

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN LA FIBRILACIÓN
AURICULAR: ANÁLISIS DE CINCO AÑOS DE
SEGUIMIENTO AMBULATORIO EN UN ÁREA CENTRO
DE MADRID**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Francisco Javier Candel González

Bajo la dirección del doctor

Indalecio Candel Monserrate

Madrid, 2001

ISBN: 84-669-2058-7

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN LA
FIBRILACIÓN AURICULAR. ANÁLISIS DE CINCO
AÑOS DE SEGUIMIENTO AMBULATORIO EN UN
ÁREA CENTRO DE MADRID.**

Francisco Javier Candel González

MADRID, 2000

**PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN LA FIBRILACIÓN
AURICULAR. ANÁLISIS DE CINCO AÑOS DE SEGUIMIENTO
AMBULATORIO EN UN ÁREA CENTRO DE MADRID.**

**Memoria de Tesis remitida por D. FRANCISCO JAVIER CANDEL GONZÁLEZ
para optar al Grado de Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid.**

**Director: Dr. INDALECIO CANDEL MONSERRATE
PROF. TITULAR DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICAS
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

MADRID, NOVIEMBRE DE 2000

D. INDALECIO CANDEL MONSERRATE, PROFESOR TITULAR DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, y Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna II del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid.

EN CALIDAD DE DIRECTOR DE ESTA MEMORIA,

CERTIFICA:

Que los trabajos de investigación contenidos en la presente Memoria, cuyo título es “PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR. ANÁLISIS DE CINCO AÑOS DE SEGUIMIENTO AMBULATORIO EN UN ÁREA CENTRO DE MADRID”, han sido realizados bajo mi dirección y supervisión por D. FRANCISCO JAVIER CANDEL GONZÁLEZ.

Que esta Memoria reúne los requisitos necesarios de originalidad y rigor metodológico, siendo apta para su presentación ante el Tribunal Calificador.

Y para que conste y obre los efectos oportunos, firma el presente certificado en Madrid, a veintiuno de Noviembre de dosmil.

Fdo.: Prof. I. Candel Monserrate.

A mis padres, hermanos y Mayra.

*A mi tío Enrique, afecto de fibrilación auricular,
auténtica inspiración de este estudio.*

AGRADECIMIENTOS

A mi padre, el Profesor Candel Monserrate, por saber enseñar, por despertar en mí el interés por entender al hombre enfermo y por su colaboración en la dirección de esta Tesis.

A la Dra. Matesanz, Mayra, compañera fiel, por su actitud siempre cordial y analítica, por saber escuchar y dar consejo. Sin su esfuerzo este trabajo no habría visto la luz.

A los Dres. Martín, Galgo, Cabrera, Nevado y Pujol del Centro de Salud de Espronceda, por su permanente estímulo formativo como médico residente.

A las Dras. Bescós, Mora, Polo y Cortés por su inestimable colaboración en el reclutamiento de los pacientes

Al Dr. Francisco Cogolludo, compañero y amigo, por el asesoramiento en el análisis estadístico de los datos del estudio.

A todo el personal administrativo del Centro de Salud de Espronceda, por la colaboración mostrada en todo momento.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	10
1. CONSIDERACIONES GENERALES DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	13
1.1. Concepto y Clasificación.....	14
1.2. Epidemiología	17
1.3. Etiopatogenia.....	21
1.4. Fisiopatología: Efectos indeseables	27
1.5. Riesgo embólico	28
1.6. Costes socioeconómicos	39
2. PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR: ESTUDIOS CONTROLADOS	40
2.1. Prevención Primaria	40
2.2. Prevención Secundaria	47
2.3. Análisis comparativo de la eficacia preventiva	48
2.4. Riesgo hemorrágico.....	53
2.5. ¿Por qué no anticoagulamos óptimamente a nuestras fibrilaciones auriculares?	55
2.6. Recomendaciones de tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular no valvular	58
3. PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR VALVULAR	59
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	60
HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	61
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	62
MATERIAL Y MÉTODOS	63
1. MATERIAL	64
2. MÉTODO	65
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	74
4. SOPORTE INFORMÁTICO	76
RESULTADOS	77
1. PREVALENCIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	78
2. DESCRIPTIVOS GENERALES	79
3. FACTORES DE RIESGO EMBÓLICO	81
4. PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN PREVENCIÓN PRIMARIA	82
5. EPISODIOS TROMBOEMBÓLICOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA	86
6. PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA	89
7. EPISODIOS TROMBOEMBÓLICOS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA	89

8. ANÁLISIS COMPARATIVO DE RIESGO Y EFECTIVIDAD ENTRE LAS DISTINTAS PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICAS	90
8.1. Prevención primaria: ETEs en FANV.....	90
8.2. Prevención primaria: ETEs en FAV	95
8.3. Prevención secundaria: ETEs en FANV	99
8.4. Prevención secundaria: ETEs en FAV	100
8.5. Análisis comparativo del tiempo sin ETE en cada grupo	101
9. EPISODIOS DE SANGRADO	102
10. MORTALIDAD	104
10.1. Fibrilación auricular no valvular	105
10.2. Fibrilación auricular valvular	107
10.3. Análisis de la supervivencia en cada grupo	109
11. VALORACIÓN DEL GRADO DE INDICACIÓN DE LA ACO EN PACIENTES CON FA EN NUESTRO MEDIO.....	110
DISCUSIÓN	111
SÍNTESIS Y CONCLUSIONES	124
BIBLIOGRAFÍA	128

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN.

La fibrilación auricular es un estado patológico del miocardio auricular susceptible de inducir diversos efectos adversos. Entre éstos queremos destacar aquí su capacidad trombogénica y subsiguiente riesgo embólico, particularmente cerebral, pero también de otros territorios del organismo. Esta enfermedad tromboembólica depara alta morbimortalidad y elevados costes socioeconómicos. Respecto a la morbimortalidad, diversos estudios, algunos de los cuales serán analizados posteriormente¹⁻⁶, confirman la elevada incidencia de ictus y otros eventos tromboembólicos en pacientes portadores de fibrilación auricular de variada etiología. En relación a las repercusiones socioeconómicas (incluyendo gastos por ingresos hospitalarios prolongados, tratamientos farmacológicos y rehabilitadores, absentismo laboral, impacto familiar) también son numerosos los estudios publicados al respecto, especialmente norteamericanos⁷⁻¹¹.

Por todo ello, desde que se tomó conciencia de la gravedad del problema sociosanitario que comportaba la enfermedad tromboembólica, se han prodigado numerosos estudios sobre profilaxis de la misma, tanto en ensayos clínicos controlados como no controlados¹²⁻²², que demostraron tanto elevada eficacia en la reducción del riesgo embólico, como seguridad en cuanto a efectos secundarios indeseables, estableciéndose consensos y elaborándose guías de actuación terapéutica^{11,23}, a pesar de lo cual numerosos estudios posteriores parecen confirmar escasa e inadecuada profilaxis tromboembólica, especialmente referida a la anticoagulación²⁴⁻²⁶.

En lo concerniente a España, son muy escasos los trabajos publicados sobre profilaxis tromboembólica que hemos podido consultar²⁶⁻³⁰, todos ellos referidos más a intención terapéutica que a seguimiento. Es por esto que hayamos querido aportar nuestra experiencia, desde un Centro de Atención Primaria de referencia del Hospital Universitario San Carlos de Madrid, sobre la prevalencia de fibrilación auricular valvular y no valvular por edad y sexo; factores de riesgo para su aparición; frecuencia de presentación y tipos de eventos tromboembólicos; grado de utilización, efectividad, seguridad y tipos de profilaxis tromboembólica, así como factores que condicionaron su infrautilización. El análisis de todas estas variables, en un periodo de seguimiento de 5 años, constituyeron el objeto de nuestro estudio.

CONSIDERACIONES GENERALES

1. CONSIDERACIONES GENERALES

1.1. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN.

La fibrilación auricular (FA) es un ritmo auricular rápido (entre 400-700 /min) desordenado y desincronizado, sin capacidad para organizar contracciones auriculares efectivas. Se inicia generalmente con uno o varios extrasístoles auriculares precoces que inciden en el periodo vulnerable auricular, dando lugar a una reexcitación sucesiva de las fibras auriculares (microrreentrada), con la formación de múltiples frentes de activación que despolarizan zonas más o menos amplias de las aurículas, y que se corresponde con las ondas "f" del ECG. Gran parte de estas ondas "f" quedan asincrónicamente bloqueadas en la unión aurículoventricular originando un trazado electrocardiográfico irregular³¹. Es la arritmia persistente más frecuente en el adulto.

Clínicamente se puede clasificar en³¹:

1. Esporádica: autolimitada y aislada, generalmente de causa extracardíaca (alcohol, vagotomía, hipertiroidismo) en pacientes sin cardiopatía. Representa el 10% de los pacientes con FA.
2. Paroxística: en la que se producen episodios recurrentes de FA (a veces varios diarios) con o sin cardiopatía estructural de base, que pueden presentarse durante muchos años. Las FA paroxísticas pueden subdividirse en vagales y simpáticas. En las primeras, la crisis comienza coincidiendo con un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y aparece en general durante la

noche, tras un periodo de reposo o durante la digestión. En un 75% de los casos la fibrilación alterna con el flutter auricular. En las de origen simpático la crisis coincide con aceleraciones de la frecuencia cardíaca, aparece más de día y durante el ejercicio físico o emoción, pero no con el reposo. Alterna más con la taquicardia auricular. La FA paroxística representa el 25% de todas las FA. Según una serie de Gotfredsen³² un tercio de las FA paroxísticas no valvulares y dos tercios de las valvulares se cronifican con el tiempo.

3. Crónica: es el grupo más numeroso de FA (65%) y está integrado por pacientes valvulares y ateroscleróticos, en su mayoría ancianos, aunque puede presentarse sin cardiopatía estructural aparente.

Patogénicamente podemos establecer una clasificación práctica en valvulares y no valvulares. La FA valvular (FAV) tiene su origen en una valvulopatía que secundariamente provoca cambios estructurales y/o hemodinámicos en la aurícula (estos cambios morfológicos son responsables de las anormalidades electrofisiológicas capaces de desencadenar o perpetuar la arritmia^{33,34}). Es el caso de las valvulopatías mitrales o aórticas de origen reumático. La FA no valvular (FANV) se caracteriza por la ausencia de sustrato patológico valvular y a menudo se relaciona con otros agentes causales (cardiopatía isquémica, HTA, etc.). El objeto de establecer esta clasificación radica en la diferencia del riesgo tromboembólico entre ambos subtipos de FA, que está entorno a 5 veces la población sin arritmia en el caso de la FANV y de 17 veces en el de la FAV^{1,2}.

Por último podemos hacer una clasificación etiológica que queda expuesta en la tabla 1.

Tabla 1. Etiología de la Fibrilación Auricular (Modificado de Podrid, PJ³³)

-
1. Sobrecarga de presión ó volumen atrial (*valvulopatía mitral, aórtica, tricuspídea, disfunción ventricular izquierda, embolismo pulmonar, trombos o tumores intracardíacos, miocardiopatía dilatada, hipertrófica ó restrictiva*).
 2. Isquemia atrial (*cardiopatía isquémica, IAM*).
 3. Enfermedad inflamatoria ó infiltrativa atrial (*pericarditis, amiloidosis, miocarditis*).
 4. Involución atrial fisiológica senil.
 5. Intoxicaciones (*alcohol, CO*).
 6. Incremento de la actividad simpática (*hipertiroidismo, feocromocitoma, ansiedad, alcohol, cafeína, drogas*).
 7. Incremento de la actividad parasimpática.
 8. Enfermedad neoplásica primaria ó metastásica atrial ó adyacente a la pared atrial.
 9. Postoperatorias (*cirugía cardiopulmonar, hiperhidratación, pericarditis, trauma, hipoxia, neumonías, etc*).
 10. Cardiopatías congénitas (*particularmente la CIA*).
 11. Neurogénicas (*hemorragia subaracnoidea, parenquimatosa, etc*).
 12. Yatrogénicas (*endoscopias, anestesias, drogas*).
 13. Genéticas (*mutación cr. 10*).
 14. Idiopáticas.
-

1.2. EPIDEMIOLOGIA DE LA FIBRILACION AURICULAR.

1.2.1. Prevalencia

Según datos tomados de los cuatro estudios con mayor población (Cardiovascular Health Study [CHS]⁴, Framingham Heart Study [FHS]³, Western Australia Study⁵ y Rochester MN Study³⁵) la prevalencia global de la FA se encuentra entorno al 1.5-6.2%⁶. Por grupos etarios es aproximadamente del 0.2-0.3% en 25-35 años, 3-4% en 55-60 años y 5-9% en mayores de 65 años, llegando al 10% en la década de los 80^{6,33,36,37}. Por sexos está en torno al 2.8% en mujeres y 5.9% en varones entre 65-69 años y de 6.7% en mujeres y 8.0% en varones de 80 ó más años (datos del CHS⁴). Aunque la probabilidad de padecer una FA es 1.5 veces mayor en hombres que en mujeres, la mayor supervivencia de éstas hace que cuenten con la mayor cantidad de casos de FA (53%)⁶.

La mayoría de la población de que disponemos pertenece a la raza blanca. En el CHS el 5% de la cohorte era afroamericana y en ésta existía una clara tendencia a la baja con respecto a la raza blanca (RR 0.47, con un intervalo de confianza de 0.22-1.01)³⁸. También existen diferencias raciales entre los factores de riesgo que desencadenan la FA. En un estudio hospitalario inglés, el factor de riesgo más importante para la FA para las poblaciones negra y afrocaribeña era la HTA, mientras que en los pacientes de origen asiático era la cardiopatía isquémica³⁹. La cardiopatía reumática sigue siendo la causa más frecuente de FA en Etiopía⁴⁰.

Las prevalencias por países^{3-6,41-53}, según los estudios evacuados a la comunidad médica internacional se recogen en la tabla 2.

Los estudios en poblaciones de Europa y EEUU muestran una prevalencia similar de FA. Sin embargo, en los estudios realizados en blancos y otros grupos étnicos mostraron que la prevalencia de FA en los primeros era del 2.4% mientras que la cifra se reducía al 0.6% en sudasiáticos del mismo área^{49,50}.

La prevalencia de FA aumenta con la edad, así entre los 50-59 años oscila entre 0.5%-0.9% y en la década de los noventa entre 6.7% y 13.2%^{3,44}. Además, globalmente también está aumentando; el National Hospital Discharge Survey demostró un incremento del diagnóstico de FA entre 1982 y 1993 de 30.6 por 10.000 a 59.5 por 10.000⁵⁴.

1.2.2. Incidencia

Datos obtenidos del Manitoba Follow Up Study (MFUS)⁵⁵, con un seguimiento de 44 años (1948-1992) arrojan una incidencia aproximada de 0.5 nuevos casos por cada 1000 habitantes/año en menores de 50 años, 2.3 por 1000 habitantes/año en la década de los 60 años, 9.7 por 1000 habitantes/año en mayores de 70 y 16.9 por 1000 habitantes/año en mayores de 85.

1.2.3. Mortalidad

La mortalidad global por FA varía desde un RR de 1.31 en el MFUS⁵⁵ a un RR de 2.6 en el Whitehall Study⁵⁶. En el FHS² hay un RR de 1.7 para varones y 1.8 para mujeres de mortalidad global y de 2.0 para varones y 2.7 para mujeres de mortalidad cardiovascular.

Tabla 2. Prevalencia de la Fibrilación Auricular por países.

ESTUDIO	PAIS	EDAD	PREVALENCIA
Wolf et al (FHS) ³	USA	/50	50-59 0.5% 60-69 1.8% 70-79 4.8% 80-89 8.8%
Furgberg et al (CHS) ⁴	USA	/65	Global 6.2% V y 4.8% M 65-69 5.9% V y 2.8% M 70-90 5.8% V y 5.9% M > 80 8.0% V y 6.7% M
Philips et al ³⁵	Rochester MN (USA)	/35	Global 2.8% 25-34 0.0% 45-54 0.5% V y 0.5% M 55-64 1.0% V y 1.5% M 65-74 6.0% V y 3.0% M > 75 16.1% V y 12.2% M
Boysen et al ⁴¹	Copenhagen (Denmark)	/35	Global 0.6%
Onundarson et al ⁴²	Reyjavik (Iceland)	32-64	Global 0.41% V y 0.15% M
Gehring et al ⁴³	West Germany	25-64	Global 0.22% V y 0.34% M
Ott et al ⁴⁴	Rotterdam (Netherlands)	55-106	Global 3.3% V y 2.7% M 55 0.9% V y 0.3% M 65 3% V y 1.8% M 75 7.6% V y 5.2% M /85 13.2% V y 10.6% M
Langenberg et al ⁴⁵	Netherlands	/60	Global 5.1% 60-69 3.3% V y 2.3% M 70-79 7.0% V y 6.3% M /80 12.1% V y 8.7% M
Sudlow et al ⁴⁶	Northumberland (UK)	/65	> 65 4.7% /75 10% V y 5.6% M
Wheeldon et al ⁴⁷	Sheffield (UK)	/65	Global 5.4% 65-69 2.3% 70-74 4.1% 75-79 5.8% 80-84 6.4% /85 8.1%
Hill et al ⁴⁸	Staffordshire (UK)	>65	Global 3.7% 65-69 3.4% 70-74 2.7% 75-79 3.4% 80-84 5.4% /85 5.9%
Lip et al ⁴⁹	Birmingham (UK)	>50	Global 2.4%
Lip et al ⁵⁰	Birmingham (UK) Indoasiaticos	>50	Global 0.6%
Nakayama et al ⁵¹	Shibata (Japan)	/40	Global 1.3%
Lak et al ⁵²	Hong-Kong (China)	60-94	Global 1.3%
Kaushal et al ⁵³	Himalaya (India)	>15	Global 0.1%
Lake et al ⁵	Busselton, W (Australia)	> 60	Global 1.5% 60-64 1.1% V y 2.3% M 65-69 3.3% V y 2.7% M 70-74 8.6% V y 5.5% M /75 15% V y 11.6% M

1.3. ETIOPATOGENIA: FACTORES RELACIONADOS.

1.3.1. Edad⁵⁷

Existe una involución normal del miocardiocito atrial con la edad. Comienza hacia la tercera década de la vida en la que se produce una progresiva proliferación de fibras elásticas y colágenas y una metamorfosis grasa del miocardio auricular (que tiene más tejido conectivo que el miocardio ventricular). Entre la tercera y sexta décadas de la vida se produce una vacuolización y atrofia endocárdica que es sustituida por fibras elásticas y colágeno. Entre la sexta y octava décadas de la vida hay una elastificación del tejido graso incrementando las fibras colágenas, hay una pérdida gradual de fibras nodales y un incremento de la fibrosis en el nodo sinoauricular. Además se produce fibrosis ventricular focal, aun en ausencia de cardiopatía isquémica y esto contribuye a disminuir la compliance ventricular y como consecuencia a la dilatación auricular. Por último son frecuentes los depósitos amiloides en áreas intersticiales del miocardio atrial bien en el mismo nodo sinoauricular, en las arterias o arteriolas nodales o en otras zonas. Todos estos cambios morfológicos e histológicos pueden predisponer a retrasos y alteraciones en la conducción que constituyen el prerrequisito electrofisiológico de la FA.

1.3.2. Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

La FA se produce en el 10-50% de los pacientes con ICC y aumenta la frecuencia con la gravedad y evolución de la misma⁵⁸⁻⁶⁰. Los pacientes con ICC tienen

una probabilidad entre 4 y 5 veces superior de desarrollar FA (Odds Ratio (OR)* 4.5 para hombres y 5.9 para mujeres) en comparación con los controles de edad y sexo equivalentes (datos del FHS)³⁷. En el MFUS⁵⁵ el Riesgo Relativo (RR)* es de 3.37. Por otro lado, la irregularidad de la frecuencia ventricular en la FA puede deteriorar aún más la función ventricular, precipitando o empeorando la ICC^{33,55,61}.

**Riesgo Relativo (RR).- Variable predictora que determina el riesgo que es capaz de provocar en un evento el factor de exposición en relación a los no expuestos, es característica de los estudios de cohorte. RR=Tasa en expuestos / Tasa en no expuestos. En el caso que nos ocupa significa que la probabilidad de padecer FA en el MFUS es 3.37 veces mayor en los sujetos con ICC. El Riesgo Relativo Indirecto (Odds Ratio; OR) es una medida de asociación que aproxima en los estudios transversales y de casos y controles a lo que representa el RR en los de cohorte. En el ejemplo de arriba significa que según los datos del FHS la probabilidad de padecer una FA es 4 ó 5 veces superior en los pacientes con ICC.*

1.3.3. Valvulopatías y miocardiopatías.

La enfermedad valvular constituye un importante factor de riesgo para la FA, pero al igual que las miocardiopatías y la pericarditis constrictiva, son menos frecuentes^{4,37,55,57}. El riesgo varía de unos estudios a otros, y así, mientras en el FHS³⁷ la enfermedad valvular tiene un OR de 1.8 para varones y de 3.4 para mujeres, en el MFUS⁵⁵ el RR global está en 3.15. Dentro de la enfermedad valvular mitral, un 40% se debe a estenosis y un 75% a insuficiencia^{34,57}. En un estudio retrospectivo de 101 casos de estenosis mitral entre 1945-1949, Graham et al⁶² comprobaron que la FA estaba presente antes de la muerte en un 52% de pacientes con estenosis mitral leve moderada y en un 62% de pacientes con estenosis mitral severa. La valvulopatía mitral provoca cambios microscópicos en la aurícula como fibrosis, hipertrofia y anomalías en la actividad contractil⁶³.

