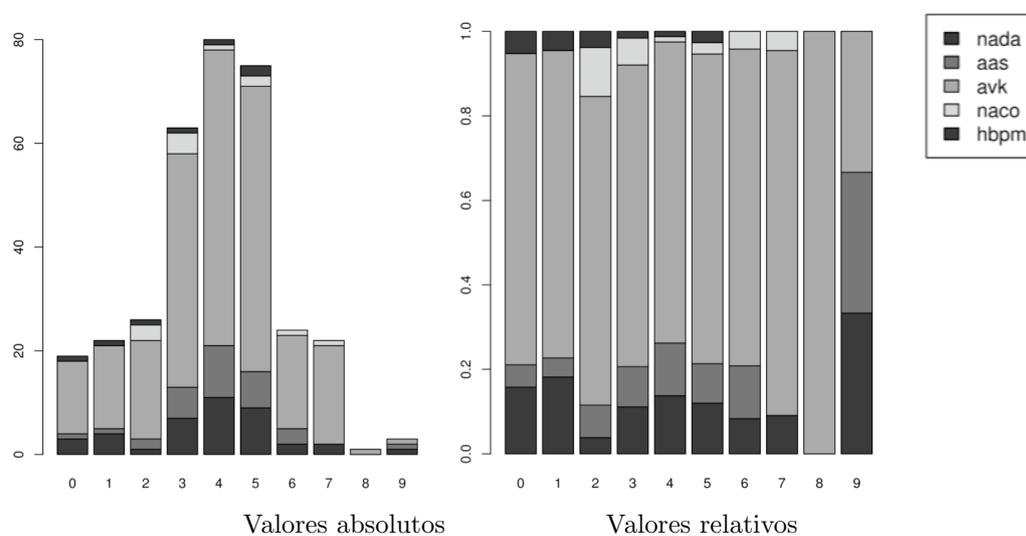


Figura 6.3: Fármacos antitrombóticos y escala CHA₂DS₂-Vasc

por grupo terapéutico. Los números se refieren al grupo de pacientes una vez excluidos los que presentaban FA valvular, puesto que en estos pacientes la anticoagulación está indicada independientemente de los valores de la escala de riesgo.

	n	Bajo riesgo		Alto riesgo							
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nada	47 (11,92%)	16	6	5	8	6	1	3	2	0	0
Antiagregantes	51 (12,94%)	1	5	7	4	8	9	11	5	1	0
AVK	271 (68,78%)	4	13	18	59	69	71	17	18	0	2
NACO	13(3,29%)	1	2	0	3	4	1	0	2	0	0
HBPM	12(3,04%)	0	0	1	2	4	4	0	0	0	1
Total	394	22	26	31	76	91	86	31	27	1	3

Tabla 6.7: Análisis de fármacos en pacientes con FANV y riesgo embólico

6.5. Factores predictores de una correcta prescripción de la anticoagulación

Considerando que la puntuación CHA_2DS_2 -Vasc es el elemento básico de la toma de decisiones en cuanto a la anticoagulación en FANV se ha estudiado la relación entre cada una de las variables de la puntuación de riesgo CHA_2DS_2 -Vasc y el hecho de estar anticoagulado oralmente.

De manera general la indicación de trombopprofilaxis era correcta en 299 (82,14 %) pacientes para un nivel de riesgo embólico de 1 o más puntos y 291 (79,94 %) pacientes para 2 o más puntos.

Variables CHA_2DS_2 -Vasc y tratamiento con ACO

Como se puede ver en la tabla 6.8 no todas las variables del *score* CHA_2DS_2 -Vasc estaban significativamente relacionadas con la toma efectiva de ACO.

De las variables analizadas se encontraron significativamente asociadas con la toma de ACO la IC, HTA y una edad comprendida entre los 65 y 74 años. Por el contrario, no se objetivo una significación estadística en los factores de riesgo mayores como el antecedentes de ictus/AIT o edad por encima de 75 años.

Con el objetivo de estudiar el valor relativo e independiente de estas variables en la toma efectiva de ACO, se construyó un modelo de regresión logística que se muestra el la figura 6.4

Siguen siendo predictores significativos la IC, la HTA y la edad por encima

	Anticoagulación oral			<i>p</i>
	Sí	No	%	
Insuficiencia Cardíaca				
Sí	110	20	84,61	≤0,01
No	175	89	66,28	
Hipertensión Arterial				
Sí	238	47	83,50	≤0,01
No	66	43	60,55	
Edad				
65-74	62	6	91,17	≤0,01
≥ 75	197	70	73,78	0,41
Diabetes Mellitus				
Sí	70	18	79,54	0,11
No	215	91	70,26	
Mujer				
Sí	135	50	72,97	0,11
No	50	59	45,87	
Ictus o AIT				
Sí	49	24	67,12	0,33
No	236	85	73,52	
Enf. Vascular				
Sí	48	17	73,84	0,88
No	237	92	72,03	

Tabla 6.8: Distribución de pacientes según toma de anticoagulación oral en el momento de la visita al SU y los valores de la escala CHA₂DS₂-Vasc.

de 65 y la edad por encima de 75 años. La variable adicional HAS-BLED, a pesar de la correlación evidente con CHA₂DS₂-Vas por las variables comunes, como se ha mencionado anteriormente, es también un predictor significativo negativo de anticoagulación con un OR 0.68, es decir, se observa una disminución aproximada del 30% de la probabilidad de recibir ACO por cada punto de incremento en HAS-BLED.

Variabes biométricas y prescripción de ACO

Se consideró adecuada la anticoagulación en los pacientes que recibían ACO en situación de riesgo de fenómenos embólicos. Debido a las diferencias entre

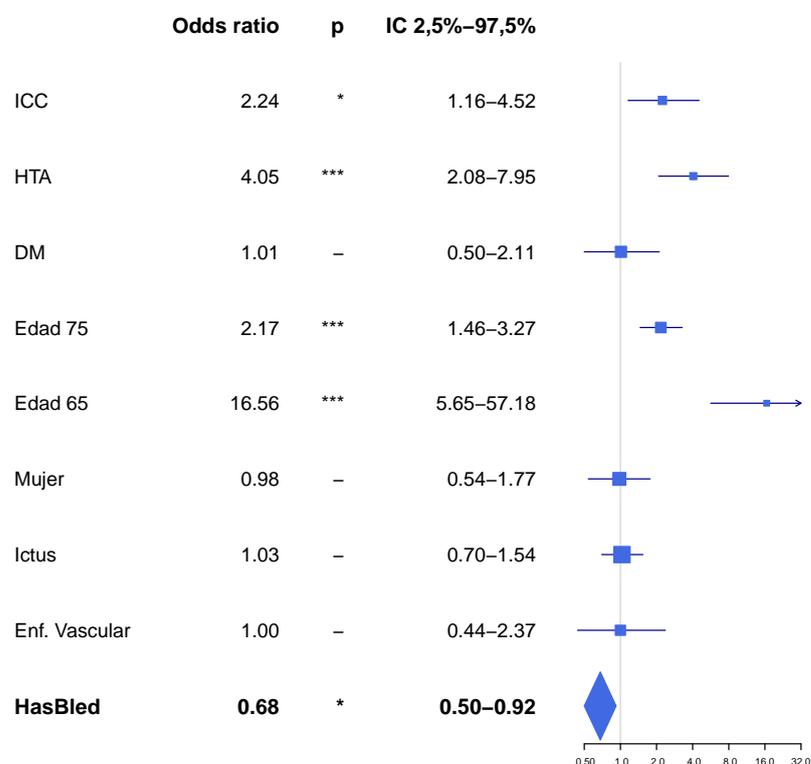


Figura 6.4: Modelo de regresión logística para factores de riesgo CHA₂DS₂-Vasc y toma de ACO.

las recomendaciones, se analizó por separado el umbral de uno y dos puntos para CHA₂DS₂-Vasc. También se consideró adecuado aquellos pacientes que no recibían ACO con puntuación de cero. Se consignaron como inadecuados los pacientes que no recibían ACO a pesar de estar en situación de riesgo y viceversa.

El análisis univariante de las diferentes variables biométricas (edad, sexo, peso, altura) comparadas con el hecho de recibir bien o mal la profilaxis tromboembólica mostró los siguientes resultados.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de bien y

mal anticoagulados con respecto a la edad.

Por sexos, las mujeres recibían una correcta profilaxis 82,24 % frente al 77,91 % de los hombres en ambos umbrales de riesgo de sin evidencia de una diferencia significativa (p 0,37).

Para el *BMI* sí que se encontraron diferencias siendo los pacientes bien anticoagulados el 87,25 % de los obesos en comparación con el 80,36 % de los que tenían sobrepeso y el 83,15 % de los pacientes con normopeso. Las diferencias fueron significativas (p 0,0003) para un $CHA_2DS_2-Vasc \geq 1$ y ≥ 2 .

Entorno sociofamiliar, dependencia para las ABVD y prescripción de ACO

Se evaluó la influencia del entorno del paciente con el hecho de recibir bien o mal la profilaxis tromboembólica. Se separaron las variables en grupos de características familiares, funcionales y sociales, encontrando que el grado de dependencia para las ABVD resultó estadísticamente significativo para recibir bien la anticoagulación. La convivencia familiar no resultó significativa (p 0,07) pero mostró la tendencia para un CHA_2DS_2-Vasc mayor o igual a 1 de estar bien anticoagulado en pacientes que viven solos 85,41 %, frente a los que viven en familia 76,10 % o los que viven en residencias 63,63 %. En relación al nivel de dependencia para las ABVD, los pacientes independientes reciben más adecuadamente el tratamiento antitrombótico en 79,61 % vs. 66,34 % que los pacientes con algún grado de dependencia para el nivel de corte mayor o igual a 1 y de un 75,38 % vs. 64,76 % para el nivel de corte de mayor o igual

a 2 siendo ambas relaciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$ y $p < 0,001$).

Las puntuaciones de las escalas de riesgo embólico y hemorrágico estuvieron significativamente asociadas a la prescripción de ACO correcta de forma directa para CHA₂DS₂-Vasc e inversa para HAS-BLED. Sobre esta información el hecho de ser 100 % dependiente para las AVBD resultó un predictor independiente de riesgo para recibir la anticoagulación inadecuadamente (OR 0,29; IC95 % 0.87 to 0.88) que se muestra en la figura 6.5.