Las miocardiopatías tienen un RR del 4.07 según datos del MFUS⁵⁵. En la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, la alteración histopatológica fundamental es la hipertrofia de los miocardiocitos ventriculares. En esta afección, la aurícula juega un importante papel, ya que, debido al fallo en la relajación ventricular, tiene que contribuir al llenado diastólico hasta con un 30% (habitualmente esta contribución se cifra en torno al 5-10%). Como consecuencia aparecen secundariamente fenómenos de hipertrofia y dilatación en la aurícula izquierda. Una crisis de FA en estos pacientes puede deparar una situación de emergencia médica, con elevado riesgo de ICC con edema de pulmón.

En la miocardiopatía dilatada la sobrecarga es de volumen más que de presión, se pierde espesor ventricular y se producen cambios fibrosos, depósitos amiloides, etc. (en función de la etiología). La consecuencia también es una dilatación y disfunción de las aurículas⁵⁷ y potencialmente una FA. Otra situación en la que se produce dilatación auricular por aumento de volumen y/o presión es la enfermedad pulmonar⁵⁷ (ej. embolismos).

Todos estos cambios hemodinámicos (aumento de la presión y/o volumen, dilatación auricular) e histopatológicos (hipertrofia, fibrosis, depósitos amiloides, etc.) alterarían de alguna manera las condiciones electrofisiológicas auriculares normales precipitando la arritmia.

1.3.4. HTA, Diabetes y obesidad.

Los pacientes con historia de HTA tienen un riesgo 1.4 veces superior de padecer FA en varones y 1.5 veces en mujeres^{4,37,55}. El riesgo atribuible porcentual* de la HTA en la FA está, según el estudio de Framingham, en un 14%³⁷. La obesidad (RR 1.28)⁵⁵ y la diabetes (OR 1.4 para hombres y 1.6 para mujeres)³⁷ son factores de riesgo independientes para FA.

**Riesgo Atribuible Porcentual (RAP).- Expresa en qué porcentaje se beneficiaría la población eliminando el factor de riesgo. En nuestro caso indica que podríamos disminuir en un 14% los casos de FA si erradicásemos la HTA.*

1.3.5. Cardiopatía isquémica.

El infarto agudo de miocardio (IAM) es un indiscutible factor de riesgo para FA porque frecuentemente se asocia con una oclusión proximal en el origen de la arteria para el nodo sinoauricular⁵⁷. En el examen postmortem hay característicos focos de infarto en la unión del nodo sinoauricular y la aurícula derecha. En el estudio Framingham, el IAM ocurrió previamente al diagnóstico de FA en 26% de hombres y 13% de mujeres³⁷ y sólo se asocia estadísticamente en el desarrollo de FA en el varón (OR 1.4). En el MFUS el RR es de 3.62⁵⁵. La trombolisis en el contexto del tratamiento precoz del IAM ha demostrado disminuir la incidencia de FA⁶⁴.

Por contrapunto al IAM, el papel de la cardiopatía isquémica crónica en la FA suscita controversia. El Coronary Artery Surgery Study (CASS)⁶⁵ encontró sólo un

0.6% de FA en más de 18.000 pacientes sometidos a angiografía. En el estudio Framingham⁶⁶ los factores que más frecuentemente predisponen a FA en la cardiopatía isquémica son la edad, la regurgitación mitral y la ICC. Ocasionalmente, una regurgitación mitral secundaria a daño isquémico en el músculo papilar puede contribuir a la arritmia, y esto, o un infarto auricular, pueden ser las únicas anomalías estructurales de autopsia que claramente se relacionen con la FA en la cardiopatía isquémica crónica⁵⁷.

La FA es una común y costosa complicación de la cirugía, que aparece en torno a un 4% en la no cardíaca⁶⁷ y en un 33% en la cirugía de by-pass coronario⁶⁸. Aparece entre el 2º y el 5º día, suele ser paroxística y autolimitada, alarga las estancias medias y acarrea enormes costes⁶⁷⁻⁶⁹.

1.3.6. Hipertiroidismo.

Del 10 al 30% de los hipertiroides presentan FA³¹. En el estudio Framingham, el hipertiroidismo subclínico aumentaba el riesgo de FA (OR 3.7)³⁶. En el MFUS⁵⁵ también está asociado con incremento del riesgo, pero fue muy infrecuente en la serie. El hipertiroidismo subclínico es particularmente importante en el anciano³³ por los bajos niveles de TSH. Un estudio⁷⁰ demostró que el riesgo de padecer FA aumentaba de manera inversamente proporcional a la concentración de ésta. Con una TSH/0.5 mU/L estaba en torno al 12%, con TSH entre 0.4 y 0.1 estaba sobre el 16% y con TSH[0.1mU/L era casi del 30%.

1.3.7. Alcohol.

La fibrilación auricular está asociada con el alcohol tanto en el contexto de cortos periodos de ingesta intensa en pacientes sin cardiopatía ("Síndrome del corazón de vacaciones") como en el de formar parte del contexto clínico de la miocardiopatía alcohólica (dilatada)^{71,72} por la ingesta crónica de dicho tóxico. El alcohol disminuye la duración del potencial de acción, pudiendo retrasar la conducción auricular y en la miocardiopatía dilatada alcohólica se asocia a una disminución del periodo refractario en la aurícula derecha. Por último, puede precipitar también una FA al vaciar los depósitos miocárdicos de catecolaminas (noradrenalina)⁷². El consumo de alcohol está asociado a un mayor riesgo de padecer FA^{6,71,72}, aunque en algunos estudios, como en el CHS, no está considerado. En el MFUS⁵⁵ y al igual que el hipertiroidismo, está considerado un factor de riesgo para FA, pero infrecuente en la serie estudiada.

1.3.8. Genéticas.

La fibrilación auricular familiar es excepcional, pero la existencia de una familia española con 10 miembros que presentan FA⁷³ ofrece evidencia de la posible agregación familiar de la arritmia. Una mutación genética en el cromosoma 10_q con herencia autosómica dominante parece ser en este caso la responsable de la enfermedad.

1.4. FISIOPATOLOGIA: EFECTOS INDESEABLES DE LA FA³¹

Los principales efectos indeseables son:

1. Aumento e irregularidad de la frecuencia ventricular, capaz de originar dolor anginoso, signos de bajo gasto cardíaco o instauración de una insuficiencia cardíaca por los mecanismos antes reseñados.
2. Ausencia de contracción auricular, que puede ser importante en pacientes con afectación de la contractilidad ventricular (ej. miocardiopatías).
3. Presencia de embolias, sobre todo sistémicas. Sobre las circunstancias del riesgo embólico incidiremos a continuación.

1.5. RIESGO EMBÓLICO EN LA FIBRILACION AURICULAR.

La FA es un importante factor de riesgo independiente para ictus por el riesgo embólico. La presentación del citado riesgo embólico es en la actualidad uno de los mayores objetivos terapéuticos de la enfermedad.

Dado que los procesos cardiovasculares que predisponen a la FA también predisponen al accidente cerebrovascular agudo (ACVA) isquémico, se sostenía en el pasado que la elevada incidencia del ACVA en pacientes con FA era más debida a estos procesos asociados que a la propia arritmia⁷⁴. Análisis multivariantes han demostrado que, a pesar de éstos, la FA sigue siendo un factor de riesgo independiente de ACVA y muerte.

Se estima que entre el 15-20% de los ictus ocurren en el contexto de la FA; este porcentaje puede subir incluso al 30.7% en personas de 80-90 años⁷⁵. Cualquiera que sea el riesgo de ictus ajustado por edad y sexo se duplica si existe cardiopatía isquémica, se triplica en la HTA, se cuadruplica en presencia de ICC y se quintuplica si aparece FA³⁶. De acuerdo con los datos del FHS, el riesgo embólico se multiplica por 5 con respecto a la población normal no arrítmica en la FANV y casi por 18 en la FAV^{1,2}. Los ingresos por ictus en el contexto de FA son más graves, más frecuentes, más recurrentes, alargan más las estancias medias y son más caros^{30,36}.

Con respecto al tipo de presentación existen estudios que demuestran un mayor riesgo embólico en la FA crónica que en la paroxística^{12,18,76}; otros, por el contrario,

demuestran que el riesgo es similar^{14-16,77} e incluso hay un estudio que demuestra un mayor riesgo embólico en la FA paroxística en el anciano²⁰.

Los episodios tromboembólicos (ETES) suelen ocurrir prontamente tras la conversión de ritmo sinusal a FA (en el primer año)^{1,37} ó inmediatamente tras la cardioversión, aunque el FHS ha demostrado ETES 10 años después de la instauración de la FA. Pudiera contribuir al desarrollo del evento embólico la nueva situación cardiodinámica que se crea, bien en la instauración de la arritmia, o bien en la conversión a ritmo sinusal. Algo parecido sucedería en los pacientes con disfunción ventricular (miocardiopatías, ICC, aneurismas, etc).

La mayor fuente de émbolos sistémicos (85%) es el corazón³³, y dentro de éste la mayoría se producen en la aurícula y sus orejuelas. Los trombos auriculares son en general pequeños y se encuentran entre las trabéculas de las orejuelas. Los trombos pequeños son responsables de hasta un 15% de pacientes sin focalidad neurológica pero con infartos silentes en el TAC (datos del estudio Stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation (SPINAF^{78,79})), de hecho, los infartos silentes ó no detectados son más frecuentes en pacientes con FA que con ritmo sinusal. Por tanto, la verdadera frecuencia de ACVA en la FA puede estar infravalorada. En un estudio de Rotterdam⁴⁵ la demencia es 2 veces más frecuente en pacientes con FA, incluso después de haber ajustado con otros factores de riesgo para demencia en el análisis multivariante. Los grandes émbolos son los responsables de los extensos ACVA en una arteria cerebral mayor.

Aunque la causa más común de focalidad neurológica en la FA es el embolismo cerebral, también pueden acontecer por el bajo flujo cerebral resultante de la arritmia,

sobre todo en el anciano³³. De alguna manera también podría colaborar a esto las altas concentraciones de Péptido Atrial Natriurético (PAN) existentes en los pacientes con FA y que se normalizan al pasar a ritmo sinusal⁸⁰. Estos altos niveles de hormona y el consiguiente aumento de la diuresis podrían incrementar la hemoconcentración, y facilitar el riesgo embólico³³.

Hinton et al⁸¹ estudiaron 333 autopsias de pacientes que habían tenido FA en vida. El embolismo estaba presente en un 41% en pacientes con valvulopatía mitral, en el 35% en ausencia de la misma y en un 7% en ritmo sinusal. Se detectaron trombos auriculares en un 20%. Se evidenció infarto embólico en el 53% de pacientes totales y en el 90% de aquellos que presentaron focalidad. En un 26% de los pacientes la muerte fue atribuible a embolismo.

En unas series clínicas de 100 pacientes con ACVA y FA admitidos en el Massachusetts General Hospital^{82,83}, el problema cardíaco subyacente era una cardiopatía coronaria en 83 pacientes y 17 tenían valvulopatía reumática. La arritmia era persistente en dos tercios de los pacientes y paroxística en un tercio. De los 109 episodios de embolia cerebral en estos 100 pacientes, 92 afectaban a la circulación carotídea y 17 al territorio vertebrobasilar. El 71 % de los ACV fueron fatales o invalidantes (fin de la vida activa e independiente de los pacientes).

Es tarea difícil determinar en un ACVA la etiología embólica entre otros mecanismos productores de isquemia a pesar de intentar un diagnóstico exhaustivo. En un estudio de 154 infartos circulatorios¹³ se encontró que 40 pacientes tenían

aterosclerosis carotídea ipsilateral ó un infarto lacunar, que podrían haber representado la base para un ACV. En el 76% restante el mecanismo posible del ACVA fue una FA.

La circulación cerebral parece ser la diana principal de los émbolos sistémicos; el 91% de las embolias clínicamente evidentes en los principales estudios controlados^{12,16,17} afectan al cerebro.

Entre los pacientes con FA el desarrollo de ictus depende de la existencia de otros factores de riesgo. La presencia ó no de estos factores determina que el paciente se encuentre en situación de alto ó bajo riesgo de ictus y las implicaciones terapéuticas en la profilaxis variarán. La combinación de datos de los 5 estudios prospectivos más importantes sobre profilaxis tromboembólica en FA^{12,14-17,19,84,85} que son: el *Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study from Copenhagen, Denmark* (AFASAK I y II), el *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation* (SPAF I, II y III), el *Boston Area Anticoagulation Trial in Atrial Fibrillation* (BAATAF), el *Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation* (CAFA) y el *Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation* (SPINAF), proporciona información suficiente sobre los principales factores de riesgo de ictus en FA que son la edad, la historia de ACVA previo (transitorio ó permanente), la HTA y la diabetes mellitus. La historia clínica reciente de insuficiencia cardíaca congestiva (en los últimos 3 meses), identificada en el estudio SPAF⁸⁶ y los hallazgos ecocardiográficos de disfunción ventricular y aumento del tamaño auricular^{87,88} también pudieran considerarse factores de riesgo, aunque existe controversia sobre este último⁸⁹. En el estudio SPAF III se observó además que las mujeres mayores de 75 años sin ningún otro factor de riesgo presentaban un riesgo embólico anual de 5.7% (1.8%-17.7%)⁹⁰. Han surgido publicaciones sobre la asociación

del ACVA en la FA con tirotoxicosis, pero no describen claramente el riesgo embólico^{91,92}.

Existen otros hallazgos ecocardiográficos como la calcificación del anillo mitral, las imágenes de ecodensidad espontáneas en la aurícula izquierda (spontaneous echo contrast ó smoke) (fig. 1), la disminución de la velocidad de flujo en las aurículas y las orejuelas, la disminución de la contractilidad atrial y la reducción de la fracción de eyección^{33,87} que no están claramente aceptadas como factor de riesgo independiente para ictus en FA, aunque son orientativas de riesgo. El empleo de ecocardiografía transtorácica en la identificación de factores de riesgo suscita controversia y así, aunque existen seguidores en su uso que piensan que más de un tercio de los pacientes con FA sin los factores de riesgo antes descritos estarían al menos en moderado riesgo tromboembólico según factores ecocardiográficos, con las correspondientes implicaciones terapéuticas profilácticas⁸⁷, también existen detractores que piensan que la ecocardiografía no aporta ningún dato extraordinario en la identificación del riesgo embólico con respecto a los clínicos⁹³.

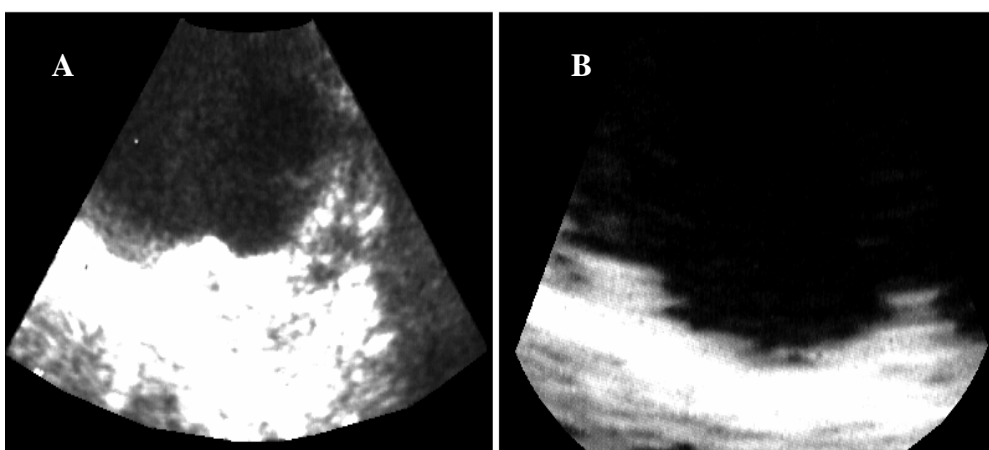


Fig 1.- Spontaneous echocontrast o smoke, se objetiva en la fotografía A una imagen más ecogénica en el torrente sanguíneo que en la figura B en la que no existe este "humo". Cortesía del Dr JL Zamorano. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico de San Carlos.

El papel de la ecocardiografía transesofágica también es controvertido y, aunque tiene más definición que la transtorácica para la identificación de las imágenes ecogénicas auriculares, trombos auriculares (fig. 2) o placas aórticas, su uso está limitado a unos pocos centros para cardioversión precoz y es una técnica invasiva y costosa^{36,94}. La ateromatosis del arco aórtico pudiera ser un factor de riesgo independiente ecocardiográfico para ictus⁹⁵⁻⁹⁷. Los investigadores del estudio SPAF III publicaron un trabajo⁹⁸ con 309 pacientes a los que sometieron a ecocardiografía transesofágica; en estos evidenciaron que un ateroma complicado (móvil, pediculado, ulcerado ó mayor de 4 mm de grosor) se asocia a un riesgo anual de ictus de 15.8% (RR=4.2, p=0.008). Los hallazgos de este estudio servirían para identificar subgrupos de alto riesgo.

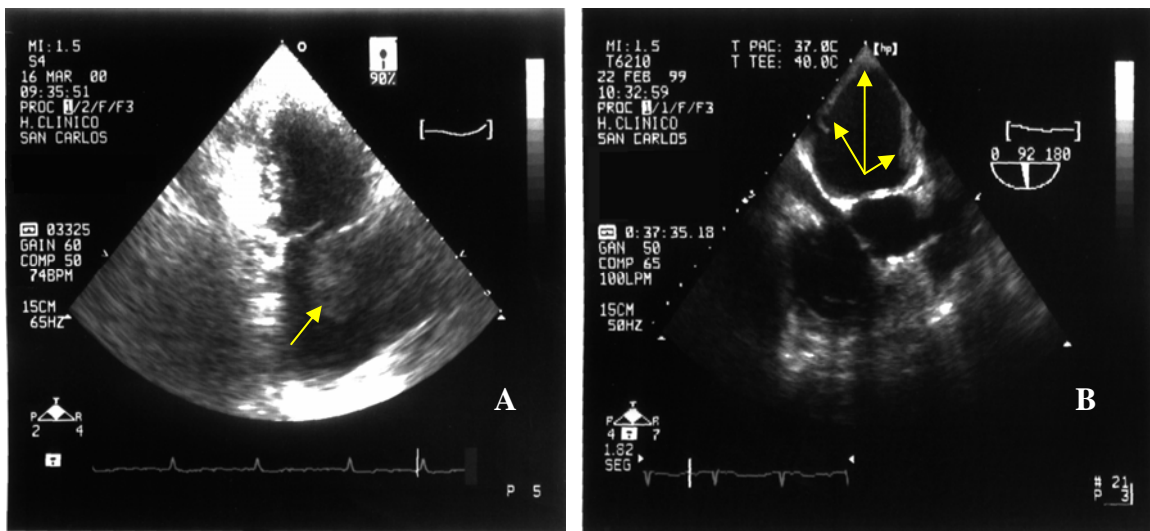


Fig. 2.- En ambas figuras se objetivan trombos intraauriculares, redondo y móvil en la figura A y fijo en la pared auricular izquierda en la figura B. Cortesía del Dr JL Zamorano. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.

Con respecto a la ultrasonografía como medida diagnóstica del riesgo embólico en la FA, es preciso hablar de los HITS (High Intensity Transient Signals).

Recientemente⁹⁵ se ha descubierto que los pacientes con FA pueden generar señales transitorias de alta intensidad (HITS) detectables por doppler transcraneal. Estos HITS (fig. 3) representan diminutas partículas, presumiblemente microembolias de un tamaño que oscila entre los 200-400 μ m que son demasiado pequeñas para crear un déficit neurológico focal. La prevalencia de detección por doppler de los HITS en sujetos con FA está en torno al 20-30%, Se conoce poco sobre su valor predictivo, pero potencialmente podrían representar un método para ajustar la indicación de anticoagulación y la respuesta al tratamiento.

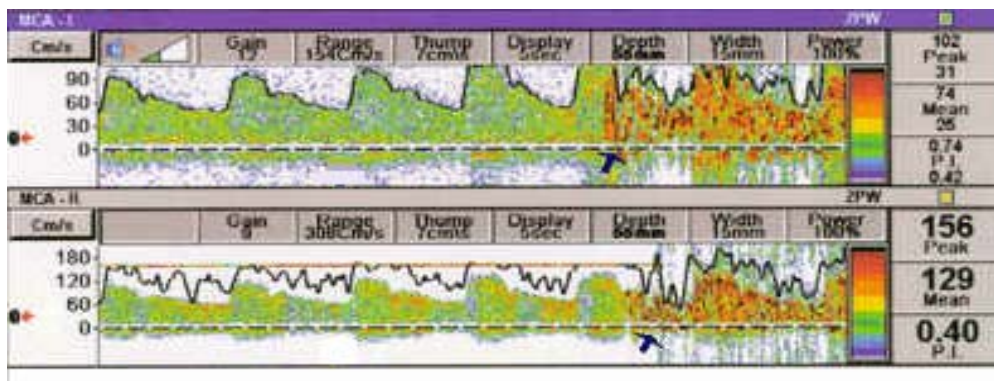


Fig 3.- Ecodoppler transcraneal. HITS (high intensity transient signals). Patrón de émbolos en cortina. Tras la inyección de contraste (suero salino agitado) aparecen incontables señales embólicas (flechas) tanto en reposo (imagen superior) como en valsalva (imagen inferior). Cortesía del Dr. Egido. Servicio de Neurología. Hospital Clínico de San Carlos.