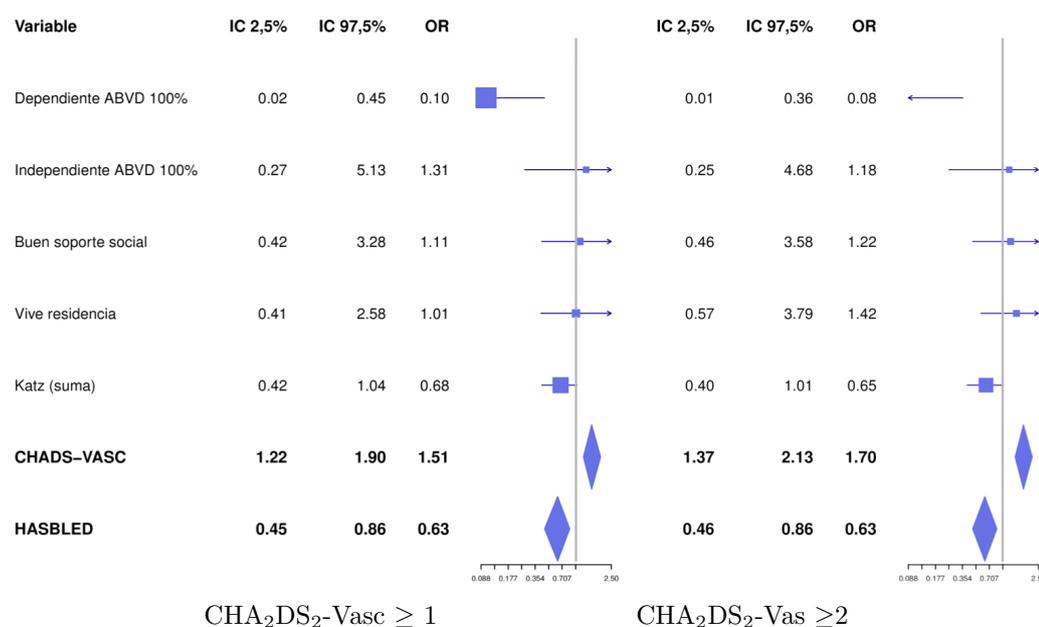


Figura 6.5: Modelo de regresión logística. Variables socio funcionales y adecuación de ACO para dos niveles de CHA₂DS₂-Vasc.

La variable puntuación (suma Katz) estuvo en en límite de significación como predictor independiente para no recibir correctamente ACO de acuerdo con la escala CHA₂DS₂ en ambos umbrales de riesgo.

Especialidades médicas y prescripción anticoagulante

Se analizó cómo la especialidad médica de diagnóstico, la especialidad médica que pauta la anticoagulación y la especialidad médica de seguimiento de la FA puede influir en el hecho de estar bien o mal anticoagulado según valores de CHA₂DS₂-Vasc mayor o igual a un punto y mayor o igual a dos puntos. La distribución de los pacientes en función de las especialidades médicas y la correcta prescripción de ACO se agrupan en la tabla 6.9.

	Bien anticoagulado		<i>p</i>
	Sí (%)	No(%)	
Especialidad de primer diagnóstico			<i>p</i> <0,001
SUH	150 (76,92)	45 (23,07)	
Cardiología	47 (77,04)	14 (22,95)	
Atención Primaria	71 (76,34)	22 (23,65)	
Otras especialidades	11 (78,57)	3 (21,42)	
NS	21 (80,76)	5 (19,23)	
Especialidad que pautó ACO			<i>p</i> <0,001
SUH	84 (87,50)	12 (12,5)	
Cardiología	135 (85,44)	23 (85,44)	
Atención Primaria	19 (86,34)	3 (14,55)	
Otras especialidades	24 (85,71)	4 (14,28)	
NS	11 (71,57)	3 (14,28)	
Especialidad que sigue ACO			<i>p</i> <0,05
Atención Primaria	246 (85,41)	42 (14,58)	
Hematología	30 (81,10)	7 (18,91)	
Privado	4 (100)	0 (-)	
Especialidad que sigue FA			<i>p</i> <0,05
Atención Primaria	88 (67,69)	42 (32,30)	
Cardiología	207 (84,14)	39 (15,85)	
Interna	2 (100)	0 (-)	
No seguimiento	5 (31,25)	11 (68,75)	

Tabla 6.9: Distribución de pacientes según la correcta administración de ACO y la especialidad médica de diagnóstico, pauta de tromboprofilaxis y seguimiento

La clínica relacionada con la que se llegó al diagnóstico en las diferentes especialidades se asoció con estar bien anticoagulado en el 85,09 % de los pacientes. Aquellos diagnosticados de manera casual estaban bien anticoagulados en el 75,22 % de las ocasiones siendo esta relación estadísticamente significativa (p 0,003) tomando como umbral de riesgo uno o más puntos sugiriendo que los pacientes sintomáticos tienen más éxito en recibir tromboprofilaxis adecuada.

En el modelo de regresión logística construido para realizar el análisis multivariante de las especialidades de diagnóstico de la FA de la figura 6.6 se observó que no existió una asociación significativa entre ninguna especialidad de diagnóstico con respecto a la adecuación de la tromboprofilaxis para ambos umbrales de riesgo. Con respecto a la pauta de ACO en Atención Primaria resultó significativamente menos adecuado para ambos niveles de umbral CHA_2DS_2-Vasc .

El análisis multivariante de la especialidad de seguimiento de la arritmia o de la anticoagulación se ve que CHA_2DS_2-Vasc está asociado significativamente con la prescripción correcta de la anticoagulación mientras que HAS-BLED no demuestra una correlación significativa. El seguimiento de la arritmia por Atención Primaria está significativamente asociado con una prescripción incorrecta para el umbral de CHA_2DS_2-Vasc más sensible, en cambio esta asociación no es significativa para el umbral más alto. Estos hallagos se recogen en la tabla 6.7.

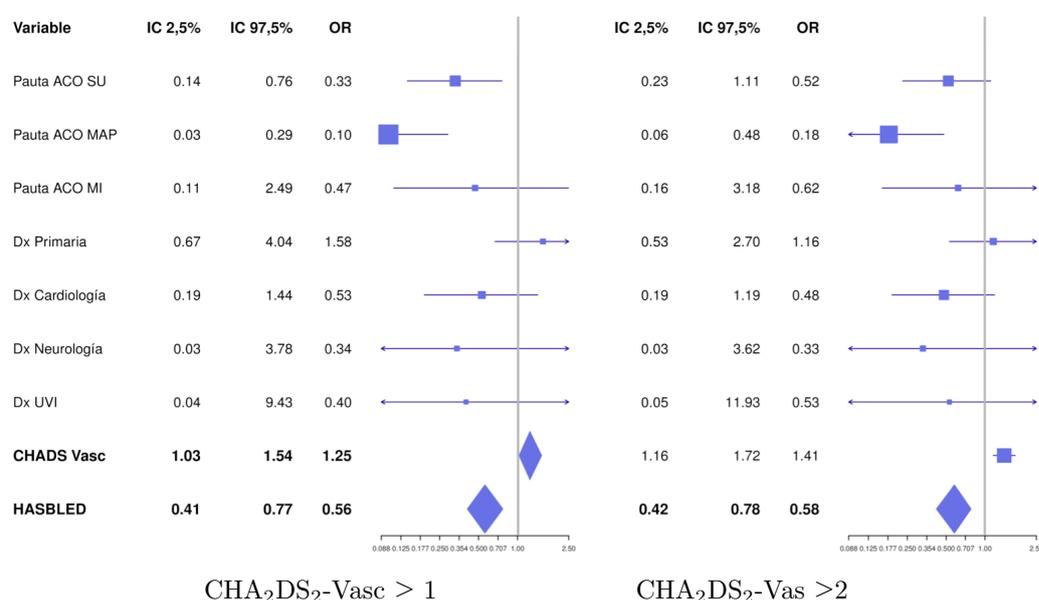


Figura 6.6: Modelo de regresión logística. Especialidad de diagnóstico de FA y adecuación prescripción ACO

6.6. Efectividad de la anticoagulación con AVK. Tiempo en rango terapéutico

Como se describió en el capítulo de métodos se obtuvo el TTR tanto para los pacientes anticoagulados con AVK atendidos en el SUH, como para un grupo control elegido aleatoriamente entre los pacientes citados de forma programada para control de INR y ajuste de dosis independientemente de tener una FANV o una FA valvular.

Los pacientes del SUH incluidos para este análisis por tomar acenocumarol y tener datos suficientes de seguimiento fueron 211/406 (51,97%). En este grupo los pacientes resentaban una puntuación en la escala CHA₂DS₂-Vasc media de 4,04 (±1,50), mediana 4 y una puntuación media en la escala HAS-

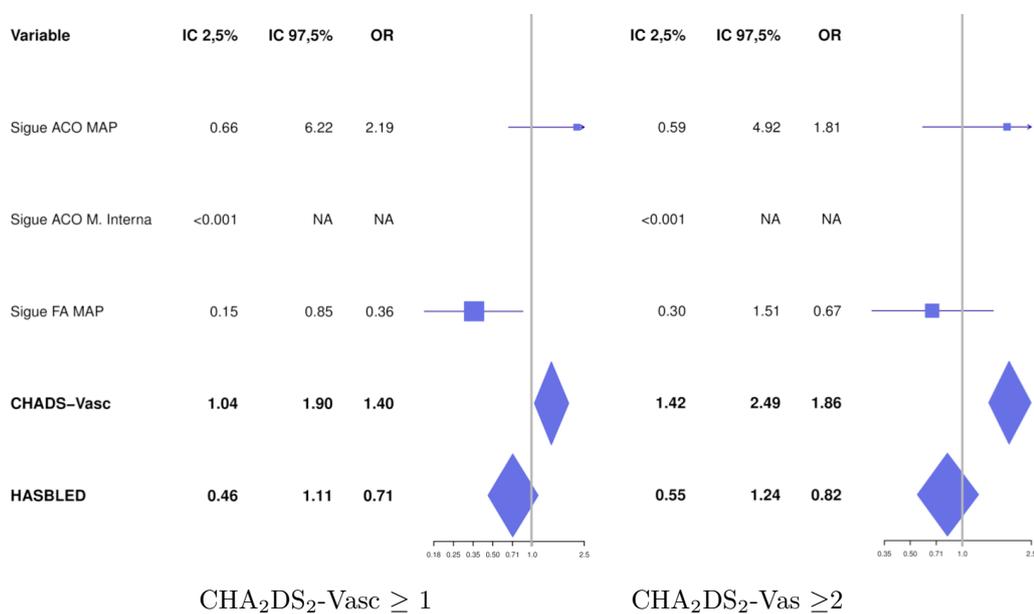


Figura 6.7: Modelo de regresión logística. Especialidad de seguimiento de FA y adecuación prescripción ACO

BLED de 1,98 ($\pm 1,04$), mediana 3.