Por último cabe comentar la relación entre las alteraciones hemostáticas y el riesgo de ETE en la FA. Varios estudios han comunicado que las anomalías en la coagulación, activación plaquetaria, actividad fibrinolítica ó función endotelial favorecen la trombosis y particularmente el ACVA en pacientes con FA⁹⁹⁻¹⁰². Estas alteraciones hemostáticas podrían ser secundarias a trombosis en la aurícula ó podrían estar inducidas por la alteración del ritmo reinante. La resolución de algunas

perturbaciones hemostáticas (fibrinógeno, D-dímeros) con la reversión a ritmo sinusal sugieren que la propia FA provoca cambios en la hemostasia^{99,103}. No se ha demostrado asociación entre la mutación del factor V de Leyden y el riesgo embólico en pacientes con FA¹⁰⁴. La terapia estrogénica sustitutiva es un factor de riesgo independiente para ACVA tan sólo en el estudio SPAF, por cuanto contribuye a estimular a los factores hemostáticos protrombóticos⁹⁹.

Volviendo a los factores de riesgo clínicos reconocidos (edad, H^a previa de ACVA, HTA y diabetes) se pueden establecer tres *Categorías de Riesgo* de ictus¹⁰⁵ que se exponen a continuación:

1. Riesgo Bajo.- Formado por pacientes con FA menores de 65 años sin historia de HTA, ACVA o diabetes. El riesgo embólico anual de estos pacientes está en torno al 1%.
2. Riesgo Moderado.- Integrado por pacientes entre 65 y 75 años sin ACVA previo pero con historia de HTA o diabetes; también pertenecerían a este grupo los pacientes mayores de 75 años sin historia de HTA o diabetes. El riesgo anual de presentar un evento embólico de estos pacientes está en torno al 4%.
3. Riesgo Alto.- Este grupo estaría formado por pacientes mayores de 75 años con HTA ó diabetes y por pacientes con historia previa de haber padecido un ACVA ó un accidente isquémico transitorio (TIA), independientemente de la edad. El riesgo embólico anual de estos pacientes está alrededor del 12%.

La cuantificación del riesgo según los estudios SPAF^{86,87} y otros¹⁸ se expone en las tablas 3 a 7 en función de cada factor de riesgo y del número de factores de riesgo, aunque se estima que el riesgo embólico global de los pacientes con FA se encuentra en torno al 4.5% anual^{97,106}. Aunque parecen estar claros los grados de severidad en el riesgo embólico, existen aún diferencias en función de los diferentes esquemas; así, un varón de 75 años sin HTA, diabetes o ACVA previo según algunos esquemas¹⁰⁷ se encontraría en bajo riesgo y según otros en alto riesgo^{18,108}. Esto da idea de la complejidad, no sólo de identificar los factores de riesgo, sino de cuantificar en qué medida lo aumentan con objeto de poder personalizar la profilaxis tromboembólica.

Tabla 3.- Análisis multivariante de los predictores clínicos y ecocardiográficos de ictus en FA^{18,86,87,89}.

Variable	RR	Interv. Confianza	P	Riesgo Anual de Ictus (%)
Edad (por década)	1.2 ⁸⁶ 1.4 ¹⁸	(0.9-1.6) ⁸⁹	>0.2 ⁸⁶	
Historia de HTA (>150/90)	2.2 ⁸⁶ 1.9 ⁸⁷	(1.1-4.3) ⁸⁶ (1.0-3.9) ⁸⁷	0.02 ⁸⁶ 0.07 ⁸⁷	5.6 ¹⁸
Diabetes	1.7 ¹⁸			8.6 ¹⁸
ACVA previo	2.1 ⁸⁶ 1.9 ⁸⁷ 2.5 ¹⁸	(1.0-4.2) ⁸⁶ (0.9-4.2) ⁸⁷	0.04 ⁸⁶	11.7 ¹⁸
ICC reciente (< 3 meses)	2.6 ⁸⁶ 2.0 ⁸⁷	(1.2-5.4) ⁸⁶ (0.8-4.7) ⁸⁷		
Disf. Ventricular	2.0 ⁸⁷ 2.89 ⁸⁹	(1.0-4.0) ⁸⁷ (1.67-5.0) ⁸⁹	0.05 ⁸⁷ 0.001 ⁸⁹	
Aurícula>25 mm	1.6 ⁸⁷	(1.0-2.5) ⁸⁷	0.04 ⁸⁷	

RR.- Riesgo Relativo

Tabla 4.- Análisis univariante de parámetros clínicos como predictores de ictus en FA⁸⁶.

Variable	n	Nº de Eventos	% Riesgo anual	RR Univ.	I.C. (95%)	RR ajustado edad	I.C. (95%)
Mujer	170	16	7.5	1.2	(0.7-2.3)	1.2	(0.6-2.1)
HTA _S	167	18	8.1	1.5	(0.8-2.7)	1.3	(0.7-2.4)
HTA _D	85	10	9.3	1.6	(0.8-3.2)	1.5	(0.7-3.0)
IAM previo	44	6	9.1	1.5	(0.6-3.6)	1.4	(0.6-3.4)
Hª de Angina	59	7	7.8	1.3	(0.6-2.9)	1.2	(0.5-2.7)
Diabetes	105	14	10.9	2.1	(1.1-3.9)	2.1	(1.1-3.9)
Tabaquismo	90	7	5.7	0.9	(0.4-2.0)	1.0	(0.4-2.2)
Alcohol(>3 veces/sem)	110	8	5.7	0.9	(0.4-2.0)	0.9	(0.4-2.0)
Diuréticos	213	24	9.0	1.8	(1.0-3.3)	1.7	(1.0-3.1)
Tensión >160	78	12	12.2	2.2	(1.1-4.2)	2.0	(1.0-3.9)
Marcapasos	31	3	8.7	1.4	(0.4-4.5)	1.2	(0.4-4.0)
HVI en ECG	55	8	10.3	1.8	(0.8-3.8)	1.7	(0.8-3.6)
FA<3 meses	76	7	8.6	1.3	(0.6-3.0)	1.4	(0.6-3.2)

n.- Población estudiada, RR.- Riesgo relativo, IC.- Intervalo de confianza.

Tabla 5.- Estratificación del riesgo de ictus en la FA utilizando parámetros clínicos y ecocardiográficos⁸⁷.

Predictor	n	% de Cohorte	% Riesgo anual	I.C. (95%)
Clínicos*				
0 Factores de riesgo	241	42	2.5	(1.3-5.0)
1 Factor de riesgo	259	46	7.2	(4.8-10.8)
/2 Factores	68	12	17.6	(10.5-29.9)
Clínicos y Ecocardiográficos^{&}				
0 Factores de riesgo	147	26	1.0	(0.2-4.0)
1 Factor de riesgo	336	60	6.0	(4.1-8.8)
/2 Factores	78	14	18.6	(11.6-30.1)

*Los factores independientes de riesgo clínicos son la Hª de HTA, la insuficiencia cardíaca congestiva de reciente diagnóstico (< 3 meses) y el ACVA previo⁸⁶.&Los factores independientes de riesgo ecocardiográficos son la disfunción ventricular izquierda y el tamaño auricular izdo >2.5 cm/m² mediante ecocardiografía en modo M.

Tabla 6.- Riesgo anual de ictus en función de la edad y n° de factores de riesgo^{18,96}.

Edad	Factores de riesgo	% Anual e I.C sin warfarina	% Anual e I.C con warfarina
<65 años	0 factores de riesgo	1.0 (0.3-3.1)	1.0 (0.3-3.0)
	1 ó más factores	4.9 (3.0-8.1)	1.7 (0.8-3.9)
65-75 años	0 factores de riesgo	4.3 (2.7-7.1)	1.1 (0.4-2.8)
	1 ó más factores	5.7 (3.9-8.3)	1.7 (0.9-3.4)
>75 años	0 factores de riesgo	3.5 (1.6-7.7)	1.7 (0.5-5.2)
	1 ó más factores	8.1 (4.7-13.9)	1.2 (0.3-5.0)

IC.- Intervalo de confianza.

Tabla 7.- Esquemas de estratificación del riesgo en fibrilación auricular⁹⁹.

ESTUDIO Y AÑO	RIESGO ALTO	R. MODERADO	RIESGO BAJO
Atrial Fibrillation Investigators, 1994	Edad>65, H ^a de HTA, diabetes ó ACVA ó TIA previo		Edad<65 y sin criterios de alto riesgo
Laupacis et al [American College of Chest Physicians Consensus], 1998	Edad>75, ACVA ó TIA previo H ^a de HTA, disfunción ventricular izda ^{&}	Edad 65-75, diabetes, enfermedad coronaria, tirotoxicosis	Edad<65 y sin criterios de alto riesgo
Aspirin Treated Patients, SPAF III, 1995	Mujeres >75, HTA _S >160 mmHg, ACVA ó TIA previo, disfunción ventricular izda [§]	H ^a de HTA sin otros criterios de alto riesgo	sin criterios de alto riesgo
SPAF exploratory analysis, 1999	Mujeres >75, HTA _S >160 mmHg, HTA y edad >75, ACVA ó TIA previo	HTA y edad[75, diabetes sin otros criterios de alto riesgo	sin criterios de alto riesgo

[&]Disfunción ventricular moderada ó severa ó insuficiencia cardíaca congestiva reciente. [§]Severa afectación de la función ventricular izquierda incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva reciente ó fracción de eyección ecocardiográfica [25%.

1.6. COSTES SOCIOECONÓMICOS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Son poco conocidos los elevados costes que acarrea la FA. La American Heart Association estimó recientemente que la FA fué responsable de 325.000 hospitalizaciones/año en USA durante 1998⁹. Un estudio prospectivo en pacientes hospitalizados en Medicare llegó a la conclusión de que el gasto sanitario era entre 9-23% mayor en hombres y entre un 10-11% en mujeres con FA con respecto a aquellos sin FA⁹. Estos datos podrían hacer una aproximación de lo gravosa que resulta esta enfermedad, más aún si valoramos el riesgo embólico y el aumento de la prevalencia con la edad en una población cada vez más añosa. Respecto a la prevención tromboembólica varios estudios han valorado el coste-efectividad de la misma¹¹. Un estudio sueco de 1991 encontró que el uso de la warfarina en pacientes de riesgo en FA podría evitar 1.000 ACVA anuales con una reducción del gasto sanitario cifrada en 175 millones de coronas suecas⁷. Un estudio Inglés de 1998 publicó un ahorro de 400.45 libras por persona y año en pacientes mayores de 75 años sometidos a profilaxis tromboembólica con warfarina¹⁰. Por último el US Government Funded Study⁸ concluyó que el tratamiento antitrombótico adecuado podría prevenir unos 40.000 ictus anuales en USA, con una reducción de costes de 600 millones de dólares.

2. PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR: ESTUDIOS CONTROLADOS.

Desde que se tiene conocimiento del riesgo embólico en la FA se han diseñado en todo el mundo numerosos ensayos preventivos con objeto de conocer en qué circunstancias son más frecuentes (factores de riesgo embólico), qué medicamento es más efectivo (reducción del riesgo embólico) y a qué dosis es más seguro (efectos secundarios). Los más importantes estudios controlados sobre prevención tromboembólica en FA se resumen a continuación, tanto en prevención primaria como en secundaria.

2.1. Prevención Primaria.

Entre 1985 y 1988 en Copenhague (Dinamarca) se realizó el primer estudio de profilaxis tromboembólica en FA, el AFASAK¹². En él tomaron parte 1007 sujetos que fueron divididos en 3 grupos, uno de 335 a los que se asignó warfarina con un INR (Index Normalized Ratio) entre 2.8 y 4.2, otro de 336 pacientes a los que se asignó 75 mgr/día de aspirina y 336 a los que se asignó placebo. A todos se les siguió durante un periodo de 2 años en el que se registraron embolismos cerebrales (ACVA ó TIA), sistémicos (viscerales ó en miembros), sangrados y mortalidad vascular global (entendiendo por esta a la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto agudo de miocardio, etc, y por supuesto también por ACVA). En este estudio se observó que la warfarina era más eficaz que la aspirina ó el placebo en la profilaxis tromboembólica, con una incidencia anual de ictus de 2.0% (0.6-4.8%) en el grupo de la warfarina y 5.5% (2.9-9.4%) en los grupos de aspirina y placebo (Reducción del Riesgo Relativo (RRR)*

del 64%). También disminuyó la mortalidad vascular global (3 muertes en el grupo de la warfarina contra 12 en el grupo de la aspirina y 15 en el placebo) con significación estadística ($p < 0.02$). Sin embargo la warfarina presentó un alto índice de sangrados (7%) con respecto a los grupos de aspirina y placebo (2%).

Los 2 principales problemas del estudio AFASAK se derivaron de la posología. En primer lugar y con un margen tan amplio de anticoagulación (2.8-4.2) aumentó mucho el índice de sangrado. En segundo lugar, la escasa dosis de aspirina (75 mgr/día) hacía la protección en este grupo similar al placebo. No obstante, fue el primer estudio que demostró la superioridad de la anticoagulación en la profilaxis tromboembólica.

**Reducción del Riesgo Relativo (RRR).- Representa el porcentaje en que se beneficia la población con el tratamiento. $RRR = (\text{Riesgo en placebo} - \text{Riesgo en warfarina}) / (\text{Riesgo en placebo}) \times 100\%$.*

En 1990 se publicaron los resultados del estudio BAATAF¹⁴, que comparaba la eficacia de bajas dosis de warfarina (INR 1.2-1.5) contra placebo en una población de 420 pacientes de la zona metropolitana de Boston (212 con warfarina y 208 con placebo). El seguimiento fue de 2.2 años y tan sólo se registraron ACVA, sangrados y muertes vasculares. El grupo placebo tenía la posibilidad de poder tomar antiagregación con aspirina si lo deseaban. Tan sólo hubieron dos ACVA en el grupo tratado con warfarina (incidencia 0.41 % anual) por 13 ACVA en el grupo placebo (incidencia 2.98% anual). El resultado fue una RRR de ictus del 86% (51-96), con un RR de 0.14 (0.04-0.49) y una $p = 0.0022$. Respecto a la mortalidad hubo también un descenso en la incidencia de 5.97% anual en el grupo placebo a 2.25% anual en el grupo con warfarina (RR=0.38 (0.17-0.82), $p = 0.005$). Hubieron dos sangrados mayores en el grupo de la

warfarina (uno de ellos falleció) y 1 en el grupo placebo. También se presentaron hemorragias menores (38 en el grupo con warfarina contra 21 en el grupo placebo).

El estudio BAATAF consiguió disminuir el índice de ictus, disminuir la mortalidad y, con respecto al AFASAK, disminuir el índice de sangrados mayores. Otros resultados del estudio fueron la ausencia de diferencia entre la FA crónica ó paroxística en cuanto a riesgo embólico y la clara relación del riesgo con la edad ($p=0.006$), los antecedentes de angina ($p=0.02$) y con la calcificación del anillo mitral ($p=0.003$).

Un año más tarde se comunicaron los resultados del estudio SPAF¹⁵ con 1330 pacientes y un seguimiento de 1.3 años. En el estudio SPAF se subdividieron a los pacientes en 2 grupos. El primero de ellos (pacientes que podían tomar warfarina) se randomizó en 3 subgrupos: 210 pacientes recibieron warfarina (INR 2-4.5), 206 aspirina (325 mgr/día) y 211 placebo. El segundo grupo (pacientes que no podían tomar warfarina) se randomizó en 2 subgrupos: 346 recibieron aspirina (325 mgr/día) y 357 placebo. Se registraron también los Episodios Tromboembólicos (ETE), los sangrados y las muertes. Con respecto a los ETE, hubo una incidencia anual de 2.3% en el grupo tratado con warfarina contra 7.4% anual en el grupo placebo (RRR a favor de warfarina del 67% (27-85); $p=0.01$). A la hora de comparar aspirina contra placebo la incidencia anual de ETE fue del 3.6% anual en el grupo de aspirina contra 6.3% anual en el grupo placebo (RRR a favor de aspirina del 42% (9-63); $p=0.02$). El riesgo de sangrado fue de 1.2% anual en pacientes con warfarina. La mortalidad global fue de 2.2% anual en el grupo anticoagulado, 5.3% anual en el grupo antiagregado y 6.5% en el grupo placebo.

Lo más llamativo del estudio SPAF I es la RRR tan desproporcionadamente alta (42%) en el grupo tratado con aspirina, cifra que no se ha podido repetir en otros estudios similares. Otro dato interesante es el escaso porcentaje de sangrado en el grupo de warfarina (1.2% anual) comparado con el estudio AFASAK (7%). Esto pudiera estar en relación con la menor intensidad de anticoagulación (INR 2.0-4.5) y con la selección de los pacientes antes de la randomización ya que se excluyeron del tratamiento con warfarina a los mayores de 75 años.

También en 1991 se comunicaron los resultados del CAFA¹⁶ que comparaba warfarina con INR entre 2 y 3 (187 pacientes) contra placebo (191 pacientes) por un periodo de 1.3 años. Los objetivos fueron ETEs y sangrados. El porcentaje anual de padecer un ETE fue de 3.5% en el grupo tratado con warfarina y de 5.2% en el control, con una RRR a favor de la warfarina del 37% (-63.5-75.5); $p=0.17$. Con respecto a los sangrados, el porcentaje anual fue de 2.5% en el grupo tratado con warfarina contra 0.5% en el placebo. Los sangrados menores ocurrieron con unos porcentajes del 16% y el 9% respectivamente.

El estudio CAFA tuvo que detenerse precozmente a la luz de los resultados de los estudios previos (AFASAK, SPAF, BAATAF) ya que no parecía ético seguir privando a los placebos de tratamiento anticoagulante dada su reducción del riesgo embólico. La ausencia de significación estadística en los resultados podría justificarse por la escasez de la muestra al tener que suspender el estudio precozmente.

En 1992 se concluyó el estudio SPINAF¹⁷ del Veterans Affairs Medical Center en el que nuevamente se volvía a comparar warfarina a dosis bajas (INR 1.5-2.7) contra

placebo. Se reclutaron 525 pacientes y se distribuyeron 260 con warfarina y 265 con placebo. El seguimiento fue de 1.8 años y los objetivos fueron ETEs, sangrados y muertes. Con respecto a la selección de las variables la particularidad de este artículo consiste en que no se consideraban los tromboembolismos sistémicos (sólo a los ACVA) ni se consideraban sangrados a los hematomas subdurales ó subaracnoideos (sólo a las hemorragias intraparenquimatosas). Hubo 19 ETEs en el grupo placebo contra 4 en el grupo tratado con warfarina (4.3% y 0.9% anual, respectivamente) con una RRR a favor de la warfarina del 79% (52-90); $p=0.001$. Se obtuvo una particular eficacia en los pacientes mayores de 70 años (0.9% anual en el grupo tratado con warfarina contra 4.8% anual en el grupo placebo; $p=0.02$). Hubo 7 hemorragias mayores, una de ellas intraparenquimatosas y el resto gastrointestinales en el grupo de la warfarina (1.3% anual) mientras que sólo 4 en el grupo control (0.9% anual). Hubo un total de 15 muertes en el grupo anticoagulado contra 22 en el grupo control, lo que implica una reducción del riesgo de 0.31 ($p=0.19$).

Lo más interesante de este estudio es la mayor eficacia preventiva de la anticoagulación en el grupo de pacientes mayores de 70 años. También se pudo constatar una mayor frecuencia de ACVA en pacientes que ya habían tenido otro ACVA y el similar riesgo embólico entre las FA crónicas y paroxísticas.

El estudio más esperado en cuestión de profilaxis tromboembólica fue el SPAF II¹⁹ porque comparaba warfarina a dosis controlada (INR 2.0-4.5) con aspirina a dosis de 325 mgr/día. El estudio constaba de 1100 pacientes subdivididos en 2 grupos, uno con mayores de 75 años y otro con menores de 75. Ambos se randomizaron en el tratamiento entre warfarina y aspirina. El seguimiento fué de 3.1 años para los menores

de 75 y de 2.2 años para los mayores. Los objetivos fueron ETEs, sangrados y muertes vasculares. El porcentaje anual de ETEs en los pacientes menores de 75 años tratados con warfarina fue de 1.3% (0.8-2.2) contra 1.9% (1.3-3.0) en los tratados con aspirina, con un riesgo relativo (RR) a favor de la warfarina de 0.67 (0.34-1.3); $p=0.24$. Entre los mayores de 75 años el porcentaje anual de ETEs entre los tratados con warfarina fue de 1.2% (-1.7-4.1), más bajo que con aspirina (3.6% (3.0-7.6)) con un RR a favor de la warfarina de 0.73 (0.37-1.5); $p=0.39$. El porcentaje anual de sangrados entre los menores de 75 años fue de 0.9% entre los tratados con aspirina y 1.7% entre los anticoagulados ($p=0.17$), sin embargo sí fueron significativas las diferencias en el porcentaje de sangrados entre los mayores de 75 años (1.6% con aspirina y 4.2% con warfarina; $p=0.04$). No hubieron diferencias en la mortalidad global en ambos grupos (3.7% con aspirina 3.2% con warfarina entre los menores de 75 años y 6.1% con aspirina y 6.4% con warfarina entre los mayores de 75 años).