Se recogieron los valores de INR para en un período anterior y posterior a la visita al SUH con duración variable, en un rango de media de 5,86 ($\pm 2,18$) meses, valor mediano 6 meses. En el grupo atendido en el SUH el INR objetivo estuvo reducido a 2-2,5 en nueve pacientes, elevado a 2,5-3,5 en 18 pacientes y a 3-3,5 en un paciente y a 3-4 en dos pacientes. El resto tenían como rango objetivo de INR 2-3.

Los pacientes del grupo control con datos suficientes para el seguimiento fueron 202 en número.

Estos pacientes presentaron un CHA₂DS₂-Vasc medio de 3,97 ($\pm 1,42$), mediana 4 y una puntuación HAS-BLED media de 2,59 ($\pm 1,05$), mediana 3.

Se recogieron los valores de INR para un período medio de 5,82 ($\pm 2,17$)

meses. El rango objetivo de INR en el grupo control fue de 2-3 para 191 de los 202 pacientes, el rango objetivo estuvo limitado a 2-2,5 para 2 pacientes y estuvo elevado a INR objetivo de 2,5-3,5 para siete pacientes y a INR 3-4 para dos pacientes.

Análisis comparativo del grupo SUH y grupo Control para el TTR

Eran varones 107 (50,71 %) del grupo atendido en SUH y 95 (47,02 %) de los pacientes del grupo control , (χ^2 ns).

En el grupo atendido en el SUH la edad mínima fue de 36 años y la máxima de 96 años, con una media de 77,46 ($\pm 9,60$) , mediana 79 años. La edad media en el grupo control fue de de 78,47 ($\pm 8,92$) con un rango entre 49 y 97 años. La diferencia de medias de edad entre el grupo SUH y el grupo control no fue estadísticamente significativa.

En la figura 6.8 se muestra la comparativa de los valores de porcentaje de tiempo en rango (par de barras centrales), por debajo de rango (par de barras a la izquierda) y por encima de rango (par de barras derechas) según el método del punto.

Se observa para el TTRp que el grupo de pacientes en rango del SUH no llega a la media de un 40 % mientras que los del grupo control superaron el 50 % sin llegar al 60 %. La frecuencia de valores fuera de rango resultó similar sin que se pueda observar una tendencia hacia infra o sobrecoagulación iendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$).

El mismo análisis se aplica para la metodología de interpolación lineal ob-

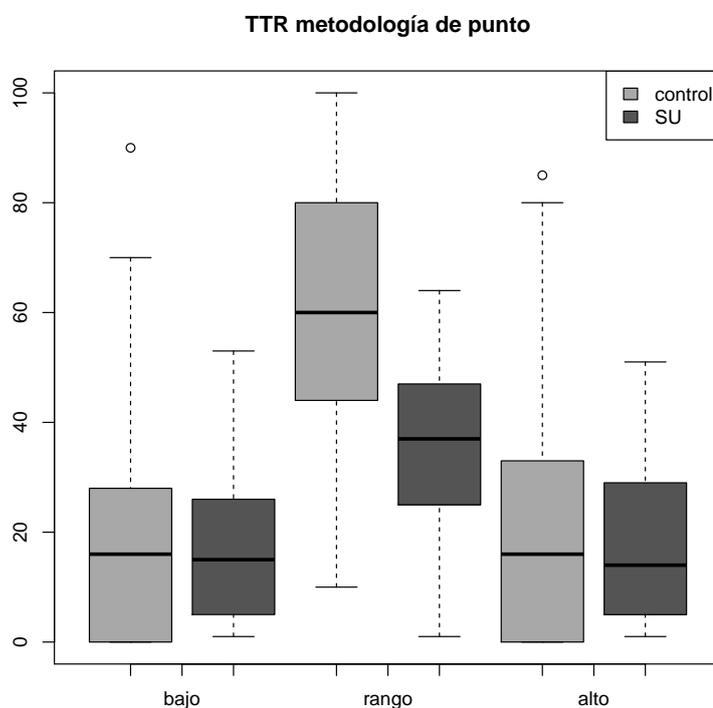


Figura 6.8: Comparativa de los porcentajes de tiempo bajo rango, en rango terapéutico y por encima de rango por el método de punto

servándose también un menor porcentaje de pacientes en rango en el grupo de Urgencias frente al grupo control. En el caso de la metodología de Rosendaal los valores fuera de rango del grupo Urgencias superaban a los del grupo control siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$).

Figura 6.9

Análisis univariante y TTR

Se analizaron una serie de predictores univariantes para ver las variables relacionadas con un un porcentaje adecuado de mediciones de INR dentro del

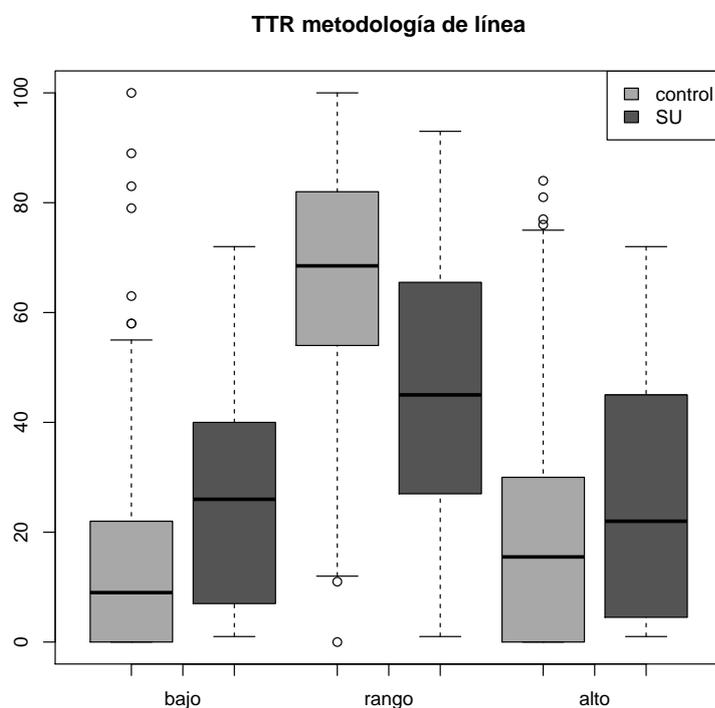


Figura 6.9: Comparativa de los porcentajes de tiempo bajo rango, en rango terapéutico y por encima de rango por metodología lineal.

rango terapéutico. Se consideró como punto de corte para un valor adecuado de mediciones en rango un valor superior al 65%. El tiempo en rango se valoró tanto mediante la técnica de punto como la de interpolación lineal. En la tabla 6.10 se muestran los distintos valores de variables biológicos, clínicos, asistenciales y socio funcionales. No existen diferencias significativas para ninguna de estas variables entre los pacientes que muestran un porcentaje adecuado de mediciones en rango y los que no lo hacen.

En la tabla 6.11 se aprecia el mismo análisis pero estimando el TTR por el método lineal. Se ve que tampoco ninguna variable se asocia significa-

tivamente con un porcentaje inadecuado de TTR calculado por el método lineal.

Método Punto	TTR \geq 0,65	
	No	Sí
Edad (años)	78,46 \pm 8,95	78,72 \pm 8,95
Tiempo en FA (años)	7,11 \pm 5,76	7,55 \pm 5,62
BMI (kg/m^2)	28,39 \pm 5,26	28,59 \pm 5,52
Sexo		
Mujer	77	23
Hombre	77	30
CHA₂DS₂-Vasc	3,88 \pm 1,78	3,88 \pm 2,01
HAS-BLED	2,00 \pm 1,18	1,96 \pm 1,15
Unidad familiar		
Vive solo/a	26	8
Vive en familia	117	41
Residencia	11	4
Dependencia		
Independiente	130	45
Cierto grado de dep.	20	7
Dependiente	4	1
Entorno		
Urbano	111	33
Suburbano	20	7
Rural	21	10
ns/nc	2	3
Lugar seguimiento ACO		
Primaria	130	48
Hematólogo	13	5
Privado	2	0

Nota: Ninguna variable resultó estadísticamente significativa.

Tabla 6.10: Tabla de buen control de anticoagulación oral con AVK estimado por porcentaje de mediciones rango superior al 65%. Método punto

Método Línea	TTR \geq 0,65	
	No	Sí
Edad (años)	78,82 \pm 9,12	77,98 \pm 8,60
Tiempo en FA (años)	7,20 \pm 5,77	7,27 \pm 5,64
BMI (kg/m^2)	28,09 \pm 4,99	29,11 \pm 5,87
Sexo		
Mujer	67	33
Hombre	70	37
CHA₂DS₂-Vasc	3,90 \pm 1,75	3,83 \pm 2,01
HAS-BLED	2,00 \pm 1,19	1,95 \pm 1,13
Unidad familiar		
Vive solo/a	24	10
Vive en familia	103	55
Residencia	10	5
Dependencia		
Independiente	117	58
Cierto grado de dep.	16	11
Dependiente	4	1
Entorno		
Urbano	99	45
Suburbano	20	7
Rural	17	14
ns/nc	17	14
Lugar seguimiento ACO		
Primaria	126	61
Hematólogo	10	8
Privado	1	1

Tabla 6.11: Tabla de buen control de anticoagulación oral con AVK estimado por porcentaje de mediciones rango superior al 65 %. Método línea

Análisis multivariante del TTR

Se construyeron modelos de regresión logística para valorar en un conjunto de variables: edad, sexo, puntuación CHA₂DS₂-Vasc y HAS-BLED y la variable dicotómica de pertenencia al grupo control *vs.* al atendido en el SUH. Los valores de los coeficientes de OR con sus intervalos de confianza se muestran en la tabla 6.12 para el método de control de TTR por estimación puntual.