El estudio SPAF II demostró que era más eficaz la warfarina que la aspirina en la profilaxis tromboembólica, aunque quizá se esperaba más significación. También se observó en este estudio un incremento de sangrados entre los anticoagulados mayores de 75, con el número más alto de hemorragias intracraneales (7), más que en el AFASAK.

Hasta 1994 habían sido comunicados estudios que demostraban la superioridad de la anticoagulación frente a la antiagregación en la profilaxis tromboembólica. Lo que todavía no estaba muy definido era conseguir una intensidad de anticoagulación eficaz contra el riesgo embólico y segura frente al sangrado. En éste sentido los estudios SPAF III⁸⁴ y AFASAK II⁸⁵ fueron orientadores.

El estudio SPAF III⁸⁴ comparó warfarina a dosis bajas (INR entre 1.2 y 1.5) asociado a antiagregación (325 mgr/día) contra warfarina a dosis fijas (INR entre 2 y 3) en 1044 pacientes durante 1.1 años. El estudio tuvo que detenerse precozmente al observar las diferencias en el riesgo anual de padecer un ETE (7.9% anual (5.9-10.6) en la combinación terapéutica contra 1.9% anual (1.0-3.4) en el grupo tratado con warfarina a dosis fijas, RRR de 74% (50-87); $p < 0.0001$). El índice de ACVA incapacitante también fue menor en warfarina a dosis fijas (1.7% contra 5.6%; $p = 0.0007$). En prevención secundaria (pacientes que ya han tenido un tromboembolismo previo) el porcentaje de ETE anual fue de 11.9% para la combinación terapéutica y 3.4% para la warfarina a dosis fijas ($p = 0.002$). En los sangrados no hubieron diferencias entre ambos grupos (2.4% (1.4-4.1) en la combinación terapéutica contra 2.1% (1.2-3.7) en warfarina a dosis fija. La mortalidad global fue de 35 pacientes en el grupo anticoagulado a dosis fijas contra 42 pacientes en combinación terapéutica.

El estudio AFASAK II⁸⁵ con 677 pacientes estableció 4 subgrupos terapéuticos: warfarina a dosis bajas (1.25 mgr/día), warfarina a dosis bajas asociada a aspirina (300 mgr/día), aspirina sólo y anticoagulación controlada con INR entre 2 y 3. El seguimiento fue a 6 años en consultas de atención primaria y los resultados, aunque sin significación ($p = 0.67$) fueron orientadores en beneficio de la anticoagulación controlada (el RR de padecer un ETE fue de 5.8% en el grupo de la anticoagulación a dosis bajas, 7.2% en la combinación terapéutica, 3.6 en los tratados sólo con aspirina y 2.8% en el grupo de la warfarina con INR entre 2 y 3). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el volumen de sangrados ni en la mortalidad cardiovascular. El estudio

AFASAK II tuvo que detenerse también por motivos éticos con el 45% de la muestra, esto podría subestimar los resultados.

2.2. Prevención secundaria.

El estudio más importante de prevención secundaria publicado es el EAFT (European Atrial Fibrillation Trial)¹⁰⁹. Este ensayo se realizó en 1007 pacientes que ya habían padecido un ACVA ó TIA previamente y durante 2.3 años. La subdivisión de los pacientes fue exactamente igual a la realizada en el SPAF I, un primer grupo de pacientes con indicación para la anticoagulación, a su vez dividido en tres subgrupos, uno tratado con warfarina (INR 2.5-4), otro con aspirina (300 mgr/día) y otro con placebo. En el segundo grupo (pacientes con contraindicación para la anticoagulación) se asignó la mitad a aspirina y la mitad a placebo. En pacientes con ACVA previo, el riesgo anual de nuevo ACVA fue del 8% en los pacientes que tomaron warfarina, del 15% anual en pacientes con aspirina y del 19% anual en pacientes con placebo. La reducción del riesgo de ACVA en el grupo tratado con warfarina contra placebo fue de 0.53 (0.36-0.79), RRR del 47%; p=0.001. La reducción del riesgo de aspirina contra placebo fue de 0.83 (0.65-1.05), RRR del 17%; p=0.12. Por último la reducción del riesgo de ACV en el grupo de la warfarina contra aspirina fue de 0.60 (0.41-0.87), RRR del 40%; p=0.008. La incidencia de sangrado mayor fue baja con un porcentaje de 2.8% en el grupo con warfarina, 0.9% en el de la aspirina y 0.7% en el placebo. No hubieron sangrados intracraneales en el grupo de la warfarina, 1 en el grupo placebo y 2 en el tratado con aspirina.

2.3. ANALISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA PREVENTIVA.

En los últimos dos años han surgido algunos análisis comparativos de eficacia preventiva tromboembólica tomando como sustrato los estudios antes comentados. Exponemos a continuación el resumen de algunos de estos metaanálisis^{99,108,110} (tablas 8, 9 y 10).

2.3.1. Warfarina contra placebo.

Los resultados de los estudios AFASAK, BAATAF, SPAF, CAFA y SPINAF demuestran que el porcentaje anual de ACVA se encuentra en torno al 4.5% en pacientes con placebo y en 1.4% en pacientes tratados con warfarina. La RRR de ETEs se encuentra en torno al 68% (50-79) y el número de pacientes a los que es necesario tratar para evitar un ETE es de 32 (NNT:1=32). En prevención secundaria (EAFT) el riesgo anual de padecer un ictus descende del 12% en tratados con placebo a 4% en tratados con warfarina, la RRR de ETEs es del 66% (43-80), $p < 0.001$ y NNT:1 es de 13. No hubo incremento significativo de sangrado mayor en ninguno de estos estudios, los rangos estuvieron entre el 1.0% y el 1.2%. La mortalidad global disminuyó en torno a un 33% (9-51) en los 5 estudios.

2.3.2. Aspirina contra placebo.

Cuatro estudios compararon aspirina contra placebo (AFASAK, EAFT, ESPS 2¹¹¹ y SPAF). La RRR fue del 16% en el AFASAK, del 17% en el EAFT, del 33% en el ESPS 2 y del 42% en el SPAF I (desproporcionadamente alta y con

significación; $p=0.02$). Excluyendo los resultados del estudio SPAF I, la aspirina está asociada a una RRR de ACVA del 21% (2-38) con un riesgo anual de 6.3% en el grupo tratado con aspirina y 8.1% en el tratado con placebo ($p=0.05$, NNT:1=59). En prevención secundaria el riesgo anual es del 2.5% y el NNT:1=40.

En el estudio SPAF se observó que el efecto de la aspirina fue cualitativamente diferente para ictus incapacitantes y no incapacitantes (disminuyó el RR un 62% en no incapacitantes frente a un 17% en incapacitantes). Si consideráramos tan sólo los ictus incapacitantes en los 3 estudios más amplios con aspirina (AFASAK, SPAF, EAFT) el empleo de la aspirina se asociaría tan sólo a un RRR del 13% (-19-36).

Tabla 8.- Tipos de ensayos controlados en profilaxis tromboembólica en FANV, tratamientos, seguimientos y objetivos.

Ensayo	n	Edad	Tratamiento	Seguim	Objetivos
<i>Prevención Primaria</i>					
AFASAK I	1007	74	W (2.8-4.2) vs A (75 mgr) ó Placebo	2	ACVA, TIA, ES, S y Ex
BAATAF	420	68	W (1.2-1.5) vs Placebo	2.2	ACVA, S y Ex
SPAF I	1330	67	W (2-4.5) vs Placebo	1.3	ACVA y ES, S y Ex
SPINAF	525	68	W (1.5-2.7) vs Placebo	1.8	ACVA, S y Ex
CAFA	378	68	W (2-3) vs Placebo	1.3	ACVA ó ES, S y Ex
SPAF II	1100	64	W (2-4.5) vs A (325 mgr)	3.1	ACVA, ES, S y Ex
SPAF III	1044	72	W (2-3) vs W(1.2-1.5) + A (325 mgr)	1.1	ACVA, ES, S y Ex
AFASAK II	677	74	W (2-3) vs W (1.25 mgr) +A (300 mgr) vs A (300 mgr) vs W (1.25 mgr)	6	ACVA, ES, S y Ex
<i>Prevención Secundaria</i>					
EAFT	1007	71	W (2-3) vs A (300 mgr)	2.3	ACVA, ES, IAM, S y Ex
SIFA	916	72	W (2-3.5) vs I (100-200 mgr)	1.0	ACVA, ES, IAM, EP, S y Ex

W: Warfarina, A: Aspirina, I: Indobufem, ACV: Accidente cerebrovascular, TIA: Accidente isquémico transitorio, ES: Embolismo Sistémico, IAM: Infarto agudo de miocardio, EP: Embolismo pulmonar, S: sangrado, E: Exitus (mortalidad).

2.3.3. Warfarina contra aspirina.

Cuatro ensayos clínicos compararon la eficacia entre anticoagulación y antiagregación en la profilaxis tromboembólica: AFASAK, EAFT, SPAF II y AFASAK II. En el AFASAK y el EAFT la anticoagulación oral descendió el riesgo de ictus en un 48% y 40% respectivamente (ambas estadísticamente significativas). En el SPAF II se comunicaron por separado los resultados en menores y mayores de 75 años, consiguiendo la warfarina frente a la aspirina una RRR de ACVA del 33% en menores de 75 años y del 27% en mayores de 75 años (ambas sin significación estadística). El estudio AFASAK II fue detenido hacia la mitad tras la publicación de los resultados de SPAF III; por tanto, la muestra no era representativa. Los resultados de este estudio mostraron un mayor riesgo anual en pacientes tratados con warfarina (sumando los pacientes con tratamiento a dosis bajas como controladas) que en los tratados con aspirina (3.4% contra 2.7%), también sin significación estadística. Aunando a todos los pacientes la RRR entre warfarina y aspirina es del 36% (14-52) a favor de warfarina.

2.3.4. Warfarina (INR 2-3) contra warfarina a bajas dosis asociada a aspirina.

Dos estudios compararon la combinación de warfarina a dosis bajas asociada a aspirina contra warfarina con INR entre 2 y 3, el SPAF III y el AFASAK II. El estudio SPAF III tuvo que suspenderse a sugerencia del comité de seguridad y monitorización externas por el incremento en el índice de ETEs en la combinación terapéutica. El

riesgo anual de padecer un ETE en combinación terapéutica fue de 7.9% en comparación con un 1.9% en los tratados con warfarina a dosis fijas (INR 2-3) con una RRR del 74%, $p=0.0001$; NNT:1=17. Todos los pacientes del estudio SPAF III tenían al menos un factor de riesgo de entre los siguientes: ACVA ó TIA previos, ICC reciente, disfunción ventricular ecocardiográfica con fracción de eyección ventricular menor del 25%, HTAs mayor de 160 mmHg a la entrada en el estudio ó ser mujer mayor de 75 años. El estudio AFASAK II, con la limitación de su escasa muestra, encontró un porcentaje anual de ETEs de 3.4% en el grupo de pacientes tratados con warfarina (INR 2-3) contra un 3.2% en el grupo de pacientes en combinación terapéutica.

Tabla 9.- Eficacia antitrombótica en los principales estudios controlados.

Prevención primaria y secundaria.

Ensayo	% Eventos Anuales		RRR %	P
	Warfarina	Control		
Warfarina vs control				
BAATAF	0.4	3.0	86	0.0022
AFASAK I	2.0	5.5	64	<0.05
CAFA	3.5	5.2	37	0.37
SPINAF	0.9	4.3	79	0.001
SPAF I	2.3	7.4	67	0.01
EAFT (prev 2ª)	8.5	16.5	47	0.001
Metaanálisis	1.4	4.5	68	<0.001
Aspirina vs control	Aspirina	Control		
AFASAK I	5.2	6.2	16	>0.05
SPAF I	3.6	6.3	42	0.02
EAFT (prev 2ª)	15.5	19.0	17	0.12
Metaanálisis	6.3	8.1	21	0.05
Warfarina vs aspirina	Warfarina	Aspirina		
AFASAK I	2.7	5.2	48	<0.05
SPAF II (<75 años)	1.3	1.9	33	0.24
SPAF II (>75 años)	3.6	4.8	27	0.39
AFASAK II	3.4	2.7	-21	>0.05
EAFT (prev 2ª)	-	-	40	0.008
Warfarina (2-3) vs warfarina a bajas dosis	Warfarina (2-3)	Warfarina a bajas dosis		
AFASAK II	3.4	3.9	13	<0.05
Warfarina vs warfarina a bajas dosis y aspirina	Warfarina	Warfarina y aspirina		
SPAF III	1.9	7.9	74	<0.0001
AFASAK II	3.4	3.2	-6	>0.05
Warfarina vs indobufem	Warfarina	Indobufem		
SIFA (prev 2ª)	9.0	10.6	15	>0.05

Tabla 10.- Porcentaje de sangrados globales e intracraneales en los diferentes ensayos controlados. Prevención primaria y secundaria.

Ensayo	Edad media	Tratamiento	% Sangrado Mayor	% Hemorragia Intracraneal
Prevención Primaria				
AFASAK I	74	W (2.8-4.2)	0.8	0.4
		A (75 mgr)	0.0	0.0
BAATAF	68	W (1.2-1.5)	0.4	0.2
		Placebo	0.2	0.0
SPAF I	67	W (2-4.5)	1.5	0.9
		Placebo	1.6	0.8
SPINAF	68	W (1.5-2.7)	1.3	0.4
		Placebo	0.9	0.0
CAFA	68	W (2-3)	2.5	0.5
		Placebo	0.5	0.0
SPAF II (<75)	64	W (2-4.5)	1.7	0.6
		A (325 mgr)	0.9	0.2
SPAF II (>75)	80	W (2-4.5)	4.2	1.8
		A (325 mgr)	1.6	0.8
SPAF III	72	W (2-3)	2.1	0.5
		W (1.2-1.5) + A (325 mgr)	2.4	0.9
AFASAK II	74	W (2-3)	1.7	0.6
		W (125 mgr)	0.8	0.2
		A (300 mgr)	1.6	0.3
		W (1.25 mgr) + A (300 mgr)	0.3	0.0
Metaanálisis	69	Warfarina	1.3	0.3
Prevención Secundaria				
EAFT	71	W (2.5-4)	2.6	0.0
		A (300 mgr)	0.7	0.2
		Placebo	0.6	0.1
SIFA	72	W (2-2.5)	0.9	0.0
		I (200-400 mgr)	0.0	0.0

2.3.5. Warfarina contra Indobufem.

El *Studio Italiano Fibrillazione Atriale (SIFA)*¹¹² de prevención secundaria comparó warfarina a dosis controladas (INR 2-3) contra indobufem (un agente antiplaquetario), no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a efectos de ACVA, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar ó

muerte vascular. Los porcentajes fueron del 12% en el grupo del indobufem y un 10% en los tratados con wararina (p=0.47). El índice anual de sangrado en el grupo tratado con warfarina fue del 5.1% y tan sólo del 0.6% con indobufem (p<0.01).

2.4. RIESGO HEMORRÁGICO.

El principal riesgo del empleo del tratamiento anticoagulante en la profilaxis tromboembólica de la FA y el motivo por el que tan sólo un 15-44%¹¹³ de los pacientes con indicación la reciben, es el sangrado, y de entre todos los sangrados el más temido es el intracraneal. Hay varios estudios que demuestran que la anticoagulación a intensidades de INR entre 2.5-4.5 incrementa el riesgo de hemorragia intracraneal entre 7 y 10 veces^{114,115}, que la mortalidad de la hemorragia intracraneal es aproximadamente del 60% (46-68), siendo más letal que el ACVA isquémico y que el 40% de los ACVA en los pacientes que toman anticoagulación oral (ACO) son hemorragias intracraneales¹¹⁶.

El mecanismo no está claro, aunque existen evidencias anatomopatológicas de sangrados en los pequeños vasos de baja presión produciendo hemorragias espontáneas que son controladas por los mecanismos hemostáticos normales. Hipotéticamente bajo el efecto anticoagulante estas pequeñas hemorragias crecerían produciendo los hematomas parenquimatosos.

Mientras que en algunos trabajos, como el de Hart et al.¹¹⁶, los principales predictores de sangrado en ACO son la edad avanzada, la severidad de anticoagulación, la existencia de ACVA previo y la hipertensión arterial, particularmente sistólica,

otros^{117,118} descartan en principio la edad como contraindicación para el tratamiento anticoagulante. Gitter et al¹¹⁷ estudiaron a 261 pacientes sometidos a anticoagulación oral durante 28 meses. La edad media de la población era de 69 años. El 39% era menor de 65 años, el 30% tenía entre 65 y 74 años y el 31% tenía 75 ó más. El motivo de la anticoagulación fue en un 39% de los casos por trombosis venosa profunda, en un 21% por ACVA ó TIA, en un 11% por FA, en un 7% por trombo intracardíaco y en un 5% por enfermedad valvular ó prótesis valvular. Se produjeron 55 hemorragias en 44 de los 261, 17 intrascendentes, 9 menores y 18 mayores. Las localizaciones de las hemorragias mayores fueron gastrointestinales o retroperitoneales en 6, 5 en las extremidades, 4 en órganos pélvicos, 2 en SNC y 1 simultáneamente abdominal e intratorácico. 12 de los 18 requirieron transfusión y 1 de ellos falleció. El RR de sangrado mayor en pacientes mayores de 75 años resultó menor que el de los menores de 75 años, 1.51 (0.45-5.10) en los mayores contra 1.70 (0.50-5.75) en los menores. Si sumamos todos los sangrados mayores y menores fue de 1.64 (0.60-4.51) en el grupo de los mayores de 75 contra 1.92 (0.71-5.18) en menores de 75. Resultados similares obtuvieron Fihn et al¹¹⁸ en 2.376 pacientes, en el que no varió la incidencia de sangrados mayores y menores en función de la edad (24% en pacientes de 60-70 años contra 23.5 en pacientes de 70-80 años para los sangrados menores y 6.6% en pacientes de 60-70 años contra 5.1% en pacientes de 70-80 años para los sangrados mayores). Estos resultados diferirían de los obtenidos en el grupo de pacientes mayores de 75 años sometidos a anticoagulación en el estudio SPAF II, ya que se comunicó el mayor índice de sangrados de todos los estudios con warfarina.

Por tanto y a la vista de estos resultados, la edad, siendo importante en la decisión de la profilaxis tromboembólica, no lo sería tanto como la presencia de otros factores de riesgo hemorrágico como la HTA ó la intensidad de anticoagulación.

Aunque en menor medida, el empleo de aspirina también conlleva riesgo hemorrágico. He et al¹¹⁹ publicaron en 1998 un metaanálisis sobre riesgo hemorrágico en pacientes que tomaban aspirina. Se analizaron 16 ensayos clínicos con un total de 55.462 pacientes y un total de 108 casos de ACVA hemorrágico. La dosis media de aspirina fue de 273 mgr/día y la duración media del tratamiento de 37 meses. El empleo de aspirina se relacionó con una reducción del riesgo atribuible de ACVA isquémico de 39 episodios por cada 10.000 pacientes (17-61); $p < 0.001$, pero también se relacionó con el incremento del riesgo atribuible de ACV hemorrágico de 12 episodios por cada 10.000 pacientes (5-20); $p < 0.001$. El NND para causar un episodio hemorrágico fue de 833.

2.5. ¿POR QUÉ NO ANTICOAGULAMOS ÓPTIMAMENTE A NUESTRAS FIBRILACIONES AURICULARES?

Numerosos estudios randomizados y controlados han demostrado que la anticoagulación reduce el riesgo de ACVA aproximadamente en un 68% en la FANV y más aún en la FAV; aún así muchos estudios demuestran que el nivel real de anticoagulación es subóptimo¹²⁰⁻¹²⁵. La warfarina se prescribe sólo entre el 15 y el 44% de los pacientes con indicación¹¹³. Afortunadamente en los últimos años, como consecuencia de los ensayos clínicos al respecto, la media de indicación ha subido (7% en 1980-81 y 32% en 1992-93).

Sudlow et al⁴⁶, en un estudio en UK, estimaron que la proporción de pacientes con FA que se beneficiaría de anticoagulación estaba entorno al 41-61% y que sólo estaban anticoagulados un 23% de ellos. Los estudios de intención terapéutica en nuestro medio también demuestran un empleo suboptimo de la anticoagulación. Un estudio de Falcó y colaboradores²⁹ demostró un más frecuente empleo de anticoagulación en valvulopatías ($p=0.0001$), antecedentes de tromboembolismo ($p=0.001$), diabetes ($p=0.046$), hipercolesterolemia ($p=0.023$) y a sujetos menores de 75 años ($p=0.0001$), reconociendo su infratilización en pacientes mayores de esa edad. Brotons y colaboradores²⁷ en un estudio de atención primaria en la zona de Barcelona y provincia demostraron una utilización de la anticoagulación que se cifraba en torno al 15.8%. Por último, Sánchez y colaboradores²⁸, en un estudio conjunto de atención primaria y especializada en la región de Cáceres, encontraron un 30.2% de los pacientes anticoagulados. La principal reticencia al empleo de los anticoagulantes está en el riesgo hemorrágico en pacientes de edad avanzada.