Se aprecia que sólo la variable dicotómica de la pertenencia al grupo control tiene significación estadística para predecir que los pacientes de este grupo control tienen significativamente una mayor probabilidad de tener un porcentaje adecuado de TTR dentro de su rango objetivo. La estimación puntual de esta reducción del riesgo, como muestra la tabla es 0,37, o lo que es equivalente a una OR de los pacientes que fueron atendidos en el SUH de 2,70. Este coeficiente fue además el único del modelo con un valor p significativo. La edad tiene un valor límite, sugestivo de un efecto protector para un mal control inferior a un 2% por año de vida. La significación del coeficiente no llega a ser significativa.

	2.5%	Odds ratio	97.5%	p
Edad	0.96	0.98	1.00	0,10
Sexo	0.82	1.17	1.6	0,33
CHA ₂ DS ₂ -Vasc	0.88	0.99	1.13	0,99
HAS-BLED	0.76	0.93	1.12	0,45
Grupo control	0.25	0.37	0.55	$p < 0,001$

Tabla 6.12: Tabla de análisis multivariado de estar bien anticoagulado para un TTRp

En la tabla 6.13 se muestran los coeficientes para el modelo estimando un porcentaje de TTR superior al 65% por el método lineal.

Los resultados son semejantes a los comentados anteriormente para la valoración del TTR por el método de punto. Solo la pertenencia al grupo control confiere una probabilidad significativa de tener un buen control de TTR estimado por el método lineal. La reducción de riesgo sin embargo, en este método parece algo inferior, un efecto protector de un OR de 0,58, o lo que es lo mismo, un riesgo aumentado de mal control de 1,72 de OR para los

	2.5%	Odds ratio	97.5%	p
Edad	0.97	0.98	1.00	0,19
Sexo	0.83	1.17	1.64	0,29
CHA ₂ DS ₂ -Vasc	0.87	0.98	1.10	0,75
HAS-BLED	0.78	0.94	1.12	0,50
Grupo control	0.40	0.58	0.83	$p < 0,005$

Tabla 6.13: Tabla de análisis multivariado de estar bien anticoagulado para un TTRl

pacientes atendidos en el SUH. Este valor es también el único significativo como en el modelo anterior. La edad de nuevo tiene un valor leve y no significativo como indicador de mal control asociado a edades más avanzadas.

6.7. Predicción del buen control anticoagulante basado en la escala SAMeTT₂R₂

Se realizó el *score* SAMeTT₂R₂ como se describió la introducción con el fin de predecir el buen control del INR, a partir de variables clínicas de pacientes con FANV anticoagulados con derivados dicumarínicos. De manera general la media del *score* resultó de 1,16 puntos ($\pm 0,81$).

Del total de 271 pacientes anticoagulados con algún derivado de AVK 202 (72,50%) presentaban una puntuación entre 0 y 1 punto que predice buen control de INR y 69 (27,50%) 2 o más puntos.

Análisis comparativo de la escala SAMeTT₂R₂ con el TTR

Se comparó con los valores de TTR por la metodología de punto como se recoge en la Figura 6.10

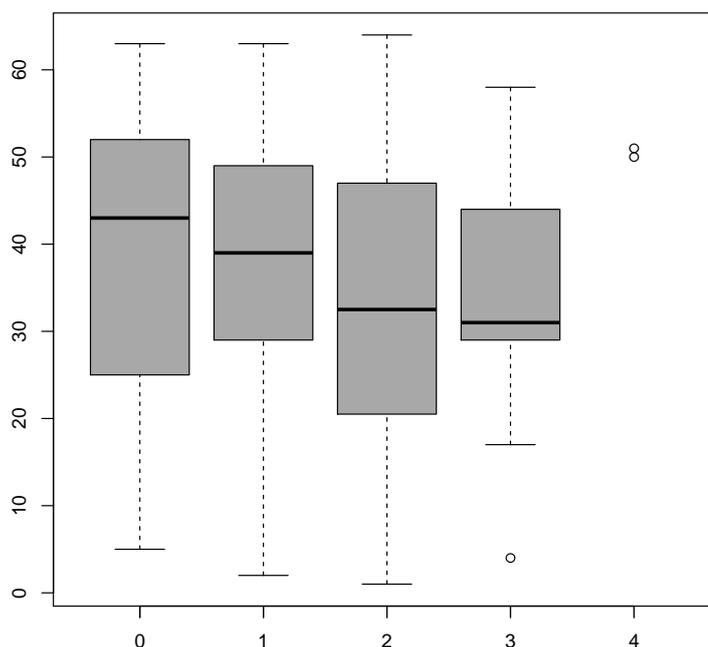


Figura 6.10: Comparativa de los valores de la escala SAMeTT₂R₂ y el TTR por metodología lineal.

Agrupando a los pacientes con puntuación en la escala SAMeTT₂R₂ por debajo de dos puntos y los pacientes con puntuaciones iguales o superiores a dos puntos se apreció un nivel de significación estadística para que el SAMeTT₂R₂ predijese el buen control del TTR por el método de punto.

También se analizó el valor de la escala con los valores del TTR por la metodología de Rosendaal. Figura 6.11.

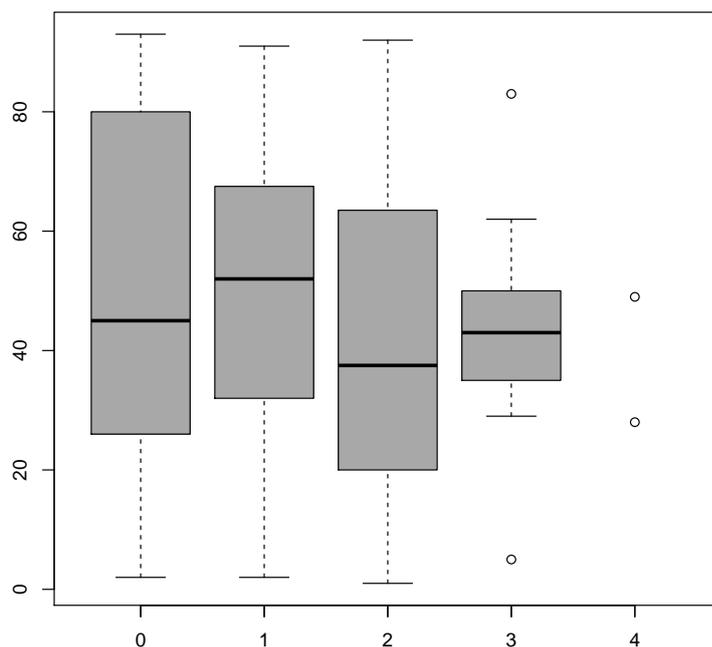


Figura 6.11: Comparativa de los valores de la escala SAMeTT₂R₂ y el TTR por metodología punto.

Aunque para el TTRl no se apreció la correlación lineal con SAMeTT₂R₂ agrupando los pacientes en un grupo con menos de dos puntos y otro grupo con dos o más puntos también resultó significativa la asociación entre puntuación SAMeTT₂R₂ y el control del INR por el TTRl.

6.8. Uso de Fármacos en el grupo SUH y en el grupo Control

Se analizó la historia de consumo de fármacos mediante revisión de la historia electrónica tal y como se describe en los métodos.

Análisis cualitativo de los fármacos

El consumo de fármacos de carácter crónico o agudo abarcó un total de 197 principios activos distintos. Con respecto al grupo de casos SUH y agrupados por familias de fármacos se encontró que los analgésicos más pautados fueron Paracetamol 128 (31,53 %), Metamizol 43 (10,59 %), Ibuprofeno 20 (4,91 %), quedando el diclofenaco relegado a un cuarto lugar y estando tratados 11 pacientes (2,71 %) con dicho fármaco. Entre los antibióticos destacaron la amoxicilina 37 (9,11 %), ciprofloxacino 27 (6,65 %), Fosfomicina 16 (3,94 %), que lógicamente computaron en el apartado de consumo agudo. Los fármacos para el control de la FC fueron bisoprolol 91 (22,41 %), digoxina 34 (10,47 %), atenolol 33 (8,13 %). En mucha menor medida se encontraron fármacos para el control del ritmo entre los pacientes del grupo SU. La amiodarona fue el fármaco más encontrado con 27 (6,65 %) pacientes, flecainida 13 (3,20 %), dronedarona 3 (0,74 %), propafenona 1(0,25 %) y sotalol 1 (0,25 %).

En la tabla 6.14 se describen los 10 fármacos que se utilizan en los pacientes de manera global y se comparan entre casos y controles no apreciándose grandes diferencias entre ambos grupos.

	Total	Servicio de Urgencias	Controles
	(n=611)	(n=406)	(n=205)
Ranking			
Principio activo			
1. Paracetamol	241(39,44 %)	128(31,53 %)	113(55,12 %)
2. Bisoprolol	170(27,82 %)	91(22,41 %)	79(38,54 %)
3. Furosemida	158(25,86 %)	97(23,89 %)	61(29,76 %)
4. Omeprazol	152(24,88 %)	97(23,89 %)	55(26,83 %)
5. Lorazepam	112(18,33 %)	66(16,26 %)	46(22,44 %)
6. Pantoprazol	84(13,75 %)	45(11,08 %)	39(19,02 %)
7. Enalapril	82(13,42 %)	46(11,33 %)	36(17,56 %)
8. Metamizol	81(13,26 %)	43(10,59 %)	38(18,54 %)
9. HCTZ	71(11,62 %)	35(8,62 %)	36(17,56 %)
10. Atorvastatina	69(11,29 %)	39(9,61 %)	30(14,63 %)

Tabla 6.14: Los 10 fármacos más empleados en pacientes con FA

Análisis cuantitativo de los fármacos

El número medio de fármacos totales (bien agudos o bien crónicos) consumidos por los pacientes del grupo SUH fue de 7,65 ($\pm 4,28$) y en el grupo control de 6,99 ($\pm 3,71$). La comparación de estas medias no resultó estadísticamente significativa ($p=0,09$).

Desglosando los fármacos entre crónicos, tomados de manera habitual, y agudos, pautas puntuales para procesos intercurrentes de corta duración, se encontraron los siguientes resultados:

El número medio de fármacos consumidos con carácter crónico por los pacientes del grupo SU fue de 6,23 ($\pm 3,42$) y en los pacientes del grupo control de 5,76 ($\pm 3,14$). Tampoco en este caso se encontraron diferencias significativas ($p=0,15$).

El número medio de fármacos consumidos con carácter agudo por los pacientes del grupo SU fue de 0,93 ($\pm 1,70$) en los pacientes del grupo control de

1,21 ($\pm 1,51$) Tampoco en este caso se encontraron diferencias significativas ($p= 0,84$).

Teniendo en cuenta a los pacientes anticoagulados con AVK 122 pacientes (58,93 %) del grupo SUH recibieron en en algún momento del tiempo de observación un fármaco de forma aguda; este porcentaje en el grupo control fue de 57,50 % (115pacientes).La probabilidad de recibir un fármaco de forma aguda según la pertenencia a uno u otro grupo en los pacientes anticoagulados tampoco fue estadísticamente significativa.

En conclusión, los aspectos cuantitativos del consumo de fármacos y la probabilidad de recibir medicación aguda no mostraron diferencias significativas entre el grupo SUH y el grupo control.

Polimedicación

Seleccionados los pacientes que a lo largo del periodo del estudio tenían indicados 5 o más fármacos se encontraron 176 (43,34 %) de los casos y 129 (64,50 %) de los controles.

Hasta 45 (11,08 %) de los pacientes atendidos en el SU y 19 (9,50 %) de los controles tomaban 10 o más fármacos de manera habitual (excluyendo los fármacos agudos) en el momento del estudio.

6.9. Influencia de los aspectos cuantitativos del consumo de fármacos crónicos sobre la efectividad de la anticoagulación oral valorada por el TTR

Como se describe en la tabla 6.16 no existen diferencias en la cantidad de fármacos consumidos ya sea de forma aguda o crónica o entre los pacientes del grupo SUH y del grupo control para mantener un correcto TTR para ambas metodologías de cálculo.

	Servicio de Urgencias		<i>p</i>	Controles		<i>p</i>
	TTR \geq 65 %	TTR \leq 65 %		TTR \geq 65 %	TTR \leq 65 %	
Método	(n=53)	(n=154)		(n=91)	(n=109)	
Punto						
Totales	8,01(±4,04)	7,52(±4,36)	0,45	7,03(±3,16)	6,96(±4,13)	0,36
Agudos	1,50(±1,88)	1,38(±1,79)	0,68	1,25(±1,48)	1,21(±1,55)	0,84
Crónicos	6,50(±2,90)	6,13(±3,58)	0,45	5,78(±2,90)	5,75(±3,33)	0,94
	(n=70)	(n=137)	<i>p</i>	(n=111)	(n=89)	<i>p</i>
Línea						
Totales	7,54(±4,07)	7,70(±4,40)	0,78	6,82(±3,18)	7,20(±4,19)	0,49
Agudos	1,42(±1,72)	1,41(±1,86)	0,96	1,18(±1,44)	1,28(±1,61)	0,67
Crónicos	6,11(±3,16)	6,29(±3,55)	0,71	5,63(±2,87)	5,92(±3,45)	0,53

Tabla 6.15: Distribución de pacientes según consumo de fármacos y buen o mal control de TTR por los métodos del punto y de Rosendaal.

Capacidad predictiva del buen control del TTR por la similiaridad molecular de los fármacos adicionales al tratamiento con acenocumarol

En la tabla 6.16 se muestran una serie de estadísticos descriptivos de las curvas ROC construidos sobre la similaridad molecular, calculadas por el método de Tanimoto, entre fármacos tomados por los pacientes.

Servicio de Urgencias y Grupo Control

TTR	Método	Punto	AUC	Punto de corte óptimo	Tasa FP	Tasa VP
Suma	MS *		0.551	63	0.59	0.8
Media	MS		0.578	39	0.48	0.7
Máximo	MS		0.586	65	0.40	0.8
Mínimo	MS		0.570	13	0.59	0.7
Suma	VA †		0.568	12	0.49	0.7
Media	VA		0.774	50	0.04	0.6
Máximo	VA		0.783	61	0.19	0.8
Mínimo	VA		0.604	36	0.21	0.4

TTR	Método	Línea	AUC	Punto de corte óptimo	Tasa FP	Tasa VP
Suma	MS		0.434	-	0.37	0.37
Media	MS		0.586	39	0.46	0.66
Máximo	MS		0.479	62	0.51	0.54
Mínimo	MS		0.583	28	0.25	0.45
Suma	VA		0.438	-	0.46	0.41
Media	VA		0.575	45	0.32	0.53
Máximo	VA		0.574	56	0.46	0.58
Mínimo	VA		0.563	41	0.10	0.33

Nota: *MS Matriz de Similaridad: (interacción entre todos los pares posibles de fármacos, con valores 0-100 según el Método 2D de Tanimoto (PubChem)). †VA Vector acenocumarol: (interacción entre el acenocumarol y el resto de fármacos de cada paciente, con valores de 0-100 según el método 2D de Tanimoto (PubChem))

Tabla 6.16: Distribución de pacientes según consumo de fármacos y buen o mal control de TTR por los métodos del punto y de Rosendaal.

Se consideraron todos los pares de interacciones (valor MS) entre acenocumarol y los fármacos adicionales al tratamiento habitual del paciente. En la parte superior se muestra el cálculo para TTRp y en la inferior para TTRL. Como se puede apreciar en la columna AUC (*area under the curve*) existe un valor óptimo de 0,783 para el máximo valor de semejanza química entre acenocumarol (valor VA) y el resto de las moléculas por el método de Tanimoto. El punto de corte óptimo es de 61 resultando éste un valor medio alto de los valores posibles entre 0 y 100 (disimilitud total o identidad química).
 Figura ??.

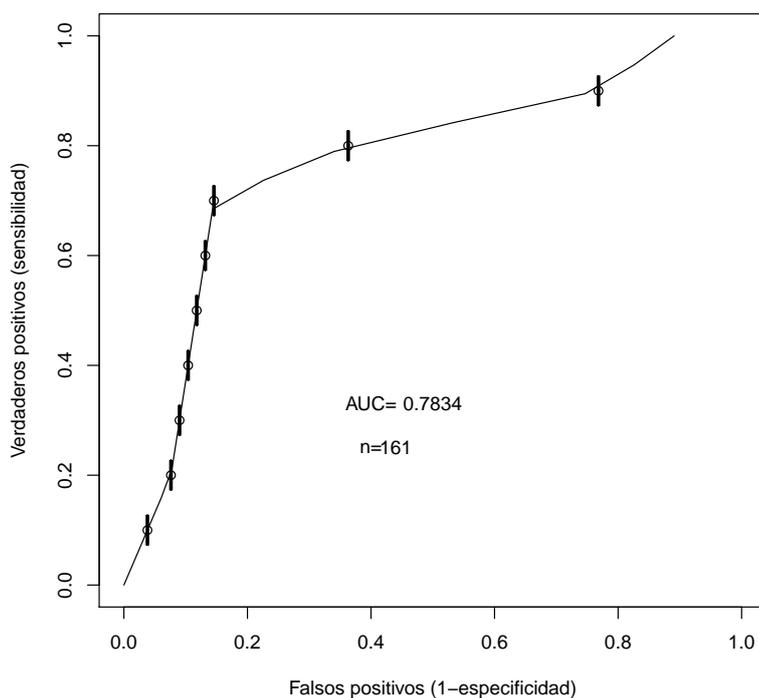


Figura 6.12: Área bajo la curva (AUC) para el máximo valor de semejanza química con acenocumarol y TTR medido por el método de punto

7

Discusión

Los pacientes atendidos en el SUH demuestran una prescripción de la anticoagulación que no tiene una correlación perfecta con la escala CHA₂DS₂-Vasc.

La escala CHA₂DS₂-Vasc ampliamente recomendada por las diferentes sociedades científicas para la indicación de ACO en FA no tiene un punto de corte unánime y por esto, en este trabajo, se han correlacionado el valor superior a uno y superior a dos con las diferentes variables para indicar una correcta prescripción de la tromboprofilaxis.^{33, 32}

Resulta llamativo que las variables recogidas en el CHA₂DS₂-Vasc que tiene un mayor riesgo embólico (edad ≥ 75 e ictus) no son predictores significativos independientes de el hecho de estar anticoagulados en nuestro trabajo. La edad se identifica en los estudios epidemiológicos como un factor de riesgo muy importante de una forma creciente y en nuestro trabajo, curiosamente tiene un mayor OR la edad de 65-74 que la edad por encima de 75.^{145, 20}

Esta inconsistencia de los datos sugiere que existen otras variables no recogidas en el CHA₂DS₂-Vasc que juegan un papel significativo en la correcta prescripción de la anticoagulación. En este sentido los resultados del modelo multivariante de la prescripción correcta de ACO, incorporando a las escalas de riesgo trombótico y de sangrado variables sociofuncionales, indica que sobre las escalas de riesgo, el hecho de ser 100 % dependiente se asocia con una mayor probabilidad de estar incorrectamente anticoagulado. En la tabla 6.3 se aprecia que los pacientes que son dependientes son mayoritariamente ancianos y este ser uno de los motivos que expliquen la aparente falta de consideración de la edad avanzada para recibir ACO.

Por otro lado, es razonable pensar que las diferentes especialidades médicas tengan una percepción distinta de la evidencia clínica para prescribir ACO en la FA no valvular.^{164, 98} De hecho las guías clínicas son realizadas y difundidas mayoritariamente por la especialidad de Cardiología lo cual puede tener diferentes grados de acogida en otras especialidades. Es relevante que un número significativo de los pacientes son diagnosticados y manejados en SUH y Atención Primaria como demuestran nuestros datos (tabla 6.9).