Bungard y et al¹¹³ dividen las causas de esta baja incidencia de prescripción en 3 tipos de barreras: las dependientes del paciente, las dependientes del médico y las dependientes del sistema sanitario. Entre las primeras, los elementos que hacen más conflictiva la instauración del tratamiento anticoagulante por el riesgo de hemorragia son la edad y la HTA. Sin embargo, el médico suele ser más entusiasta en el empleo de anticoagulación si el paciente ya ha sufrido un ACVA, a pesar de la misma edad y aun con otros factores de riesgo. La indicación se reduce con antecedentes de sangrado o patología potencialmente hemorrágica (ulcus duodenal, hematuria previa, etc.). En ese sentido, las contraindicaciones para el empleo de anticoagulantes en los ensayos clínicos

son muy explícitas (hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en los seis meses previos, hipertensión arterial de 180-100 mmHg, 3 o más caídas al año, ingesta excesiva de alcohol o AINES e incapacidad para seguir el tratamiento anticoagulante)⁴⁶. Además, un 10% de los médicos según McCrory et al¹²⁶ piensan que la calidad de vida del paciente sometido a anticoagulación se ve dañada.

Entre las barreras dependientes de los médicos, la más importante es la informativa. O los médicos no conocen los resultados de los ensayos clínicos en la literatura médica, o no aceptan los resultados, o piensan que los resultados no son aplicables a sus pacientes¹²⁷. Respecto a las recomendaciones terapéuticas tampoco hay mucho consenso; un estudio inglés evaluó los resultados de los protocolos de actuación frente a FA en Inglaterra y encontró que había una variabilidad de entre el 13 y el 100% en esos protocolos¹²⁸. Por otro lado influye también la experiencia previa en la prescripción. Los médicos con buenos o excelentes resultados con anticoagulantes están más dispuestos a volver a emplearlos.

Por último y en lo relativo a las barreras que dependen del sistema sanitario, las más importantes son geográficas, de disponibilidad y de tiempo. No es igual de fácil el control de una anticoagulación en un paciente que reside en una ciudad grande con varios hospitales terciarios que en una aldea lejos de esa ciudad. Con eso y con todo el control de la anticoagulación en la misma ciudad es también subóptimo. Gurwitz et al¹²⁹ demostraron, en un estudio de eficacia de warfarina, que los pacientes que acudían a control al Hospital o a Urgencias sólo estaban en rango terapéutico el 40% del tiempo. Si sólo anticoagulamos entre el 15-44% de lo que debieramos y a esos pacientes sólo conseguimos mantenerles en rango terapéutico un 40% del tiempo, es que siguen

quedando muchas barreras por romper en el campo de la profilaxis tromboembólica en la FA.

2.6. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR.

Según las recomendaciones de la American Heart Association¹³⁰ la profilaxis tromboembólica se estratificaría del siguiente modo:

- 1. *En pacientes menores de 65 años.*** Para aquellos que se encuentren en alto riesgo (con ACVA o TIA previos, HTA o DM) se recomienda anticoagulación con INR entre 2-3. Aquellos sin factores de riesgo ó con contraindicación⁴⁷ deberán tomar aspirina a dosis de 325 mg/día.
- 2. *En pacientes mayores de 65 años.*** Tanto en altp como en bajo riesgo, el tratamiento es anticoagulación con INR entre 2-3. Si existiese contraindicación⁴⁷ deben tomar aspirina a dosis de 325 mg/día.

Al no existir un consenso claramente definido en la aceptación como factores de riesgo a la ICC¹³¹ de reciente diagnóstico (menos de tres meses) o a la disfunción ventricular ecocardiográfica, la profilaxis tromboembólica en estos casos tendrá que individualizarse. Son necesarios más estudios de eficacia tromboembólica en cada una de estas situaciones clínicas con objeto de establecer mejor estas recomendaciones.

3. PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR VALVULAR.

Son menos los estudios que tratan el riesgo embólico en la FAV que los que aparecen en la no valvular. La valvulopatía que más frecuentemente se asocia a FA y a embolismo sistémico es la valvulopatía mitral reumática. Paul Wood¹³² comunicaba una prevalencia de embolismo sistémico entre el 9-14% en varias series de estenosis mitral, incluso en algunas ocasiones era la FA la primera manifestación de la valvulopatía cuando aún no había crecido la aurícula izquierda. La incidencia de embolismo sistémico se incrementa dramáticamente con el desarrollo de la FA. Szekely et al¹³³ obtuvo en sus series un riesgo embólico siete veces superior en pacientes con valvulopatía mitral reumática y FA que en aquellos con valvulopatía en ritmo sinusal.

A la vista de estos datos¹³⁴ y como norma general, todos los pacientes con enfermedad valvular mitral reumática y FA (paroxística o crónica) debieran ser anticoagulados salvo contraindicación (mujeres gestantes con alto riesgo de sangrado, traumatismo o imposibilidad para mantener la anticoagulación).

Dado que el riesgo de padecer FA en pacientes con valvulopatía mitral reumática se incrementa de manera importante con el aumento del tamaño auricular, se recomienda anticoagular a estos pacientes con un diámetro auricular mayor de 55 mm¹³⁵. Asimismo se recomienda el empleo de anticoagulación en pacientes con FA y calcificación del anillo mitral, con INR entre 2-3, a la luz de ensayos clínicos como el BAATAF¹⁴. También está indicado el uso de anticoagulación en la valvulopatía aórtica o en el prolapso de la válvula mitral con FA¹³⁴.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como acabamos de exponer en nuestra actualización sobre profilaxis tromboembólica, son numerosos los estudios que demuestran la mayor eficacia del tratamiento anticoagulante frente al antiagregante en la prevención de ictus y otras formas de embolia en pacientes con fibrilación auricular, especialmente en aquéllos en los que concurren uno o más factores de riesgo para desarrollar un ETE (edad mayor de 65 años, ictus previo, HTA, DM, cardiopatía isquémica, crecimiento auricular izquierdo ó disfunción miocárdica), asumiendo un mínimo riesgo de hemorragia con un INR entre 2 y 3. También existen una serie de contraindicaciones para el uso de anticoagulantes en pacientes en los que la relación riesgo-beneficio se decanta a favor del primero (HTA mal controlada (>180/100 mmHg), hemorragia gastrointestinal o urinaria en los 6 meses previos, caídas frecuentes, incapacidad para seguir el tratamiento o su control, consumo de AINEs o de alcohol). A pesar de todo ello el empleo de anticoagulantes en la práctica clínica está infrautilizado, lo que justificaría la realización de un estudio en nuestro medio con objeto de conocer el tipo, la eficacia y la morbimortalidad de la profilaxis tromboembólica en la FA.

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.

Habiendo demostrado la anticoagulación controlada (INR: 2-3) mayor eficacia que la antiagregación en la profilaxis tromboembólica de la FA, con bajo índice de morbimortalidad (sangrados y defunciones), y conociendo sus indicaciones de prescripción a través de numerosas publicaciones al respecto, consideramos que su empleo es subóptimo en nuestro medio.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Conocer la prevalencia de la Fibrilación Auricular, así como sus factores de frecuencia y distribución en pacientes de un Ambulatorio de referencia del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid.
2. Conocer el tipo de profilaxis tromboembólica (anticoagulación, antiagregación o ausencia de tratamiento) en la muestra estudiada así como la eficacia de la misma en términos de disminución de la frecuencia de episodios tromboembólicos, tanto en prevención primaria como en secundaria.
3. Conocer el índice de sangrados mayores y menores en cada grupo.
4. Evaluar la mortalidad global y sus causas en cada grupo terapéutico.
5. Conocer el grado de prescripción de anticoagulación en la población estudiada, de acuerdo con los consensos internacionales de actuación.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS.

1. MATERIAL.

La Zona Básica de Salud (ZBS) de Chamberí en Madrid, tiene una población total aproximada de 147.229 personas a fecha noviembre de 1999 (según contrato de gestión del INSALUD), de los cuales 70.207 son mayores de 40 años, y está atendida por 5 centros de atención primaria. Uno de ellos, el de Espronceda (centro de nuestro estudio) tiene una población de 16.747 pacientes mayores de 40 años (23.85% del área), 13.945 de ellos con Historia Clínica abierta.

La **Población diana** del estudio estuvo integrada por todas las personas mayores de 40 años, censadas en la ZBS de Chamberí (70.207), la **Población a estudio** o disponible estuvo integrada por los pacientes mayores de 40 años con historia abierta en cualquiera de los 16 cupos de médicos que constituye el C.S de Espronceda (13.945).

La **Población experimental** se definió por los criterios de exclusión e inclusión, que fueron distintos en la primera parte transversal del estudio y en la segunda longitudinal. Para el **análisis transversal**, los **Criterios de Inclusión** fueron tener más de 40 años, pertenecer al C. S. de Espronceda, tener historia clínica abierta en el centro y padecer una FA valvular ó no valvular. La FA se definió según términos de Bayés y cols ya citados³¹.

Para la **cohorte retrospectiva** los **Criterios de Inclusión** fueron los siguientes: Pacientes mayores de 40 años, de ambos sexos, con historia abierta en cualquiera de los 16 cupos de la ZBS, con diagnóstico de FA (valvulares y no valvulares) crónica o paroxística y constancia ECG de la arritmia. **Criterios de Exclusión**; pacientes menores de 40 años, con prótesis valvulares, hipertiroidismo previo al diagnóstico de la FA, fibriloflutter o en tratamiento con acenocumarol por otros motivos (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, estenosis carotídea, etc, a excepción de la cardiopatía isquémica y la miocardiopatía dilatada por estar éstas incluidas entre los factores de riesgo embólico en los ensayos internacionales).

2. MÉTODOS.

En función de los objetivos, el diseño de nuestro estudio constó de 2 partes, una **Transversal**, sobre el análisis de prevalencia de FA en la muestra, su estimación en la población global del área y sus factores de frecuencia y distribución; y otra **Longitudinal**, observacional retrospectiva de la cohorte de pacientes con FA. Se inició la observación en el momento del diagnóstico de FA, y en su defecto, en 1994 (fecha en que se construyó el centro y se abrió la historia clínica) y se hizo el seguimiento hasta el momento actual (mayo de 2000). En dicho seguimiento se registró el tratamiento profilactico recibido y los ETE sufridos, así como los episodios de sangrado mayor ó menor y las defunciones. El periodo de recogida de datos fue desde septiembre de 1999 a mayo de 2000 y se abrieron las 13.945 historias del centro.

La **Muestra** se ha recogido con arreglo a los métodos estandar de análisis¹³⁶⁻¹³⁸, a partir de uno de los 5 conglomerados en que se divide el área de salud, tomando en

éste a todos los pacientes accesibles (aquellos con historia clínica abierta). El tamaño muestral se ha fijado según 2 criterios: la accesibilidad de la información y los datos sobre prevalencia/incidencia de fibrilación auricular. Así, la información existente en la literatura médica establece la prevalencia de la FA en la población general en torno al 2-6%, el tamaño de nuestra muestra permitía detectar valores de prevalencia poblacionales en torno al 4% ($\pm 2\%$) con un nivel de confianza del 99%. Por otro lado, el tipo de muestreo (un conglomerado al azar de los 5 que componen el área básica, con iguales características socioeconómicas, de edad, sexo, etc), y el tamaño muestral (13.945), garantizan la representatividad de la muestra respecto al resto del área básica, por lo que los resultados pueden ser extrapolables a la misma.

A todos los pacientes se les cumplimentó una **Hoja de recogida de datos** (a continuación) en la que constaron, entre otros, la edad, la presencia de factores de riesgo, el tipo de FA (valvular o no valvular; crónica o paroxística), el tratamiento recibido como profilaxis tromboembólica, el número de ETE en el caso de haberlos y si se produjeron sangrados o defunciones. Se eliminaron aquellas historias de FA con ausencia de datos sobre el tratamiento y las definidas por los criterios de exclusión. La protección de los datos personales obtenidos a través de las historias se realizó según lo regulado por la Ley Orgánica de Tratamiento Informatizado de Datos (LORTAD, 1992) y la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (de 13 de diciembre de 1999), así como por las directrices de la Ley General de Sanidad y el Código Deontológico de la Asociación Médica Colegial. En ningún momento durante el estudio se manejó información que permitiera identificar personalmente a los pacientes, solo aquellos datos clínicos estrictamente necesarios.

2º TRATAMIENTO: ACO AAS
 TICLOPIDINA DIPIRIDAMOL
 TRIFUSAL CLOPIDROGEL

FECHA 2º TRATAMIENTO_____

2º ETE: SI NO

TIPO 2º ETE: ACV TIA EMBOLIA SIST

LOCALIZACIÓN 2º ETE:_____

ACO TRAS ETE SI NO

ETE CON ACO SI NO

DX DE FA POR ETE SI NO

SANGRADO/S MAYOR/ES: SI NO

TIPO SANGRADO/S MAYOR/ES Y FECHA_____

SANGRADO/S MENOR/ES: SI NO

TIPO SANGRADOS MENOR/ES Y FECHA_____

EXITUS: SI NO FECHA_____

TIPO EXITUS (EXITUSFA EXITUSANGR EXITUSVASC)

OTROS TIPOS EXITUS_____

Las **Variables** operativas del presente estudio han sido las siguientes:

1. **Edad.**- Variable cuantitativa (años). Representa la edad del paciente en el momento del diagnóstico.
2. **Sexo.**- Variable dicotómica cualitativa codificada como V(varón), M(mujer).
3. **Año diagnóstico.**- Variable cuantitativa que representa el año en el que se diagnosticó la arritmia.
4. **Fibrilación Auricular Crónica.**- Variable cualitativa dicotómica. Se consideró crónica cuando el paciente llevaba más de 3 meses seguidos en dicha arritmia.
5. **Fibrilación Auricular Paroxística.**- Variable cualitativa dicotómica. Se consideró paroxística cuando el paciente padeciera episodios de FA de menos de tres meses de duración alternos con ritmo sinusal.
6. **Fibrilación Auricular "No Valvular" (FANV).**- Variable cualitativa dicotómica. Es aquella en la que no apareció alteración estructural valvular, bien en ecocardiograma o en informes clínicos previos.
7. **Fibrilación Auricular "Valvular" (FAV).**- Variable cualitativa dicotómica. Es aquella en la que apareció alteración estructural valvular valvular, bien en ecocardiograma o en informes clínicos previos.
8. **Factor de riesgo embólico: Aurícula > 35 mm.**- Variable cualitativa dicotómica. Es cuando el diametro auricular izdo es mayor a 35 mm. La medida normal está en torno a los 30 mm.
9. **Factor de riesgo embólico: ACVA previo.**- Variable cualitativa dicotómica. Cuando se cumple la condición de haber padecido previamente al análisis de su

historia clínica un accidente cerebrovascular agudo, transitorio (TIA) ó permanente (ACVA).

10. **Factor de riesgo embólico: HTA.-** Variable cualitativa dicotómica. Cuando existe diagnóstico de hipertensión arterial en la historia clínica del paciente ó constan cifras tensionales mayores ó iguales a 140 mmHg de sistólica y 90 de diastólica.
11. **Factor de riesgo embólico: Diabetes mellitus.-** Variable cualitativa dicotómica. Cuando existe diagnóstico de diabetes en la historia clínica del paciente ó cifras de glucemia en ayunas superiores a 126 mg/dl ó mayores a 200 mg/dl a las 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa.
12. **Factor de riesgo embólico: Cardiopatía isquémica.-** Variable cualitativa dicotómica. Cuando existe constancia del diagnóstico en la historia clínica del paciente en el momento de su análisis.
13. **Factor de riesgo embólico: Disfunción ventricular.-** Variable cualitativa dicotómica. La consideraremos como positiva cuando exista constancia clínica ó ecocardiográfica de entidades patológicas capaces de alterar el normal funcionalismo cardíaco, tanto en la contracción como en la relajación, tales como la insuficiencia cardíaca, las miocardiopatías hipertroficadas ó dilatadas, los aneurismas ventriculares, etc
14. **Primer tratamiento.-** Variable cualitativa nominal. En esta variable consta el primer tipo de tratamiento profiláctico que recibió el paciente, si sólo recibió uno en todo el seguimiento es en esta variable donde constó. Los tratamientos codificados se recogen en la tabla 11:

Tabla 11.- Relación de los posibles tratamientos profilácticos durante el seguimiento.

No TTo	Ausencia de Profilaxis
ACO	Acenocumarol con INR (2-3)
AA	AAS (300 mgr/día)
	Ticlopidina (250 mgr/día)
	Dipiridamol (100 mgr/8h)
	Trifusal (300 mgr/día)
	Clopidrogel (75 mgr/día)

15. **Fecha primer tratamiento.**- Variable cuantitativa numérica. Indica la fecha de inicio de la primera profilaxis.
16. **Segundo tratamiento.**- Variable cualitativa nominal. En esta consta el segundo tratamiento que siguió el paciente, independiente de que sufriera o no un episodio tromboembólico.
17. **Fecha segundo tratamiento.**- Variable cuantitativa numérica. Indica la fecha de inicio de la segunda profilaxis.
18. **Contraindicación ACO.**- Variable cualitativa dicotómica. Cuando existe algún motivo (justificado ó no) por el que el médico decide no practicar profilaxis con anticoagulación oral (ACO).
19. **Tipo de contraindicación.**- Variable cualitativa nominal. En la que se explica el motivo de la no prescripción de ACO.
20. **Inicio ACO.**- Variable cualitativa nominal. Indica el médico que decide iniciar la profilaxis tromboembólica con ACO (Atención primaria, cardiólogo de zona, Hospital, etc).

21. **Seguimiento ACO.**- Variable cualitativa nominal. Indica el médico que decide hacer el seguimiento de los controles de ACO (Atención primaria, cardiólogo de zona, Hospital, etc).
22. **Primer episodio tromboembólico (primer ETE).**- Variable cualitativa dicotómica. Representa al primer accidente cerebrovascular isquémico (transitorio o permanente), ó embolismo arterial sistémico con clara constancia en la historia clínica por informes, estudios complementarios, etc.
23. **Año primer ETE.**- Variable cuantitativa numérica. Refleja el año en que aconteció el primer ETE.
24. **Segundo ETE.**- Variable cualitativa dicotómica. Representa al segundo accidente cerebrovascular isquémico (transitorio o permanente), ó embolismo arterial sistémico con clara constancia en la historia clínica por informes, estudios complementarios, etc.
25. **Año segundo ETE.**- Variable cuantitativa numérica. Refleja el año en que aconteció el primer ETE.
26. **Riesgo 1.**- Variable cuantitativa numérica. Representa, en años, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la FA y la fecha del primer ETE.
27. **Riesgo 2.**- Variable cuantitativa numérica. Representa, en años, el tiempo transcurrido entre el primer y el segundo ETE.
28. **Sangrado menor.**- Variable cualitativa dicotómica. Todo aquel sangrado sin riesgo vital (hematomas articulares, subcutaneos, etc).
29. **Sangrado mayor.**- Variable cualitativa dicotómica. Todo aquel sangrado con potencial riesgo vital (sangrados cerebrales intra y extraaxiales, hemorragias digestivas, hematomas retroperitoneales, etc) o que requiera transfusión.

30. **Exitus.**- Variable cualitativa dicotómica. Todo aquel fallecimiento en el transcurso de la evolución de la FA, pero no como complicación tromboembólica directa de la misma.
31. **Exitus por FA.**- Variable cualitativa dicotómica. Todo aquel fallecimiento producido por complicación tromboembólica directa de la FA.
32. **Exitus por sangrado.**- Variable cualitativa dicotómica. Todo aquel fallecimiento por sangrado en el contexto de anticoagulación o antiagregación.

Los principales **Conceptos operativos** se definen a continuación:

1. **Efectividad.**- Es el beneficio obtenido por determinado tratamiento en condiciones reales, en toda clase de pacientes y por todo tipo de profesionales; se diferencia de la eficacia en que no se realiza en condiciones ideales de ensayo clínico y con enfermo seleccionado, sino en pacientes reales del centro y en condiciones reales. Hablaremos de efectividad en términos de disminución del ETE y de exitus en cualquiera de sus formas.
2. **Seguridad.**- Es la ausencia de efectos contraproducentes de una determinada intervención terapéutica en un grupo de pacientes. Hablaremos de seguridad en términos de disminución de episodios de sangrado.
3. **Nivel de prevención primaria.**- Su objetivo es disminuir la probabilidad de aparición de enfermedades (reducir su incidencia). En nuestro estudio estará dirigida a evitar la aparición del primer ETE.
4. **Nivel de prevención secundaria.**- Actúa cuando la prevención primaria no ha existido ó ha fracasado. Implica la interrupción ó enlentecimiento de la progresión de la enfermedad mediante su diagnóstico precoz y tratamiento

precoz, con el objetivo de lograr su curación o evitar el paso a la cronicidad y a la aparición de secuelas. En nuestro estudio estará dirigida a evitar la aparición de un segundo ETE a aquellas personas a las que ya les ocurrió el primero.