Del modelo de predicción de la anticoagulación correcta en el que además de las escalas de riesgo que consideramos de amplia difusión, hemos considerado las especialidades de diagnóstico, pauta de ACO y seguimiento de la enfermedad y del tratamiento con AVK se extraen algunos resultados interesantes: En las figuras forestplot 6.6 y 6.7 de nuestros datos, se confirma para el caso del diagnóstico y pauta de ACO el peso significativo valorado por la escala de riesgo en la escala CHA₂DS₂-Vasc como el riesgo hemorrágico de

la escala HAS-BLED. Adicionalmente se constata que el manejo inicial por especialidades médicas diversas no influye significativamente en la probabilidad de recibir ACO. Sin embargo, llama la atención que la pauta de ACO y el seguimiento por Atención Primaria se asocia significativamente con menor probabilidad de un recibir un tratamiento correcto, ya sea marcando un nivel en la escala CHA_2DS_2 -Vasc mayor o igual a uno o mayor o igual a a dos. La explicación de la peor anticoagulación en Atención Primaria puede deberse a múltiples factores (dependencia ABVD, comorbilidad, entorno sociofamiliar) ajenos a los profesionales implicados y que no están identificados en este trabajo. En el caso de la especialidad de Urgencias, considerando un umbral de CHA_2DS_2 -Vasc mayor o igual a dos la prescripción incorrecta ya no resulta significativa lo que sugiere que en este nivel asistencial se aprecia una menor sensibilidad para la pauta de ACO a mayor riesgo calculado.

Como confirmación al hecho de que ambas escalas subyacen a la decisión de anticoagular en los modelos multivariantes que integran la escala CHA_2DS_2 -Vasc y has con variables sociofuncionales y de especialidades médicas se ve que en todas ellas el CHA_2DS_2 -Vasc se correlaciona significativa y positivamente con la prescripción de anticoagulación. La correlación CHA_2DS_2 -Vasc y HAS-BLED es previsible por las múltiples variables comunes entre ambas escalas (HTA, edad, ictus) pero entre las diferenciales (sangrado, labilidad del INR, fármacos o tóxicos, enfermedad hepática o renal) destaca la consideración que merece la falta de adecuado control de INR.

Recientemente han aparecido alternativas a la suspensión del tratamiento con AVK para anticoagular a los pacientes que no consiguen un INR estable con

anticoagulantes que no precisan ajuste de dosis. El INR lábil esta recogido en los criterios que marcan las administraciones sanitarias para autorizar la prescripción de estos fármacos bajo la supervisión de la inspección médica. En nuestro estudio el uso de NACO es bajo y no permite extraer conclusiones definitivas acerca de los factores que determinan su prescripción. Sin embargo, dado que en varias ocasiones no fueron prescritos como primera droga, es posible suponer que una circunstancia sobrevenida tras la decisión de anticoagular al paciente con AVK como el INR lábil ha influenciado el cambio de tratamiento de AVK a NACO.¹³⁹

En nuestra población las cifras TTR, tal y como se sugiere en la literatura médica, son ampliamente variables entre diferentes ámbitos, pudiendo estar la práctica real muy alejada de las cifras de los estudios y registros. En estas circunstancias óptimas de estudios y registros se obtienen porcentajes de pacientes en rango terapéutico en valores que tiene demostrada protección clínica o reducción del riesgo tromboembólico y de sangrado.¹³⁴

Como publicado Scmhmitt et al. el beneficio de los AVK desaparece por debajo del 58 % del TTR.¹³⁵ Nuestras pacientes han demostrado niveles discretos de TTR. Lo más llamativo es que estos valores son especialmente desfavorables para pacientes atendidos en el SUH con respecto a los del grupo control. Esta característica parece independiente de otras tales como edad sexo, comorbilidad o número de fármacos consumidos. Este hallazgo sugiere que en los pacientes con FA no valvular anticoagulados con AVK, la visita a Urgencias podría resultar un hallazgo centinela que podría requerir acciones específicas en otros niveles asistenciales. Se debería al menos intensificar el

control de ACO posteriormente a la visita al SUH.¹⁵³

Realizada una comparativa de pacientes que acuden a urgencias con una muestra de pacientes anticoagulados, se aprecia que los pacientes que acudieron al SUH no fueron significativamente diferentes en cuanto a perfil clínico y de riesgo comparados con los pacientes estables. Sin embargo, demostraron un control de la anticoagulación con AVK peor.

Los criterios considerados por las autoridades para prescribir NACO se centran en características relacionados con el control de la anticoagulación (hemorragia, embolismo o alteración en los valores analíticos del INR) propias al efecto directo de los AVK o de tipo social (falta de acceso o preferencia del paciente). Nuestra identificación del hecho de acudir al SUH como predictor independiente significativo de un mal TTR sugiere proponer este dato como un signo centinela de alerta precoz para tomar medidas que intensifiquen el seguimiento de estos pacientes o bien, recomendar la prescripción de NACO. Más aun, incluso se podría considerar éste hecho de visita al SUH un marcador que combinado con los otros indicadores clínicos podría ayudar en la toma de decisiones.

Los AVK son fármacos de larga trayectoria terapéutica de los que existe abundante conocimiento de las particularidades de su interacción biológica con proteínas plasmáticas, otros fármacos, alimentos o variabilidad genética relacionada con inductores enzimáticos.¹⁵ Dentro de estos complejos mecanismos de acción existen múltiples lugares de riesgo para que el efecto simultáneo de otros fármacos junto con los AVK cause una interacción farmacológica significativa.¹⁶⁵ Nuestros pacientes muestran un elevado consumo de fármacos

tanto agudos como crónicos. Curiosamente no hay diferencias entre los atendidos en el SUH y el grupo control. La escala SAMeTT₂R₂ hace una mención somera a la interacción farmacológica como un potencial determinante del TTR.¹⁵³ En nuestro trabajo hemos considerado un objetivo mucho más amplio considerando todos los fármacos que son consumidos por un paciente independientemente de que sean fármacos de perfil cardiovascular o no. De hecho, consideramos que los fármacos de especialidades alejadas de la Cardiología pueden incrementar el riesgo de prescripción sin tener en cuenta la capacidad de interacción de cada fármaco con el acenocumarol. Decidimos por un lado, intentar realizar una historia farmacológica exhaustiva viendo que el número de fármacos no mostró una relación con un peor TTR. Los aspectos cuantitativos del consumo de fármacos por tanto, no se relacionaron con el TTR.

Especulando sobre el papel de las interacciones farmacológicas sobre el TTR, hallamos que el número de fármacos consumidos no guardaba relación con el valor del TTR. Sin embargo, aspectos cualitativos basados en la computación de semejanza molecular ofrecen resultados prometedores para predecir un adecuado control de la anticoagulación con AVK.

La información de las interacciones farmacológicas solo atendiendo a las publicaciones de eventos clínicos puede ser amplia e inabordable. La base de datos DrugBank (<http://www.drugbank.ca/>) ofrece, entre otras funcionalidades, un registro específico de interacciones que tienen la particularidad de estar avaladas por un experto o publicaciones biomédicas.^{158, 159} Esta operativa tiene como inconveniente el ser necesariamente retrospectiva, es decir, solo

se advertirán las interacciones cuando ya se han producido. En nuestro estudio hemos valorado, sin embargo, aspectos de los fármacos que no requieren ninguna intervención subjetiva y que están presentes tanto en las moléculas de fármacos ya comercializados como perderían aplicarse en fármacos en desarrollo o de nueva aparición. La semejanza química computacional entre dos o más moléculas-fármacos es un parámetro recogido en la web PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> es un claro ejemplo de servicio on line para la minería de datos de gran volumen, como podría ser un escaneado de la computación de semejanza química entre largas listas de números. En nuestro trabajo hemos considerado 197 fármacos que habían sido consumidos por algún paciente en algún momento, si bien no se puede considerar una lista exhaustiva, probablemente se muy representativa de la mayoría de fármacos consumidos por los pacientes con FA. Dado que no había diferencias cuantitativas en los fármacos administrados al objeto de tener una cuantidad de datos suficiente para la minería de los mismos en Pubchem se sumaron el grupo control con el grupo SHU. El tamaño de nuestra muestra es claramente muy limitado para un estudio de minería de datos que permita tipificar con precisión los aspectos cualitativos que predicen la interacción de letrea del acenocumarol sobre el TTR. Un trabajo de Santiago Vilar et al. explora la correlación entre la interacciones calculadas por métodos computacionales y las bases de datos como drugBank donde las entradas son anotadas por expertos lo cual hacen que sena más fiables pero menos extensas. El método computacional semejante al de Santiago Vilar que nosotros empleamos tiene la ventaja de ser aplicable a cualquier molécula o fármaco no solo de los presentes en nuestra lista si no en cualquier otra y asumir que los

parámetros que nosotros consideramos predictores de mal control de TTR serán extrapolables a otras moléculas que no se han registrado en muestra o aquellas que no hayan sido desarrollados. Nosostros hemos encontrado como mejor predictor de sospecha interacción farmacológica con efectos sobre el TTR la semejanza máxima entre acenocumarol y cualquiera de los otros fármacos que toma el paciente. Este resultado ha sido superior a cómputos globales de todas las interacciones de la lista de fármacos de cada paciente. Esto es relevante porque permite identificar a un único fármaco, con una similitud chemoinformática elevada, que podría alterar el control del TTR. La similitud chemoinformática tiene valores extremos de 0 a 100 siendo este último indicativa de la identidad molecular. El valor óptimo que en nuestra muestra se correlación con la mejor discriminación es un valor de similitud chemoinformática de 61 que es un valor que presume que muchas moléculas que superen este valor con un máximo teórico de 100 pueden ser identificadas como potenciales inductores de alteraciones de la anticoagulación. La presencia de un solo fármaco con esta característica en la prescripción del paciente puede predecir un mal control del TTR. Como limitación más destacable de este trabajo es el alto peso específico a la historia clínica del paciente que no está contrastada con una revisión médica cuidadosa que idealmente sería realizada en un estudio prospectivo. Las guías empleadas para definir la correcta prescripción de fármacos son de 2012 y 2014 siendo el tiempo medio de diagnóstico de FA en nuestros pacientes de 7 años. Este trabajo nos permite identificar si las guías son conocidas o ignoradas por parte de los especialistas en el momento en el que se llevo a cabo la prescripción, por lo que no podemos estar seguros si los fallos son de la especialidad de diagnóstico o de

seguimiento. Por otro lado, se advierte que hay factores sociales, de acceso al control del INR, que influyen en la calidad de la anticoagulación pero nuestro trabajo no tiene una metodología exhaustiva para identificar y cuantificar estos factores fuera de las escalas CHA₂DS₂-Vasc o HAS-BLED. Otra limitación es la disparidad en los tiempos de observación del TTR y el número de determinaciones que en un trabajo prospectivo con un tiempo de observación homogéneo podría mejorar.

8

Conclusiones

1. La prescripción del tratamiento anticoagulante para pacientes con FANV que acuden al SUH no se rige de forma general por lo consignado en las recomendaciones de las guías de actuación de las sociedades científicas internacionales basadas en la determinación del riesgo embólico y del riesgo hemorrágico
2. La escala de riesgo embólico CHA_2DS_2 -Vasc es una herramienta clínica de aplicación irregular a la hora de prescribir la profilaxis tromboembólica. La ponderación de los FRCV mayores (ictus y edad por encima de 75 años) es tenida menos en cuenta, en comparación con otras variables de la escala u otros factores no recogidos en la misma como la obesidad.
3. La relación entre las escalas de riesgo embólico y hemorrágico es evidente, dado que comparten variables. El riesgo hemorrágico, es tenido

en cuenta a la hora de no prescribir la tromboprofilaxis especialmente en pacientes con riesgo embólico bajo.

4. El TTR de los pacientes con FA que consultan en el SUH se ve afectado negativamente respecto al de pacientes estables, sin haber identificado otras variables de riesgo diferentes a la visita a Urgencias.
5. La visita al SUH de un paciente anticoagulado con AVK puede considerarse un evento de riesgo en relación a alteración del control del INR medido por el TTR de estos pacientes. Este hecho por si mismo, debería alertar de la necesidad de un seguimiento posterior a estos pacientes, por el riesgo de conlleva de apartarse del rango terapéutico del INR.
6. Las interacciones medicamentosas pueden explicar un mal control del INR siendo los aspectos cualitativos, de semejanza química entre fármacos y acenocumarol, y no los cuantitativos los que desempeñen un papel predictor del TTR.

9

Anexos

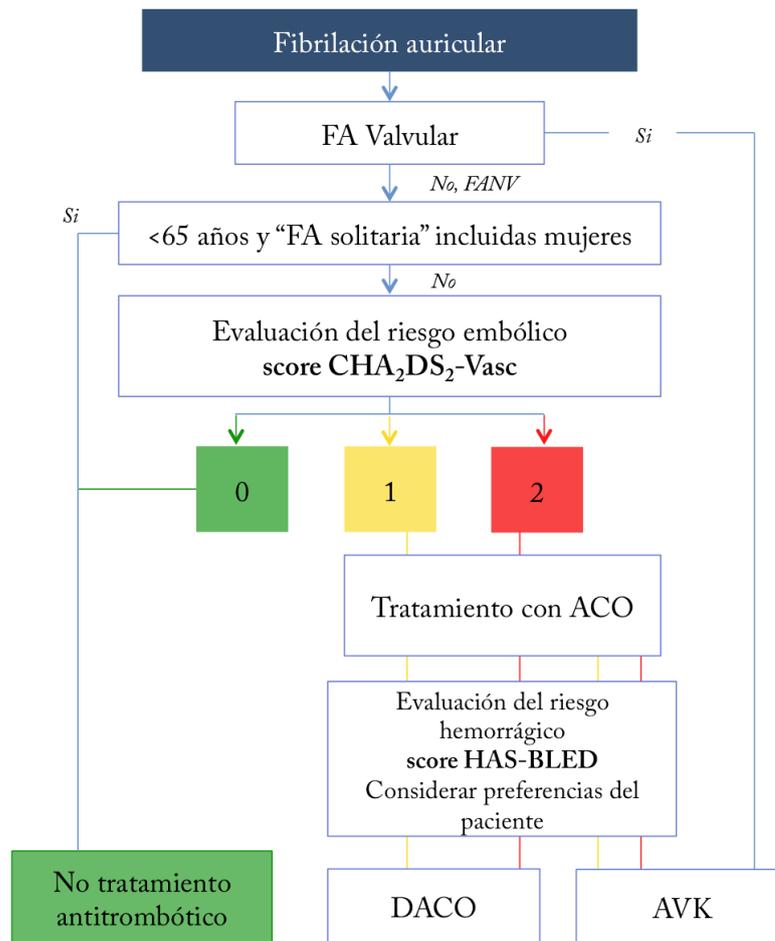


Figura 9.1: Algoritmo de profilaxis tromboembólica. ESC 2012.

Bibliografía

- [1] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):257–354.
- [2] Kodani E, Atarashi H. Prevalence of atrial fibrillation in Asia and the world. *Journal of Arrhythmia*. 2012;28(6):330–337.
- [3] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847.
- [4] Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949–953.
- [5] Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155(5):469–473.
- [6] Bilato C, Corti MC, Baggio G, Rampazzo D, Cutolo A, Iliceto S, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *Am J Cardiol*. 2009;104(8):1092–1097.
- [7] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825–1833.

- [8] Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363–1373.
- [9] Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019–1026.
- [10] Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(7):860–865.
- [11] Aggarwal S, Gupta V. Abstract 15749: Burden of Atrial Fibrillation on the Hospitals in USA: Analysis of Nationwide Emergency Department Sample Data. *Circulation*. 2014;130(Suppl 2):A15749.
- [12] McMichael J, Harvey W, Laennec RT, de Senac JB. History of atrial fibrillation 1628-1819 Harvey - de Senac - Laënnec. *Br Heart J*. 1982;48(3):193–197.
- [13] Lewis T. Report CXIX. Auricular Fibrillation: A Common Clinical Condition. *Br Med J*. 1909;2(2552):1528.
- [14] Einthoven W. Le telecardiogramme. *Arch Int Physiol*. 1906;4(Suppl 2):132–164.
- [15] Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(5):509–511.
- [16] Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Calvo-Rojas G, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernandez C, et al. Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. *Curr Drug Discov Technol*. 2012;9(2):83–104.
- [17] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep;98(10):946–952.
- [18] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–2375.
- [19] Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted

- County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119–125.
- [20] Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042–1046.
- [21] Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746–2751.
- [22] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–988.
- [23] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Borowsky LH, Henault LE, Chang Y, et al. Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation Decision in nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2000;102(1):11–13.
- [24] Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2003;14(6):666–672.
- [25] Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986–1996. *Eur Heart J*. 2001;22(8):693–701.
- [26] Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*. 2003;108(6):711–716.
- [27] Camm AJ, Pinto FJ, Hankey GJ, Andreotti F, Hobbs FD, John Camm A, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and atrial fibrillation guidelines in practice: barriers to and strategies for optimal implementation. *Europace*. 2015;17(7):1007–1017.
- [28] Gomez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(4):259–269.
- [29] Laguna P, Martín A, Del Arco C, Millán I, Gargantilla P. Differences among clinical classification schemes for predicting stroke in atrial fi-

- brillation: implications for therapy in daily practice. *Acad Emerg Med.* 2005;12(9):828–834.
- [30] Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jonsson B, Fidan D, Maggioni AP, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace.* 2008;10(4):403–411.
- [31] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369–2429.
- [32] January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014;130(23):2071–2104.
- [33] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12(10):1360–1420.
- [34] Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation.* 2007;115(24):3050–3056.
- [35] Kirchhof P, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kuck KH, Meinertz T, et al. [Outcome parameters for AF trials—executive summary of an AFNET-EHRA consensus conference]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2007;18(4):259–268.
- [36] Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2010;31(8):967–975.
- [37] Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336(4):251–257.
- [38] Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hoyt RH, et al. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in pa-

- tients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol.* 2012 Nov;110(9):1309–1314.
- [39] Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366(2):120–129.
- [40] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719–2747.
- [41] Munger TM, Wu LQ, Shen WK. Atrial fibrillation. *J Biomed Res.* 2014;28(1):1–17.
- [42] Wolff L. Familial Auricular Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 1943;229(10):396–398.
- [43] Magnani JW, Rienstra M, Lin H, Sinner MF, Lubitz SA, McManus DD, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation.* 2011;124(18):1982–1993.
- [44] Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(9):1636–1644.
- [45] Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1878–1886.
- [46] Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jais P, Vaidyanathan R, Hsu LF, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 2005;112(6):789–797.
- [47] Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(22):2263–2270.
- [48] Gronroos NN, Alonso A. Diet and Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation Journal.* 2010;74(10):2029–2038.

- [49] Allessie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1996;77(3):10A–23A.
- [50] Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(1):62–73.
- [51] Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace.* 2009;11(4):423–434.
- [52] Asirvatham SJ, Gard JJ. Wrinkles in the atrium: age, atrial fibrillation, or something else. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2233–2235.
- [53] Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost.* 2008;99(2):295–304.
- [54] Cremer A, Laine M, Papaioannou G, Yeim S, Gosse P. Increased arterial stiffness is an independent predictor of atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2015;33(10):2150–2155.
- [55] Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26(22):2422–2434.
- [56] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807–1816.
- [57] Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeiffenberger J, Morawietz H, Strugała D, et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J.* 2009;30(11):1411–1420.

- [58] Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7895.
- [59] Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*. 2014;114(8):1217–1222.
- [60] Bautista J, Bella A, Chaudhari A, Pekler G, SAbra KJ, Carbajal R, et al. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R(2)CHADS(2) to patients with advanced renal failure. *Clinical Kidney Journal*. 2015;8(2):226–231.
- [61] Mukamal KJ, Psaty BM, Rautaharju PM, Furberg CD, Kuller LH, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and risk and prognosis of atrial fibrillation among older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J*. 2007;153(2):260–266.
- [62] Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, García-Morán E, et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol*. 2006;108(3):332–337.
- [63] Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2335–2345.
- [64] Martínez-Rubio A, Pujol Iglesias E, Bonastre Thio M, GuileraMas E, Guindo Soldevila J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España. *Revista Española de Cardiología*. 2013;13(Supl.C):3–8.
- [65] Virchow R. *Gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medicin*. Medinger Sohn & Co, Frankfurt 1856 p219;.
- [66] Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet*. 1995;346(8986):1313–1314.
- [67] Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997;77(5):407–411.
- [68] Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):398–404.