Las **Categorías** del estudio (como estrategia de análisis) son:

1. **Tipo de FA:** valvular o no valvular; crónica o paroxística.
2. **Edad:** entre 40 y 75 años, y mayores de 75 años.
3. **Tratamiento:** Anticoagulación (acenocumarol), Antiagregación (AAS, ticlopidina, dipiridamol, trifusal o clopidrogel) y sin tratamiento.
4. **Presencia o no de factores de riesgo para ETE** (edad > 65, HTA, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, crecimiento auricular izquierdo y disfunción miocárdica).

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En la parte transversal del estudio (determinar la prevalencia de fibrilación auricular en la muestra global) se ha aceptado la definición epidemiológica de prevalencia (casos totales, incidentes ó no, entre el total de sujetos posibles). Posteriormente se ha realizado una estimación por intervalo de la prevalencia poblacional a partir de la prevalencia muestral (inferencia estadística por intervalos). Para ello se ha utilizado el método exacto para el cálculo de los límites de confianza de una proporción (variable binomial) mediante la distribución F de Snedecor, recogida por Martín Andrés y Luna del Castillo¹³⁷.

Una vez seleccionada la cohorte de pacientes afectados de fibrilación auricular que han servido de muestra en la segunda parte de este estudio (analítico de cohortes retrospectivas), se ha realizado con ellos, en primer lugar, una descripción de las principales variables del estudio según los diferentes grupos de interés (por ejemplo, fibrilaciones auriculares valvulares y no valvulares). Para las descripciones se han utilizado las frecuencias relativas y las frecuencias relativas acumuladas de todas las categorías de las variables. Para el caso de variables cuantitativas, se han utilizado como parámetros descriptivos el valor de la media y la desviación estándar. En algunas de ellas, como las temporales ó aquellas que se ajusten a una distribución normal, al presentar rangos muy amplios y no ser la media y la desviación estándar adecuadas para describirlas, se ha utilizado el rango y la mediana.

Posteriormente se ha realizado en este grupo un Análisis Univariante para estudiar la posible asociación de cada una de las variables consideradas y otras de interés. Cuando se ha tratado de valorar la asociación entre dos variables categóricas con 2 categorías cada una (tabla de 2 X 2), se ha empleado para ello el test de la Chi-Cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates ó corrección por continuidad. En los casos en los que una casilla de una tabla tuviera un valor esperado menor de 5, se ha utilizado el valor exacto de Fisher. El test de la Chi-Cuadrado también se ha utilizado para valorar asociación cuando se han comparado variables con más de 2 categorías (tablas de 2 X R ó R X R). Cuando se ha tratado de comparar una variable cuantitativa por los niveles de otra cualitativa, y siempre que se cumplieren las condiciones de validez, se ha aplicado el test de la T de Student (si se trataba de comparar do medias) o un análisis de la varianza (para comparar más de dos medias). Cuando no se cumplían las condiciones de validez (por ejemplo si la distribución de una variable no se ajustaba

a una normal) se ha utilizado un test no paramétrico para las comparaciones (U de Mann-Whitney). Para el cálculo del riesgo global de accidentes tromboembólicos en función del tiempo y tipo de tratamiento se ha aplicado un análisis de supervivencia (con casos censurados; definiendo "suceso" al accidente tromboembólico y como "tiempo de supervivencia" al número de años transcurridos desde el inicio del tratamiento hasta la aparición del suceso).

Para el análisis de supervivencia se ha empleado el método Kaplan-Meier, utilizando para comparar los valores de "supervivencia" entre los grupos, los test de Log-Rank y Breslow. En todos los casos se ha considerado asociación estadísticamente significativa cuando el valor de p ha sido inferior a 0.05. Al tratarse de un estudio analítico de cohortes retrospectivas, epidemiológicamente la magnitud de las asociaciones encontradas se ha estimado mediante el cálculo del Riesgo Relativo (ó de la Odds Ratio cuando el Riesgo Relativo no era posible).

4. SOPORTE INFORMÁTICO

La Base de Datos ha sido configurada en Microsoft ACCESS del Office 2000 para Windows. Para el estudio descriptivo se ha utilizado fundamentalmente el EpiInfo 5.0 (en castellano) y para el análisis Uni y Multivariante se han utilizado el Statgraphics 6.0 para MS Dos y el SPSS vs 7.5 para Windows. El procesador de textos empleado ha sido Microsoft Word de Office 2000 para Windows y para los editores de gráficos Microsoft Powerpoint de Office 2000 y el editor de gráficos de SPSS vs 7.5, ambos también para Windows.

RESULTADOS

1. PREVALENCIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN NUESTRA SERIE.

De las 16.747 personas totales del C. S. Espronceda, 13.945 tenían Historia Clínica abierta y 2.802 no, de los pacientes de la muestra (13.945), 5.297 eran varones (37.98%) y 8.648 (62.01%) eran mujeres. De los pacientes que no se incluyeron en la muestra (2.802), 1.085 eran varones y 1.717 mujeres.

De la muestra se obtuvieron un total de 470 fibrilaciones auriculares, no obstante ello incluyó también la revisión de pacientes que habían fallecido, que no son útiles para la prevalencia ni constan en el contrato de gestión. Excluidos éstos (79 mujeres y 31 varones), quedaron 360 pacientes con FA vivos (226 mujeres y 134 varones). De éstos hubo que excluir a los menores de 40 años, quedando un total de 352 pacientes vivos mayores de 40 años (221 mujeres y 131 varones) para el cálculo de la prevalencia.

La prevalencia total de FA en nuestra muestra fue de 2.524%, y por sexos de 2.473% en varones y 2.555% en mujeres. Esta prevalencia está caculada sobre un centro de salud, y se trabaja sobre Historias Clínicas, es decir, sobre sujetos enfermos (aunque también se acojan sujetos sanos), esto se denomina sesgo diagnóstico de Berkson. Dada la muestra tan amplia, el muestreo realizado sería no aleatorio de casos consecutivos en el que se adopta un conglomerado (el del centro de salud de Espronceda) como representativo de los demás.

A continuación vamos a tratar de extrapolar nuestros resultados a la población global de Chamberi. El tamaño muestral necesario para detectar, con una confianza del

99.99%, una frecuencia poblacional entre 2 y 3 de una variable X cualquiera en una población global de 70.207 personas, obligaría a analizar 12.195 de ellas, y nosotros analizamos 13.945. Es decir, que el tamaño muestral empleado en este estudio sería capaz de detectar la frecuencia poblacional en las condiciones descritas, con una confianza del 99.99%.

Para inferir la prevalencia poblacional a partir de la prevalencia muestral utilizamos el método exacto para el cálculo de los límites de confianza de una proporción (variable binomial) mediante la distribución F de Snedecor, que, para un 99% de confianza y 120 grados de libertad, calculó los límites del intervalo en 1,582 y 4,013. Por sexos y aplicando el mismo test serían de 1,602-4,07 para mujeres y 1,55-3,95 para varones.

En definitiva, la prevalencia muestral global fue de 2,524% y los límites del intervalo con una confianza del 99.99% fueron 1,582-4,013%.

2. DESCRIPTIVOS GENERALES.

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 5 años, con un máximo de 33 y un mínimo de 1. En las FANV la mediana fue de 5 años y en las FAV de 6.

Se reclutaron un total de 470 FA iniciales, de las que se eliminaron 45 por no cumplir los criterios de inclusión, quedando un total de 425 fibrilaciones totales. De ellas, 348 fueron no valvulares y 77 valvulares. De entre las primeras, 280 eran crónicas y 68 paroxísticas; y de las valvulares, 68 eran crónicas y 9 paroxísticas.

La edad media al diagnóstico de las FANV fue de 75 años, con una desviación típica de 9, un límite máximo de 96 y un mínimo de 41 años. 127 (36.5%) eran varones y 221 (63.5%) eran mujeres. Entre las FAV la edad media fue 67 años, con una desviación típica de 11, un límite máximo de 94 y uno mínimo de 42. Hubieron 21 varones (27.3%) y 56 mujeres (72.1%).

Por décadas (fig. 4) y entre las FANV, se diagnosticaron 5 (1.4%) en la de los 40, 13 (3.7%) en la de los 50, 60 (17.2%) en la de los 60, 135 (38.8%) en la de los 70, 115 (33.0%) en la de los 80 y 20 (5.7%) en la de los 90. Entre las FAV, 7 (9.1%) se diagnosticaron en la década de los 40, 10 (13.0%) en la de los 50, 23 (29.9%) en la de los 60, 25 (32.5%) en la de los 70, 11 (14.3%) en la de los 80 y 1 (1.3%) en la de los 90. En ambas, la máxima incidencia en el diagnóstico estuvo entre los 70-79 años.

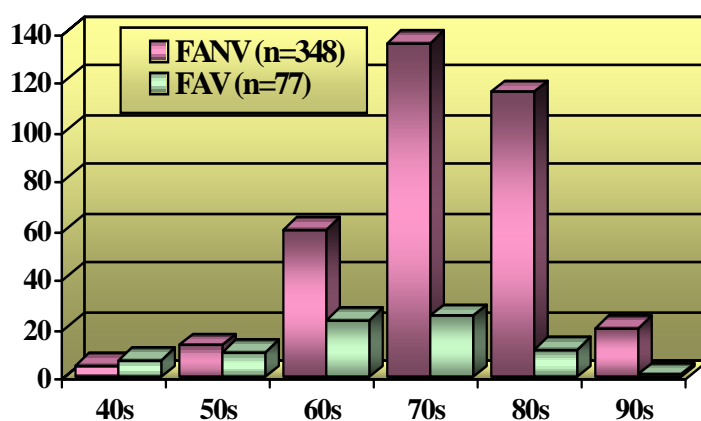


Fig. 4.- Frecuencia acumulada de FA (diagnóstico por décadas).

3. PORCENTAJE DE FACTORES DE RIESGO EN LA FA EN NUESTRA SERIE.

El porcentaje de los factores de riesgo embólico tanto en la FANV como en la FAV se expone en la tabla 11:

Tabla 11.- Factores de riesgo embólico en pacientes con FA

	Aurícula > 35 mm	HTA	Diabetes Mellitus	Cardiopatía isquémica	Disfunción ventricular	ACVA previo
FANV (n=348)	35 (10.1%)	208 (59.81%)	83 (23.9%)	73 (21%)	90 (25.9%)	36 (10.3%)
FAV (n=77)	23 (29.9%)	24 (31.2%)	10 (13.0%)	10 (13.0%)	21 (27.3%)	7 (9.1%)

FANV.- fibrilación auricular no valvular, FAV.-fibrilación auricular valvular, HTA.- Hipertensión arterial, ACVA.- Accidente cerebrovascular agudo.

Los factores de riesgo embólico que más se repitieron en los pacientes con FA que presentaron episodio tromboembólico (ETE) se exponen en la tabla 12:

Tabla 12.- Factores de riesgo embólico en los pacientes con FA que desarrollaron un ETE.

	Aurícula > 35 mm	HTA	Diabetes Mellitus	Cardiopatía isquémica	Disfunción ventricular	ACVA previo
FANV (n=90)	9 (10%)	49 (54.4%)	21 (23.3%)	22 (24.4%)	23 (25.6%)	17 (18.9%)
FAV (n=21)	5 (23.8%)	5 (23.8%)	3 (14.3%)	2 (9.5%)	5 (23.8%)	4 (19.0%)

Con respecto a la edad de presentación de ETE, en las FANV (n=90), 44 acontecieron en sujetos menores de 75 años y 46 en mayores de 75 años. En el caso de las FAV (n=21), 14 se presentaron en menores de 75 y 7 en mayores de 75.

4. PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN PREVENCIÓN PRIMARIA EN NUESTRA SERIE.

La profilaxis empleada en prevención primaria en pacientes con FANV (n=348) fue como sigue:

- 90 (25%) sin tratamiento, 44 < 75 años y 46 > 75 años.
- 41 (11.8%) Acenocumarol, 23 < 75 años y 18 > 75 años.
- 184 (52.9%) Ac. Acetilsalicílico, 75 < 75 años y 109 > 75 años.
- 17 (4.9%) Ticlopidina, 11 < 75 años y 6 > 75 años.
- 6 (1.7%) Dipyridamol, 4 < 75 años y 2 > 75 años.
- 8 (2.3%) Trifusal, 4 < 75 años y 4 > 75 años.
- 1 (0.3%) Acenocumarol + Acetilsalicílico en > 75 años.
- 1 (0.3%) Clopidrogel en > 75 años.

La profilaxis empleada en prevención primaria en pacientes con FAV (n=77) fue como sigue:

- 20 (26.0%) sin tratamiento, 13 < 75 años y 7 > 75 años.
- 29 (37.7%) Acenocumarol, 24 < 75 años y 5 > 75 años.
- 24 (31.2) Ac. Acetilsalicílico, 15 < 75 años y 9 > 75 años.
- 2 (2.6%) Ticlopidina, 1 < 75 años y 1 > 75 años.

- 1 (1.3%) Dipyridamol en > 75 años.
- 1 (1.3%) Acenocumarol + Acetilsalicílico en > 75 años.

Dado que el presente estudio pretende establecer las diferencias de efectividad y seguridad entre antiagregación (AA), anticoagulación oral (ACO) y ausencia de tratamiento, agrupamos a los pacientes para el resto del análisis en tres categorías: Los que tomaban acenocumarol, que se consideraron en lo sucesivo como pacientes con ACO, los que tomaban aspirina, ticlopidina, dipyridamol, trifusal ó clopidrogel, que se consideraron en lo sucesivo como pacientes con AA, y aquellos pacientes sin tratamiento profiláctico que se consideraron no tratamiento. Dada la existencia de tan sólo 1 caso de asociación terapéutica en cada grupo, éstos se despreciaron para el resto del análisis. En algunos pacientes durante el transcurso del seguimiento se les modificó el tratamiento, en ocasiones dentro de la misma categoría (ej. de aspirina a ticlopidina), y en ocasiones en otra (de aspirina a acenocumarol, o de acenocumarol a sin profilaxis por complicación hemorrágica), y a efectos del presente análisis se consideraron tan sólo las categorías, dado que el análisis individual de cada subtipo terapéutico requeriría un tamaño muestral desproporcionadamente amplio.

A 87 pacientes se les cambió el tratamiento a lo largo del seguimiento, 63 con FANV y 24 con FAV. Entre los pacientes con FANV (63), el cambio de prescripción se produjo en 44 casos tras un ETE y en 19 casos sin complicación embólica, tras reevaluación médica y en función de la edad o los factores de riesgo.

Entre los primeros 44 con ETE, los cambios de prescripción fueron los siguientes:

- 23 pacientes sin profilaxis pasaron a ACO.
- 9 pacientes sin profilaxis pasaron a AA.
- 12 pacientes con AA pasaron a ACO.

Entre los segundos 19 sin ETE, los cambios de prescripción fueron los siguientes:

- 1 paciente sin profilaxis se pasó a ACO.
- 3 pacientes con ACO se pasaron a AA.
- 14 pacientes con AA se pasaron a ACO.
- 1 paciente con AA suspendió la profilaxis.

Entre los pacientes con FAV (24), los cambios se produjeron en 18 casos tras un ETE y en 6 sin complicación embólica.

Entre los primeros 18 con ETE, los cambios de prescripción fueron los siguientes:

- 16 pacientes sin profilaxis pasaron a ACO.
- 1 paciente sin profilaxis pasó a AA.
- 1 paciente con AA pasó a ACO.

Entre los segundos 6 sin ETE los cambios de prescripción fueron:

- 6 pacientes con AA pasaron a ACO.

En 52 pacientes con indicación de anticoagulación, ésta se contraindicó; los motivos se exponen en la tabla 13:

Tabla 13.- Motivos de contraindicación al tratamiento con ACO.

Motivo	Frecuencia	Porcentaje
Alteraciones de la marcha/ caídas	6	1.4
Alteraciones de la marcha + Edad	1	0.2
Alteraciones de la marcha + HDA	1	0.2
Bebedor excesivo de alcohol	1	0.2
Deterioro cognitivo	5	1.2
Deterioro cognitivo + Edad	3	0.7
Deterioro cognitivo + HDA	1	0.2
Incapacidad para seguir el tratamiento	7	1.6
Hemorragias digestivas y úlceras	17	4.0
Hemorragias cerebrales	1	0.2
Otras hemorragias	2	0.5
Alteraciones hematológicas	2	0.5
Edad	5	1.2
Total	52	12.23

Tan sólo existe constancia en la historia clínica de la prescripción de la ACO, tanto en prevención primaria como en secundaria, en 77 pacientes con FANV y en 47 en FAV. En las FANV, en 7 casos (9.09%) la prescripción inicial la sentó el Médico de Atención Primaria, en 17 (22.07%) el Cardiólogo y en 53 (68.83%) se sentó en el Hospital, bien en el departamento de Medicina Interna o de Neurología. El seguimiento, una vez prescrito el medicamento, lo realizó el Médico de Atención Primaria en 31 casos (41.55%), el Cardiólogo en 23 (29.87%) y el Servicio de Hematología del

Hospital en 22 (28.57%). Entre las FAV, en 14 casos (29.78%) la inició el Cardiólogo de zona y en 33 (70.21%) se inició en el Hospital. El seguimiento lo continuó en 19 casos (40.42%) el Médico de Atención Primaria, en 14 (29.78%) el Cardiólogo de zona y en otros 14 (29.78%) el Servicio de Hematología del Hospital.

5. EPISODIOS TROMBOEMBÓLICOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA.

a) Entre las 348 **FANV**, en 90 (25.9%) aconteció un ETE, 44 en menores de 75 años y 46 en mayores de 75 años. Por tipos de FA se presentaron ETE en 72 crónicas (80%) y en 18 paroxísticas (20%). De los 90 ETE, 52 se produjeron en el primer año de evolución de la FA.

La profilaxis, en prevención primaria, que recibían los pacientes con FANV en el momento de su complicación embólica fue la siguiente:

- 39 ETE (43.3%) de 90 pacientes sin profilaxis tromboembólica, 23 en menores de 75 años y 16 en mayores de 75 años.
- 1 ETE (2.4%) de 41 pacientes que recibían ACO, y que era mayor de 75 años.
- 50 ETE (23.1%) de 217 pacientes que recibían AA, 21 en menores de 75 años y 29 en mayores de 75 años.

Los ETEs que se presentaron en el caso de las FANV fueron: 65 ACVA (18.7%), 16 TIAs (4.6%), 5 embolias en MII (1.4%), 1 embolia en MID (0.3%), 1

embolia en MSI (0.3%), 1 embolia en MSD (0.3%), 1 embolia en ambos MMII (0.3%), y 1 embolia intestinal (0.3%).

El porcentaje global de ETE, en prevención primaria, en pacientes con **FANV** fue de 25.9%. La probabilidad global de ETEs en pacientes sin profilaxis tromboembólica fue de 0.43, con AA de 0.23 y con ACO de 0.02. La probabilidad de ETE en el primer año en pacientes sin profilaxis tromboembólica fue de 0.32, con AA de 0.10 y con ACO de 0.02.

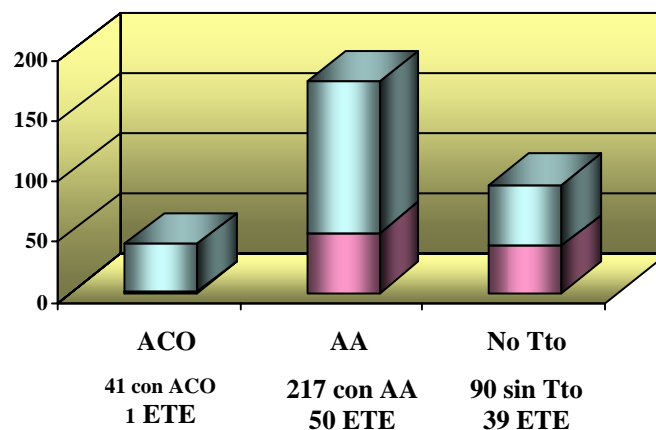


Fig. 5.- Profilaxis tromboembólica y Episódios tromboembólicos ocurridos en prevención primaria (FANV).

b) Entre las 77 FAV hubo 21 ETE (27.3%), de los cuales 14 ocurrieron en menores de 75 años y 7 en mayores de 75 años. Por tipos de FA ocurrieron los ETE en 18 crónicas (85.7%) y en 3 paroxísticas (14.3%) en. De los 21 ETE, 15 se produjeron en el primer año de evolución de la FA.

La profilaxis, en prevención primaria, que recibían los pacientes con **FAV** en el momento de su complicación embólica fue la siguiente:

- 17 ETE (85%) en 20 pacientes sin profilaxis tromboembólica, 12 en menores de 75 años y 5 en mayores de 75 años.
- 4 ETE (14.8%) en los 27 pacientes que recibían AA, 2 en menores de 75 años y 2 en mayores de 75 años.
- No se presentó ningún ETE en los 29 pacientes que estaban con ACO.

Los ETEs que se presentaron en el caso de las FAV fueron: 10 ACVA (13.0%), 4 TIAs (5.2%), 1 embolia en MII (1.3%), 1 embolia en MID (1.3%), 2 embolias en MSI (2.6%), 1 embolia en MSD (1.3%) y 2 embolias en ambos MMII (2.6%).

El porcentaje global de ETE, en prevención primaria, en pacientes con FAV fue de 27.3%. La probabilidad global de ictus en pacientes sin profilaxis tromboembólica fue 0.85, con AA de 0.14 y con ACO fue menor de 0.03. La probabilidad de ETE en el primer año en pacientes sin profilaxis tromboembólica fue de 0.70, con AA de 0.03 y con ACO menor a 0.03.

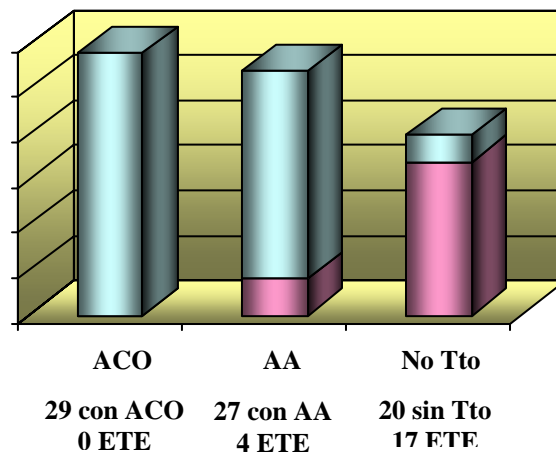


Fig. 6.- Profilaxis tromboembólica y episodios tromboembólicos ocurridos en prevención primaria (FAV).

c) El ETE fue la primera expresión clínica de la fibrilación auricular en 10 de las 348 FANV (2.9%) y en 3 de las 77 FAV (3.9%), diagnosticándose ésta después del ETE.

d) Tan sólo 6 de las 68 FANV paroxísticas (8.8%) recibían ACO y 20 (30%) no recibían profilaxis, el resto recibían AA (61.8%). De las 9 FAV paroxísticas 3 recibían ACO, 3 AA y 3 no recibieron tratamiento (33.33% en cada caso).

6. PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

En 9 de las 90 FANV con ETE se repitió un segundo ETE. En el momento de su segundo evento embólico la profilaxis tromboembólica que recibían era ACO en 4 pacientes y AA en 5. De entre las 21 FAV con ETE, 4 volvieron a repetir el evento embólico, en ese momento 3 tomaban ACO y 1 AA.

7. EPISODIOS TROMBOEMBÓLICOS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA.

De los 90 ETE que acontecieron en las FANV, 9 (9.8%) repitieron un segundo ETE. Entre las 21 FAV con primer ETE, el segundo ETE se produjo en 4 (19.04%). En las FANV, en el momento de su segundo evento embólico la profilaxis tromboembólica que recibían era ACO en 4 pacientes y AA en 5. Entre las FAV, en el momento de su segundo evento 3 tomaban ACO y 1 AA. La probabilidad global de 2º ETE en pacientes con FANV en tratamiento con AA fue de 0.55, y con ACO de 0.44. La probabilidad global de 2º ETE en pacientes con FAV en tratamiento con AA fue de 0.25 y con ACO de 0.75.

8. ANÁLISIS COMPARATIVO DE RIESGO Y DE EFECTIVIDAD ENTRE LAS DISTINTAS PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICAS.

El análisis comparativo del riesgo embólico consiste en comparar el número de ETEs entre cada tipo de profilaxis mediante tablas dicotómicas de 2x2. En prevención primaria se realizaron comparaciones globales (riesgo de padecer un ETE en cualquier momento desde el inicio de la profilaxis) y también al primer año por ser éste en el que se produce mayor número de eventos. A continuación se aplicaron los test de Chi-cuadrado de Pearson, dividiendo a los pacientes en mayores y menores de 75 años. En prevención secundaria y debido a la escasa muestra (n=9 en FANV y n=4 en FAV), tan sólo se establecieron comparaciones globales y los test Chi-cuadrado.

8.1. Prevención Primaria: ETEs en FANV

8.1.1. ACO contra ausencia de profilaxis tromboembólica

a) Riesgo Global

	ETE	NO ETE	
NO Tto	39	51	90
ACO	1	40	41
	40	91	131

RR= 17.77
 p= 0.0000065
 IC= (2.53, 124.92)
 Intervalo de confianza (IC)
 Efectividad
 RR=0.06 (0.01, 0.40)
 NNT=2 ; IC (2, 3)

Tiene 17.77 veces más riesgo de ETE en prevención primaria el paciente sin profilaxis tromboembólica que el que toma ACO (con significación estadística, p=0.0000065).

b) Riesgo al primer año.

	ETE	NO ETE	
NO Tto	24	66	90
ACO	1	40	41
	25	106	131

RR= 10.93
 p= 0.002
 IC= (1.53, 78.09)
 Efectividad
 RR= 0.09 (0.01, 0.65)
 NNT = 4 (3, 7)

Tiene 10.93 veces más riesgo de ETE, al primer año, en prevención primaria el paciente sin profilaxis tromboembólica que el que toma ACO (con significación estadística, p=0.002).

c) Test Chi-cuadrado

	No Tto	ACO	
<75 años (p=0.0001)	23	0	Nº ETE
	44	23	Total pacientes
>75 años (p=0.039)	16	1	Nº ETE
	46	8	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, la ACO hace una prevención significativamente mayor del evento embólico que la ausencia de profilaxis tromboembólica, con significación estadística (p=0.0001 en menores de 75 años y p=0.039 en mayores de 75 años).

8.1.2. AA contra ausencia de profilaxis tromboembólica

a) Riesgo Global

	ETE	NO ETE	
NO Tto	39	51	90
AA	50	166	216
	89	217	306

RR= 1.87
p= 0.00066
IC= (1.33, 2.63)
Efectividad
RR =0.53 (0.38, 0.75)
NNT=5 (3, 12)

Tiene 1.87 veces más riesgo de ETE en prevención primaria el paciente sin profilaxis tromboembólica que el que toma AA (con significación estadística, p=0.00066).

b) Riesgo al primer año.

	ETE	NO ETE	
NO Tto	24	66	90
AA	20	196	216
	44	262	306

RR= 2.88
p= 0.0001
IC= (1.68, 4.94)
Efectividad
RR =0.35 (0.20, 0.60)
NNT= 6 (4, 13)

Tiene 2.88 veces más riesgo de ETE, al primer año, en prevención primaria el paciente sin profilaxis tromboembólica que el que toma AA (con significación estadística, p=0.0001).

c) Test Chi-cuadrado

	No Tto	AA	
<75 años	23	21	N° ETE
(p=0.001)	44	94	Total pacientes
>75 años	16	29	N° ETE
(p=0.214)	46	122	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, la AA hace una prevención más efectiva del evento embólico que la ausencia de profilaxis, con significación estadística en menores de 75 años (p=0.001), aunque sin significación en mayores (p=0.214).

8. 1.3. Antiagregación contra anticoagulación.

a) Riesgo Global

	ETE	NO ETE	
AA	50	166	216
ACO	1	40	41
	51	206	257

RR= 9.49
 p= 0.0045
 IC= (1.35, 66.78)
 Efectividad
 RR =0.11 (0.01, 0.74)
 NNT = 5 (4, 7)

Tiene 9.49 veces más riesgo de ETE en prevención primaria el paciente con AA que el que toma ACO (con significación estadística, p=0.0045).

b) Riesgo al primer año

	ETE	NO ETE	
AA	20	196	216
ACO	1	40	41
	21	236	257

RR= 3.80
 p= 0.2
 IC= (0.52, 27.51)
 Efectividad
 RR= 0.26 (0.04, 1.91)

Tiene 3.80 veces más riesgo de ETE, al primer año, en prevención primaria el paciente con AA que el que toma ACO, aunque sin significación estadística (p=0.2).

c) Test Chi-Cuadrado

	ACO	AA	
<75 años (p=0.012)	0	21	Nº ETE
	23	94	Total pacientes
>75 años (p=0.121)	1	29	Nº ETE
	18	122	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, la ACO hace una prevención mas efectividad del evento embólico que la AA, con significación estadística en menores de 75 años (p=0.012), aunque sin significación en mayores (p=0.121).

8.2. Prevención Primaria: ETEs en FAV

8.2.1. ACO contra ausencia de profilaxis tromboembólica

a) Riesgo Global

	ETE	NO ETE	
No Tto	17	3	20
ACO	1	28	29
	18	31	49

RR= 24.65
p= 0.0000001
IC= (3.56, 170.62)
Efectividad
RR= 0.04 (0.01, 0.28)
NNT = 1 (1, 2)

Tiene 24.65 veces más riesgo de ETE en prevención primaria en FAV el paciente que no toma profilaxis tromboembólica que el que toma ACO (con significación estadística, $p=0.0000001$).

b) Riesgo al primer año

	ETE	NO ETE	
No Tto	12	8	20
ACO	1	28	29
	13	36	49

RR= 17.40
p= 0.00004
IC= (2.45, 123.39)
Efectividad
RR= 0.06 (0.01, 0.41)
NNT=2 (1, 3)

Tiene 17.40 veces más riesgo de ETE, al primer año, en prevención primaria y en FAV, el paciente que no toma profilaxis tromboembólica que el que toma ACO, con significación estadística ($p=0.00004$).

c) Test Chi-cuadrado

	No Tto	ACO	
<75 años (p=0.00001)	12	0	Nº ETE
	13	24	Total pacientes
>75 años (p=0.028)	5	0	Nº ETE
	7	5	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, la ACO hace una prevención significativamente mayor del evento embólico que la ausencia de profilaxis tromboembólica en la FAV, con significación estadística (p=0.0001 en menores de 75 años y p=0.028 en mayores de 75 años).

8.2.2. AA contra ausencia de profilaxis tromboembólica.

a) Riesgo Global

	ETE	NO ETE	
NO Tto	17	3	20
AA	4	23	27
	21	26	47

RR= 5.74
 p= 0.0000072
 IC= (2.28, 14.44)
 Efectividad
 RR= 0.17 (0.07, 0.44)
 NNT=1 (1, 2)

Tiene 5.74 veces más riesgo de ETE en prevención primaria, en FAV el paciente sin profilaxis tromboembólica que el que toma AA (con significación estadística, p=0.0000072).

b) Riesgo al primer año

	ETE	NO ETE	
NO Tto	12	8	20
AA	1	26	27
	13	34	47

RR= 16.20
 p= 0.0000828
 IC= (2.29, 114.59)
 Efectividad
 RR=0.06 (0.01, 0.44)
 NNT=2 (1, 3)

Tiene 16 veces más riesgo de ETE, al primer año, en prevención primaria y en FAV el paciente sin profilaxis tromboembólica que el que toma AA (con significación estadística, $p=0.0000828$).

c) Test Chi-cuadrado

	No Tto	AA	
<75 años ($p=0.0001$)	12	2	Nº ETE
	13	17	Total pacientes
>75 años ($p=0.05$)	5	2	Nº ETE
	7	10	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, la AA hace una prevención mas efectiva del evento embólico que la ausencia de profilaxis, con significación estadística en menores de 75 años ($p=0.0001$) y en el límite en mayores ($p=0.05$).

8.2.3. AA contra ACO

a) Riesgo global

	ETE	NO ETE	
AA	4	23	27
ACO	1	28	29
	5	51	56

RR= 4.4
p=0.145
IC= (0.53,37.55)

Tiene 4.4 veces más riesgo de ETE en prevención primaria, en FAV el paciente que toma AA que aquel que toma ACO (sin significación estadística, p=0.145).

b) Riesgo al primer año

	ETE	NO ETE	
AA	1	26	27
ACO	1	28	29
	2	54	56

RR= 1.11
p= 0.727
IC= (0.07, 16.91)

Tienen aproximadamente el mismo riesgo de padecer un ETE (1.11 veces), al primer año, en prevención primaria y en FAV, el paciente que toma ACO que el que toma AA.

c) Test Chi-cuadrado

	ACO	AA	
<75 años (p=0.166)	0	2	Nº ETE
	24	17	Total pacientes
>75 años (p=0.524)	0	2	Nº ETE
	5	10	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, la ACO hace una prevención más efectiva del evento embólico que la AA, aunque sin significación estadística (p=0.166 en menores de 75 años, y p= 0.524 en mayores de 75 años).

8.3. Prevención Secundaria: ETEs en FANV

Tan sólo se compararon en este apartado riesgo y efectividad entre AA y ACO, porque en prevención secundaria todos los pacientes recibían uno de los dos tratamientos.

8.3.1. AA contra ACO

a) Riesgo Global

	ETE	NO ETE	
AA	5	36	41
ACO	4	32	36
	9	68	77

RR= 1.10
p= 0.5839
IC= (0.32, 3.78)
Efectividad

RR=0.91 (0.26, 3.14)

Tiene 1.10 veces más riesgo de ETE en prevención secundaria, en FANV el paciente que toma AA que el que toma ACO (sin significación estadística, p=0.5839).

b) Test Chi-cuadrado

	ACO	AA	
(p=1.00)	4	5	N° ETE
	36	41	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, la prevención resulta aproximadamente igual de eficaz en ambos grupos, sin significación estadística (p=1.00). El motivo de no poder discriminar entre ambas es la escasa muestra.

8.4. Prevención Secundaria: ETEs en FAV

8.4.1. AA contra ACO

a) Riesgo Global

	ETE	NO ETE	
AA	1	3	4
ACO	3	14	17
	4	17	21

RR= 1.42
 p= 0.602
 IC= (0.19, 10.30)
 Efectividad
 RR=0.71 (0.10, 5.13)

Tiene 1.42 veces más riesgo de ETE en prevención secundaria, en FAV el paciente que toma AA que el que toma ACO (sin significación estadística, p=0.602).

b) Test Chi-cuadrado

	ACO	AA	
(p=1.00)	3	1	N° ETE
	17	4	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, la prevención resulta aproximadamente igual de eficaz en ambos grupos, sin significación estadística (p=1.00). El motivo de no poder discriminar entre ambas es la escasa muestra.

8.5. Análisis comparativo del tiempo sin episodio tromboembólico en cada grupo.

Se aplicaron los Test de Kaplan-Meier para conocer cuál era el *tiempo sin ETE* en cada tipo de profilaxis. Se aplicaron a los 20 años para las FAV y tan sólo a los 10 años para las FANV. El motivo no es otro que intentar homogeneizar los grupos para hacerlos comparables, y en el caso de las FANV tan sólo se emplea la ACO desde hace 10 años. En las FAV se emplea desde hace más tiempo, por ello se aplicaron los Test a los 20 años. El resultado de los Test para el tiempo sin ETE mostró diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos, tanto en FANV como en FAV.

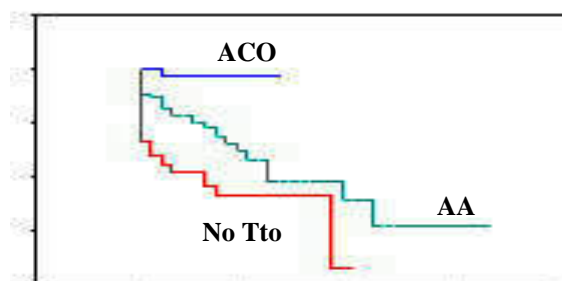


Fig 7.- Tras aplicar los Test de Kaplan-Meier en las FANV se observó un mayor tiempo sin ETE en el grupo tratado con ACO (Long Rank p=0.0001, Breslow p=0.0001)

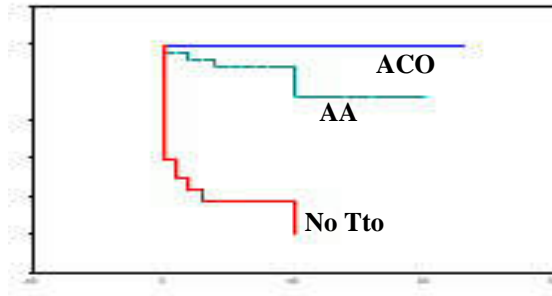


Fig 8.- Tras aplicar los Test de Kaplan-Meier en las FAV se observó un mayor tiempo sin ETE en el grupo tratado con ACO (Long Rank $p=0.0001$, Breslow $p=0.0001$)

9. EPISODIOS DE SANGRADO.

Se presentaron un total de 7 pacientes con sangrados mayores entre las FANV, 5 en menores de 75 años y 2 en mayores de 75. Tan sólo se registraron 5 pacientes con sangrados menores, 2 en menores de 75 años y 3 en mayores de 75 años. Entre las FAV se registraron un total de 4 pacientes con sangrados mayores, 3 en menores de 75 años y 1 en mayores de 75 años. Tan sólo se presentó un sangrado menor en el grupo tratado con antiagregantes (Fig 9).

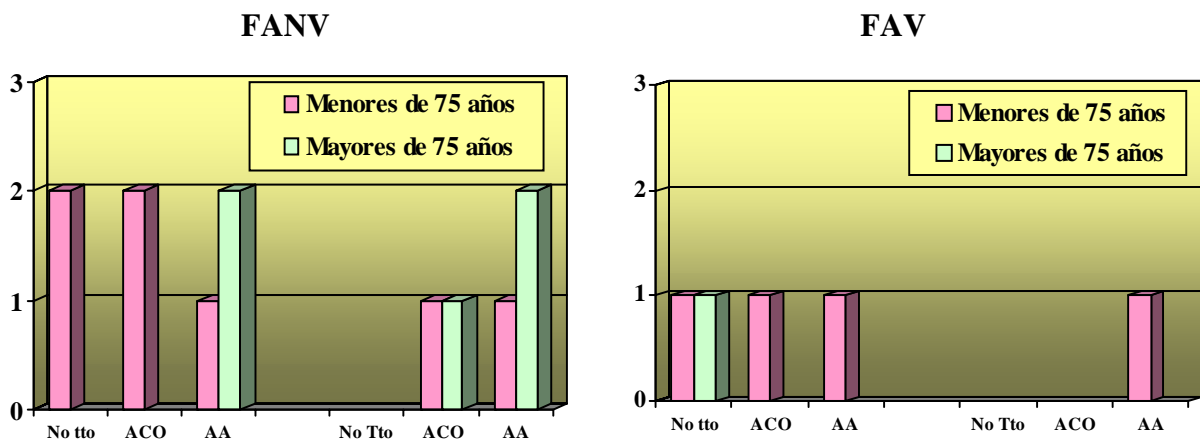


Fig. 9.- Episodios de sangrado mayor y menor en ambos tipos de FA (FANV y FAV), el primer grupo de columnas en cada gráfica representa los sangrados mayores por grupos terapéuticos y el segundo los sangrados menores.

Se registraron 11 pacientes con sangrados mayores globalmente (FANV y FAV) y fueron: 6 hemorragias cerebrales, 4 de ellas en pacientes sin profilaxis tromboembólica y 2 con anticoagulación (las 2 fallecieron, una mujer de 80 años con un hematoma subdural postraumático y otra de 70 de hemorragia parenquimatosa extensa); 5 hemorragias digestivas, 2 de ellas sin profilaxis, 2 en tratamiento antiagregante y 1 en tratamiento anticoagulante; por último se registraron 2 hemorragias intraabdominales (una retroperitoneal y otra en flanco derecho) en 2 pacientes que tomaban anticoagulantes. Dos pacientes sufrieron dos tipos diferentes de sangrado mayor.

Con respecto a los factores de riesgo embólico que más se repitieron entre las hemorragias cerebrales, tan sólo resultó llamativo que 3 de las 4 registradas entre las FANV sucedieron en pacientes con HTA (75%). Entre las FAV hubo 2 hemorragias cerebrales y ninguna tenía HTA. No se encontraron asociaciones en el resto de los factores.

Se registraron 6 pacientes con sangrados menores globalmente (FANV y FAV): 3 hematomas subcutáneos, 1 en un paciente anticoagulado y 2 en pacientes antiagregados; 2 hemartros, 1 en un paciente antiagregado y 1 en uno anticoagulado y 1 hematuria en un antiagregado.

10. MORTALIDAD.

Se registraron un total de 103 (24.23%) defunciones en el seguimiento de estos pacientes, 89 (86.40%) en FANV y 14 (13.59%) en FAV. El porcentaje relativo en ambos grupos fue: 25.57% en las FANV y 18.18% en las FAV. A su vez dividimos a estos pacientes según la causa de defunción en 6 grupos: *Exitus por FA*, si la defunción se producía como complicación directa de La FA; *Exitus por sangrado*, si se producía como complicación del sangrado cerebral; *Exitus vascular*, si se producía por alguna causa de origen cardiovascular (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, etc); *Muerte súbita*, si se producía súbitamente; *Exitus no vascular*, si fallecían por causa no vascular (neoplasias, infecciones, etc) y *No consta*, si no reflejaba la historia clínica la causa del fallecimiento del paciente. Los resultados se exponen en la tabla 14:

	FANV (89)	FAV (14)
Exitus por FA	15	
Exitus por Sangrado		2
Exitus Vascular	8	1
Muerte Súbita		1
Exitus no Vascular	31	5
No consta	35	5

Se presentaron 15 exitus como complicación directa del embolismo y todos se produjeron en las FANV. Los factores de riesgo embólico que más se repitieron en estos 15 pacientes fueron: HTA en 9 (60%), diabetes mellitus en 9 (60%), disfunción ventricular en 5 (33.33%), cardiopatía isquémica en 4 (26.7%), ACVA previo en 2 (13.3%) y aurícula mayor de 35 mm en 1 (6.7%).