- [69] Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(7):1535–1540.
- [70] Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol.* 1998;82(12):1545–1547.
- [71] Lip GY. Does paroxysmal atrial fibrillation confer a paroxysmal thromboembolic risk? *Lancet.* 1997;349(9065):1565–1566.
- [72] Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study. *Stroke.* 1983;14(5):664–667.
- [73] Lip GY. Hypercoagulability and haemodynamic abnormalities in atrial fibrillation. *Heart.* 1997;77(5):395–396.
- [74] Feng D, D'Agostino RB, Silbershatz H, Lipinska I, Massaro J, Levy D, et al. Hemostatic state and atrial fibrillation (the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol.* 2001;87(2):168–171.
- [75] Goldsmith I, Kumar P, Carter P, Blann AD, Patel RL, Lip GY. Atrial endocardial changes in mitral valve disease: a scanning electron microscopy study. *Am Heart J.* 2000;140(5):777–784.
- [76] Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY. Plasma von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation.* 2002;106(15):1962–1967.
- [77] Freestone B, Lip GY, Chong AY, Nadar S, Lee KW, Blann AD. Circulating endothelial cells in atrial fibrillation with and without acute cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2005;94(4):702–706.
- [78] autores S. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154(13):1449–1457.
- [79] Lip GY, Beevers DG. Abnormalities of rheology and coagulation in hypertension. *J Hum Hypertens.* 1994;8(9):693–702.
- [80] Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, Singh V, Patel N, Arora S, et al. Trends of Hospitalization for Atrial Fibrillation in the United States,

- 2000 Through 2010: Implications for Healthcare Planning. *Circulation*. 2014;.
- [81] Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, Truelsen T, Jensen GB. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol*. 2004;94(7):889–894.
- [82] Culebras A, Messe SR. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;83(13):1220.
- [83] Wolf PA, D’Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(3):312–318.
- [84] Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;28(10):973–977.
- [85] Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D’Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 1995;26(9):1527–1530.
- [86] Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996;27(10):1765–1769.
- [87] Cullinane M, Wainwright R, Brown A, Monaghan M, Markus HS. Asymptomatic embolization in subjects with atrial fibrillation not taking anticoagulants: a prospective study. *Stroke*. 1998;29(9):1810–1815.
- [88] Anderson DC, Kappelle LJ, Eliasziw M, Babikian VL, Pearce LA, Barnett HJ. Occurrence of hemispheric and retinal ischemia in atrial fibrillation compared with carotid stenosis. *Stroke*. 2002;33(8):1963–1967.
- [89] Atzema CL, Austin PC, Miller E, Chong AS, Yun L, Dorian P. A population-based description of atrial fibrillation in the emergency department, 2002 to 2010. *Ann Emerg Med*. 2013;62(6):570–577.
- [90] Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008;29(17):2125–2132.

- [91] Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(21):1990–1997.
- [92] Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 2007;132(4):1259–1264.
- [93] Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2006;119(5):1–19.
- [94] Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1303–9. Dorian, P Jung, W Newman, D Paquette, M Wood, K Ayers, G M Camm, J Akhtar, M Luderitz, B *J Am Coll Cardiol.* 2000 Oct;36(4):1303-9.
- [95] Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;335(7616):383.
- [96] Moran PS, Flattery MJ, Teljeur C, Ryan M, Smith SM. Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD009586.
- [97] Martín Martínez A. Formación desde urgencias para los pacientes atendidos con fibrilación auricular: un valor añadido. *Emergencias.* 2015;27:71–72.
- [98] Martín Martínez A, Fernández Lozano I, Coll-Vinent B, Tercedor Sanchez L, del Arco Galan C, Arribas Ynsaurriaga F, et al. Manejo de los Pacientes con fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios (actualización 2012). *Emergencias* 2012; 24:300-324;.
- [99] Coll-Vinent B, Martín A, Malagon F, Suero C, Sanchez J, Varona Mea. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: searching for management improvement opportunities in the emergency department: the HERMES-AF study. *Ann Emerg Med.* 2015;65(1):1–12.
- [100] Barrett TW, Vermeulen MJ, Self WH, Jenkins CA, Ferreira AJ, Atzema CL. Emergency department management of atrial fibrillation in the United States versus Ontario, Canada. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2258–2260.

- [101] Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):457S–482S.
- [102] Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1339–1348.
- [103] Bautista J, Bella A, Chaudhari A, Pekler G, Sapra KJ, Carbajal R, et al. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R2CHADS2 to patients with advanced renal failure. *Clinical Kidney Journal*. 2015;8(2):226–231.
- [104] 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):1500–1510.
- [105] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–272.
- [106] Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1172–1179.
- [107] Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:344–351.
- [108] Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41(12):2731–2738.
- [109] Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492–501.
- [110] Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a real-world population

- with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest*. 2013 Jan;143(1):179–184.
- [111] Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):861–867.
- [112] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–1100.
- [113] Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):739–749.
- [114] Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Using the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in 'low-risk' Asian patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1658–1665.
- [115] Lip GY, Skj?th F, Rasmussen LH, Nielsen PB, Larsen TB. Net Clinical Benefit for Oral Anticoagulation, Aspirin, or No Therapy in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With 1 Additional Risk Factor of the CHA2DS2-VASc Score (Beyond Sex). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):488–490.
- [116] Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation*. 1988 Jun;77(6):1213–1220.
- [117] Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001 Dec;345(25):1809–1817.
- [118] Hernandez Olmedo M, Suarez Fernandez C. [Progress of anticoagulation therapy in atrial fibrillation]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Aug;145(3):124–130.

- [119] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–867.
- [120] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):160S–198S.
- [121] Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Moia M, et al. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. *J Thromb Haemost.* 2012 Oct;10(10):1979–1987.
- [122] Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke.* 1999;30(6):1223–1229.
- [123] Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet.* 1989;1(8631):175–179.
- [124] authors listed N. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet.* 1993;342(8882):1255–1262.
- [125] Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9526):1903–1912.
- [126] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360(20):2066–2078.
- [127] Billett HH, Scorziello BA, Giannattasio ER, Cohen HW. Low molecular weight heparin bridging for atrial fibrillation: is VTE thromboprophylaxis the major benefit? *J Thromb Thrombolysis.* 2010;30(4):479–485.

- [128] Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V2/18122012 [actualizado 19 Dic 2012; citado 25 Sep 2015]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/va/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios_anticoagulantes-orales_UT_V2_18122012.pdf;
- [129] authors listed N. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 1996;348(9028):633–638.
- [130] Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):349–355.
- [131] Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335(8):540–546.
- [132] Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;106(6):997–1011.
- [133] Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236–239.
- [134] Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029–2037.
- [135] Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;15(3):213–216.

- [136] White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):239–245.
- [137] Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* 2009;124(1):37–41.
- [138] Cotte FE, Benhaddi H, Duprat-Lomon I, Doble A, Marchant N, Leticierce A, et al. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clin Ther.* 2014 Sep;36(9):1160–1168.
- [139] Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, et al. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use—learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(2):150–159.
- [140] Anguita Sanchez M, Bertomeu Martinez V, Cequier Fillat A. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la Vitamina K en España: Prevalencia de Mal Control y Factores Asociados. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(9):761–768.
- [141] van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest.* 2006;129(5):1155–1166.
- [142] Sarawate C, Sikirica MV, Willey VJ, Bullano MF, Hauch O. Monitoring anticoagulation in atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21(2):191–198.
- [143] Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet.* 2012;379(9816):648–661.
- [144] Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009;151(5):297–305.
- [145] Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation

- Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9586):493–503.
- [146] Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68(2):116–121.
- [147] Kimmel SE, French B, Anderson JL, Gage BF, Johnson JA, Rosenberg YD, et al. Rationale and design of the Clarification of Optimal Anti-coagulation through Genetics trial. *Am Heart J*. 2013;166(3):435–441.
- [148] Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest*. 2013;144(5):1555–1563.
- [149] Penning-van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BH. Drug interactions as a cause of overanticoagulation on phenprocoumon or acenocoumarol predominantly concern antibacterial drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Jun;69(6):451–457.
- [150] Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*. 2008;358(10):999–1008.
- [151] Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BFea. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2283–2293.
- [152] Dahal K, Sharma SP, Fung E, Lee J, Moore JH, Unterborn JN, et al. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Genotype-Guided vs Standard Dosing of Warfarin. *Chest*. 2015;148(3):701–710.
- [153] Gallego P, Roldan V, Marin F, Galvez J, Valdes M, Vicente V, et al. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014;127(11):1083–1088.
- [154] Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT₂R₂ score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2014 Sep;146(3):719–726.
- [155] Park YK, Lee MJ, Kim JH, Kim SJ, Kim JS, Lee SY, et al. Lack of Association of Clinical Factors (SAME-TT2R2) with CYP2C9/VKORC1 Genotype and Anticoagulation Control Quality. *J Stroke*. 2015;17(2):192–198.

- [156] Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10(1):20–30.
- [157] Vega Angarita OM, González Escobar DS. Apoyo social: elemento clave en el afrontamiento de la enfermedad crónica. *Enfermería Global*. 2009;p. 0 – 0. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412009000200021&nrm=iso.
- [158] Vilar S, Uriarte E, Santana L, Tatonetti NP, Friedman C. Detection of drug-drug interactions by modeling interaction profile fingerprints. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58321.
- [159] Knox C, Law V, Jewison T, Liu P, Ly S, Frolkis A, et al. DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs. *Nucleic Acids Res*. 2011 Jan;39(Database issue):D1035–1041.
- [160] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2013. Available from: <http://www.R-project.org/>.
- [161] Gordon M, Lumley T. forestplot: Advanced Forest Plot Using 'grid' Graphics; 2015. R package version 1.1. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=forestplot>.
- [162] Sing T, Sander O, Beerenwinkel N, Lengauer T. ROCr: visualizing classifier performance in R. *Bioinformatics*. 2005;21(20):7881.
- [163] JabRef Development Team. JabRef; 2015. Available from: <http://jabref.sf.net>.
- [164] Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodriguez JC, Mena-Gonzalez A, Aleman-Sanchez JJ, Cabrera de Leon A, Baron-Esquivias G, et al. [Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria de España: estudio FIATE]. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(7):279–286.
- [165] Proupín Vázquez N, Aparicio Ruiz M, Garea Sarandeses P, Buceta S, X Arceo Túniz A, López Rodríguez L. Polimedicación en pacientes adultos con dolencias crónicas en un centro de salud. *Cuad Aten Primaria*. 2008;15:275–279.