Si agrupamos todas las muertes vasculares (exitus por FA, exitus por sangrado, exitus vascular y muerte súbita, n=27) los factores de riesgo que más se repitieron en las FANV (n=23) fueron: 11 tenían HTA (47.8%), 11 diabetes mellitus (47.8%), 10 disfunción ventricular (43.5%), 5 cardiopatía isquémica (21.7%), 3 ACVA previo (13.0%) y 1 aurícula mayor de 35 mm (4.3%). Entre las FAV (n=4), 2 tenían aurícula mayor de 35 mm (50%), 1 tenía cardiopatía isquémica (25%) y 1 disfunción ventricular (25%).

El análisis comparativo de la profilaxis tromboembólica en el momento de la defunción fue el siguiente:

10.1. Fibrilaciones Auriculares No Valvulares

10.1.1. ACO contra ausencia de profilaxis tromboembólica

	No Tto	ACO	
<75 años (p=0.845)	6	2	Nº Exitus
	44	23	Total pacientes
>75 años (p=0.028)	17	1	Nº Exitus
	46	18	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, se presentó menor mortalidad en pacientes con ACO que en ausencia de profilaxis tromboembólica, sin significación estadística en menores de 75 años (p=0.845) y con significación en mayores de 75 años (p=0.028).

10.1.2. AA contra ausencia de profilaxis tromboembólica

	No Tto	AA	
<75 años (p=0.683)	6	17	Nº Exitus
	44	94	Total pacientes
>75 años (p=1.00)	17	46	Nº Exitus
	46	122	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, se presentó menor mortalidad en pacientes con AA que en ausencia de profilaxis tromboembólica en menores de 75 años aunque sin significación estadística (p=0.845). En mayores de 75 años la mortalidad fue aproximadamente igual (p=1.00).

10.1.3. ACO contra AA

	ACO	AA	
<75 años (p=0.436)	2	17	Nº Exitus
	23	94	Total pacientes
>75 años (p=0.015)	1	46	Nº Exitus
	18	122	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, se presentó menor mortalidad en pacientes con ACO que con AA, sin significación estadística en menores de 75 años (p=0.436) y con significación entre los mayores de 75 años (p=0.015).

10.2. Fibrilaciones Auriculares Valvulares

10.2.1. ACO contra ausencia de profilaxis tromboembólica

	No Tto	ACO	
<75 años (p=0.845)	2	3	Nº Exitus
	13	23	Total pacientes
>75 años (p=0.028)	3	0	Nº Exitus
	7	5	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, se presentó menor mortalidad en pacientes con ACO que en ausencia de profilaxis tromboembólica, sin significación estadística en menores de 75 años (p=1.00) y con significación en mayores de 75 años (p=0.205).

10.2.2. AA contra ausencia de profilaxis tromboembólica

	No Tto	AA	
<75 años (p=1.00)	2	3	Nº Exitus
	13	17	Total pacientes
>75 años (p=0.644)	3	3	Nº Exitus
	7	10	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, se presentó aproximadamente la misma mortalidad en pacientes con AA que en ausencia de profilaxis tromboembólica en menores de 75 años (p=1.00). En mayores de 75 años la mortalidad menor en el grupo tratado con AA, aunque sin significación estadística (p=0.644).

10.2.3. ACO contra AA

	ACO	AA	
<75 años	3	3	Nº Exitus
(p=0.679)	24	17	Total pacientes
>75 años	0	3	Nº Exitus
(p=0.505)	5	10	Total pacientes

Al aplicar los test de Chi-cuadrado de Pearson, se presentó menor mortalidad en pacientes con ACO que con AA, sin significación estadística tanto en menores de 75 años (p=0.679), como en mayores de 75 años (p=0.505).

Entre las 23 muertes vasculares de las FANV, 10 no recibían profilaxis tromboembólica, 12 tomaban algún tipo de antiagregación y tan sólo 1 tomaba ACO. De entre las 4 muertes vasculares que se produjeron en el grupo de las FAV, 2 no recibían profilaxis, 1 tomaba AA y 1 ACO.

10.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA SUPERVIENCIA GLOBAL EN CADA GRUPO.

Se aplicaron los Test de Kaplan-Meier para conocer la *supervivencia global* en cada tipo de profilaxis tromboembólica y el sistema que se empleó fue a los 10 años para las FANV y a los 20 años para las FAV.

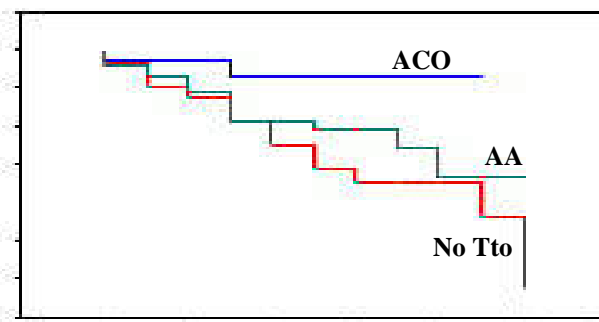


Fig 10.- Tras aplicar los Test de Kaplan-Meier en las FANV se observó una mayor supervivencia en el grupo tratado con ACO (Long Rank $p=0.02$, Breslow $p=0.06$)

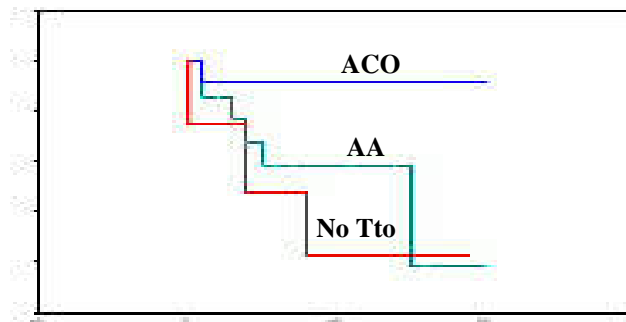


Fig 11.- Tras aplicar los Test de Kaplan-Meier en las FAV se observó una mayor supervivencia en el grupo tratado con ACO (Long Rank $p=0.11$, Breslow $p=0.15$)

11. VALORACIÓN DEL GRADO DE INDICACIÓN DE LA ACO EN PACIENTES CON FA EN NUESTRO MEDIO.

Se analizó el tratamiento antitrombótico prescrito a nuestra población en función de la edad, factores de riesgo embólico y contraindicaciones para el empleo de la ACO según recomendaciones de la American Heart Association¹³⁰ y otros^{11,23}. Los resultados mostraron un empleo subóptimo de la ACO. Al inicio del seguimiento, tan sólo se empleó la ACO en un 37.6% de las FAV, siendo el porcentaje de pacientes correctamente tratados, según los consensos, de 41.55% (esta cifra incluye a los pacientes con contraindicación para ACO, que recibían otro tipo de profilaxis). En el caso de las FANV el porcentaje de anticoagulación inicial fue de 11.8%, y el porcentaje de correctamente tratados del 26.8% (esta cifra incluye, además de a los contraindicados, a los menores de 65 años sin factores de riesgo, cuyo tratamiento indicado es la AA). Al final del seguimiento, el índice de anticoagulación en FAV fue de 68.42% y el porcentaje de correctamente tratados ascendía a 71.42%. En el caso de las FANV el índice de anticoagulados fue de 25.7%, y el porcentaje de pacientes correctamente tratados del 40.8%.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN.

La prevalencia global de la FA en nuestro estudio del C.S Espronceda en mayores de 40 años, extrapolable a toda la zona de salud de Chamberí, fue de 2,524%, con unos límites de confianza del 99% de 1,582 y 4,013%. Los valores obtenidos son similares a los de Philips et al³⁵ en Rochester (MN, USA), a los de Ott et al⁴⁴ en Rotterdam (Holanda) y a los de Lip et al⁴⁹ en Birmingham (UK), algo menores que los de Furberg et al⁴ (CHS) que los cifran en torno al 6.2% en varones y 4.8% en mujeres ó los de Sudlow et al⁴⁶ en Northumberland (UK) que se encuentran en torno al 4.7%.

La prevalencia por sexos fue de 2,473% en varones, con un intervalo de confianza de 1.55 y 3.95; y para mujeres de 2,555% con un intervalo de confianza de 1,602 y 4,07. La prevalencia por sexos en todos los estudios suele ser mayor en el varón, y de hecho, el riesgo de padecerla en éste es de 1.5 veces el de la mujer, pero, dado que la supervivencia suele ser mayor en las mujeres, la enfermedad suele aparecer más frecuentemente diagnosticada en ellas. No obstante, nuestra población constaba de un 38% de varones y un 62% de mujeres, si los porcentajes hubieran sido del 50%, las prevalencias habrían salido mayores en varones, aunque no 1.5 veces (en torno a 3.15% en varones y 2.05% en mujeres, a pesar de que estas cifras son proporcionales y no dependen directamente del análisis de los datos).

La edad media de los pacientes con FA en nuestro estudio fue de 75 años en las FANV y 67 años en las FA. La frecuencia acumulada se mostró máxima en el intervalo correspondiente a la séptima década de la vida (38.8% en FANV y 32.5% en FAV). La FAV etiopatogénicamente surge y da síntomas antes que la FANV; en su mayoría son

pacientes con valvulopatía mitral reumática en la juventud que expresan los primeros síntomas de afectación valvular en la década de los 40, y con la evolución de la valvulopatía aumenta el tamaño auricular y aparece la arritmia. Este mecanismo suele suceder antes que el de la FANV, cuya etiopatogénia se relaciona más con la aterosclerosis general y en concreto de la arteria para el nodo sinoauricular, y su aparición suele ser más tardía. Sin duda por eso la edad media al diagnóstico de los pacientes con FANV fue de 75 años y la de los pacientes con FAV de 67. Sin embargo, la evolución de ambas se solapa en el tiempo, siendo en ambos tipos de arritmia máxima en el intervalo correspondiente a la séptima década de la vida, quizá esto tenga relación con el ciclo vital normal de los pacientes ó con la evolución de la enfermedad.

Los factores de riesgo embólico que más se repitieron en la FAV fueron la aurícula mayor de 35 mm (29.9%), la disfunción ventricular (27.3%) y la HTA (31.2%). De éstos, los 2 primeros se encuentran en estrecha relación con su etiopatogénia y fisiopatología (valvulopatía, dilatación auricular, insuficiencia cardíaca). También en el caso de las FANV los factores de riesgo embólico más repetidos se relacionaron con la etiopatogénia de esta, como la HTA (59.81%), diabetes mellitus (23.9%), cardiopatía isquémica (21%) y disfunción ventricular (25.9%). Los 3 primeros son importantes factores de riesgo cardiovascular y aterosclerótico^{139,140}.

En la tabla 15 se expone una comparación entre los factores de riesgo embólico más frecuentes en los principales estudios controlados y en el nuestro (tan sólo se comparan las cifras correspondientes a las FANV y al inicio del reclutamiento).

Tabla 15.- Principales factores de riesgo embólico en los distintos ensayos clínicos.

	Espronc	SPAF ¹⁵	BAATAF ¹⁴	SPINAF ¹⁷	CAFA ¹⁶	AFASAK ¹²	EAF ¹⁰⁹
Edad	75a	67a	68a	67a	68a	74a	71 ^a
FA crónica	80%	66%	83%	86%	93%	-	78%
FA paroxística	20%	34%	17%	14%	7%	-	22%
Auric > 35 mm	10.1%	26%	41.1± 4.5	-	45.8± 8	-	44%
HTA	59.8%	52%	51%	62%	43%	33%	43%
Diabetes	23.9%	12%	14%	20%	14%	10%	12%
CPI (angor+IAM)	21%	29%	33%	44%	36%	27%	18%
Disf. Ven (ICC+HVI)	25.9%	31%	24%	30%	30%	50%	8%
ACVA ó TIA previo	10.3%	7%	3%	-	3.2%	6%	100%

El tipo de profilaxis empleada, reflejada en nuestras historias clínicas, reveló un bajo índice en la prescripción de anticoagulantes. En el caso de las FANV y como primera intención terapéutica, un 25% de los pacientes (90) no recibía tratamiento, un 11.8% recibía ACO (41) y un 62.9% AA (216 pacientes). En el caso de las FAV, el 26% (20 pacientes) no recibía profilaxis, el 26.3% (27 pacientes) recibía AA y el 37.7% (29 pacientes) ACO.

A 87 pacientes se les cambió el tratamiento durante el seguimiento, 63 en las FANV y 24 en las FAV. Entre las FANV, de los 63 cambios terapéuticos, 44 se produjeron tras un ETE aunque ya tenían indicación de tratamiento anticoagulante antes del evento. Los otros 19 cambios se hicieron espontáneamente sin precederse de ETE y tras ser reevaluados por sus facultativos en función de los factores de riesgo. Concluidos estos cambios 58 pacientes (16.71%) siguieron sin tratamiento, 87 pacientes (25.07%) recibieron ACO y 201 pacientes (57.92%) recibieron AA. Entre las FAV, de los 24 cambios terapéuticos, 18 fueron tras ETE y 6 espontáneamente. Concluidos estos cambios, 3 pacientes (3.94%) no recibían ningún tratamiento profiláctico, 52 (68.42%) recibían ACO y 21 (27.63%) AA.

Aproximadamente una cuarta parte del total de las FA (independientemente de su profilaxis) desarrolló un ETE, la mitad eran menores de 75 años y la mitad mayores. La gran mayoría de los ETE que se desarrollaron fueron ACVA, seguidos de TIA y a continuación embolias sistémicas en miembros inferiores.

El porcentaje de ETE fue aproximadamente igual en FA crónicas que en paroxísticas, incluso algo más elevado en estas últimas (25.71% de ETE en FANV crónicas por 26.47% en paroxísticas y 26.47% de ETE en FAV crónicas por 33.3% en paroxísticas).

El hecho de que siendo las FA paroxísticas mucho menos frecuente (15-20% del total de las FA) tenga el mismo riesgo embólico que las crónicas, provoca dos reflexiones: la primera teórica, por la hipótesis de que los cambios cardiodinámicos recientes hicieran más probable el riesgo embólico (a favor de esto iría el hecho de que los fenómenos embólicos son más frecuentes en el primer año de FA y el hecho de que las cardioversiones también lo hagan más frecuentemente); la segunda es práctica, e iría dirigida a no infravalorar el hecho de que la arritmia sea paroxística a la hora de iniciar la profilaxis en presencia de factores de riesgo embólico. De hecho, el 30% de las FANV paroxísticas y el 33% de las FAV paroxísticas, no recibían tratamiento profiláctico.

La profilaxis tromboembólica en prevención primaria que recibían los pacientes con FANV (fig.5, pg 87) en el momento de padecer el ETE fue la siguiente: de 90 pacientes sin profilaxis, se desarrolló un ETE en 39 (43.3%); de 41 que tomaban ACO,

tan sólo aconteció un ETE a 1 (2.4%); y de los 217 que tomaban AA ocurrió el ETE en 50 (23.1%). En el caso de las FAV (fig.6, pg 88) ocurrió un ETE a 17 (85%) de los 20 pacientes que no recibían profilaxis, a 4 (14.81%) de los 27 que recibían AA y a ninguno de los que recibían ACO. El análisis comparativo de riesgo y efectividad profiláctica en prevención primaria en los distintos grupos terapéuticos fue el siguiente:

Entre las FANV la ACO fue más eficaz en la prevención del evento embólico que la ausencia de tratamiento, con significación estadística tanto en menores de 75 años ($p=0.0001$) como en mayores ($p=0.039$). En el cálculo del riesgo global tenían 30.59 veces más riesgo de ETE en prevención primaria los pacientes sin profilaxis que los que tomaban ACO y 14.56 veces más riesgo al primer año. La RRR global de ACO frente a la ausencia de tratamiento fue del 95%. La AA también fue más eficaz que la ausencia de tratamiento en la prevención del ETE, con significación en menores de 75 años ($p=0.001$), aunque sin ella en mayores de 75 ($p=0.214$). En el cálculo global, tuvieron 2.54 veces más riesgo de ETE los pacientes sin profilaxis que los sometidos a AA, este cálculo aumentó en el primer año de diagnóstico de la FA a 3.56 veces. La RRR global fue de 46.51% a favor de AA frente a la ausencia de profilaxis. El análisis comparativo entre ACO y AA demostró más efectividad a favor de la ACO, aunque sólo con significación estadística en menores de 75 años ($p=0.012$). El análisis mostró 12.05 veces más riesgo de padecer un ETE en prevención primaria en la población sometida a AA que en la sometida a ACO. En el primer año el riesgo también fue mayor (4.08 veces más con AA que con ACO). La diferencia en la RRR entre ACO y AA fue de 48.49% a favor de ACO.

Los resultados obtenidos son similares a los de la mayoría de los estudios, quizá y al igual que en el estudio BAATAF¹⁴ (aunque en éste la ACO era a dosis bajas) la RRR ha salido muy alta (86% en el BAATAF y 95% en el presente estudio). También se obtuvieron rendimientos preventivos demasiado altos en AA (RRR 46.51% contra ausencia de tratamiento); éstas cifras tan sólo se habían observado en el estudio SPAF I⁵⁶ (RRR de 42% de AA frente a placebo). La comparación entre ACO y AA tan sólo salió significativa en menores de 75 años. En el estudio SPAF II¹⁹ no se obtuvo significación en ningún rango de edad, aunque, como en el presente, mostró mayor efectividad preventiva el grupo anticoagulado.

Entre las FAV, la ACO resultó mucho más efectiva aún que en las FANV para la prevención del ETE que la ausencia de tratamiento, con significación estadística tanto en menores de 75 años ($p=0.00001$), como en mayores ($p=0.028$). El cálculo del riesgo mostró 158.67 veces más riesgo global de padecer un ETE en pacientes sin tratamiento que en los sometidos a ACO (5 veces más que en las FANV). El riesgo al primer año ya llegaba a 42 veces más sin tratamiento que con ACO. La RRR global fue del 96%. La AA también demostró más efectividad que la ausencia de tratamiento en la prevención del ETE con significación estadística en menores de 75 años ($p=0.0001$) y quedando en el límite de la significación en mayores de 75 ($p=0.05$). El análisis mostró además que la ausencia de tratamiento profiláctico tenía 32.58 veces más riesgo de desarrollar ETE que la AA globalmente y 39 veces más riesgo en el primer año. La RRR global de la AA frente a la ausencia de tratamiento fue del 78%. El análisis entre ACO y AA demostró mayor efectividad preventiva a favor de ACO pero sin significación ($p=0.166$ en menores de 75 años y $p=0.524$ en mayores). El análisis del riesgo mostró 12.05 veces

más riesgo de ETE en el grupo tratado con AA, aunque el riesgo al primer año fue el mismo. La diferencia de la RRR entre ACO y AA fue del 18% a favor de ACO.

El análisis de la prevención secundaria es más complicado por la escasa muestra en este tipo de profilaxis. De los 90 pacientes a los que aconteció un ETE en la FANV, a 9 (9.8%) les repitió un 2º ETE. La profilaxis tromboembólica que seguían estos pacientes ese momento en 5 pacientes fue AA y en 4 ACO. Entre las 21 FAV con primer ETE, a 4 (19.04%) les repitió el 2º ETE, 3 tomaban ACO y 1 AA. El análisis comparativo de efectividad no mostró apenas diferencias en ambos grupos ($p=1.00$ en FANV y $p=1.00$ en FAV) y los riesgos globales también fueron similares en ambos grupos. Dado que los pacientes que desarrollan la enfermedad son los que más frecuentemente evolucionan en ella (un 20% de pacientes con ETE repiten un nuevo ETE según el estudio EAFT¹⁰⁹), es más fácil encontrar a un paciente con ACO una vez acontecido un ETE que sin ACO, e incluso es más probable que se encuentren con ACO si les vuelve a suceder un segundo ETE, y eso no hace a la profilaxis con ACO de mayor riesgo. Pero probablemente con AA ó sin tratamiento el riesgo de nuevo ETE sería aún mayor.

Se utilizó el test de Kaplan-Meier para valorar el tiempo sin ETE con profilaxis tromboembólica, tanto en FANV como en FAV. En las primeras tan sólo a 10 años, porque el empleo de ACO en FANV se inició en 1989, desde el estudio AFASAK¹². En cambio en las FAV se ha valorado el tiempo sin ETE a 20 años, porque se empleaba la ACO en valvulares desde hace más tiempo que en la FANV. Los resultados ofrecieron en ambos casos periodos más largos sin ETE en ACO que en AA y a su vez en AA que

sin tratamiento profiláctico con significación en los test de Log Rank ($p=0.0001$) y Breslow ($p=0.0001$).

En ambos grupos se presentaron aproximadamente los mismos sangrados mayores (7 en FANV y 4 en FAV), la mayoría de ellos en sujetos menores de 75 años. Tomados conjuntamente se presentaron un total de 6 hemorragias cerebrales, 4 en sujetos sin tratamiento profiláctico y 2 en ACO. Hubo por tanto más hemorragias en pacientes no tratados, pero de entre ellas ninguno falleció; sin embargo, las 2 pacientes anticoaguladas fallecieron (una mujer de 80 años con una hemorragia subdural postraumática al caerse en su domicilio tomando ACO; y otra mujer de 70 años, también con ACO que desarrolló una hemorragia intraparenquimatosas). El 75% de las FANV que desarrollaron hemorragia cerebral eran hipertensas y menores de 75 años; entre las 2 hemorragias cerebrales registradas en FAV ninguna era hipertensa, una mayor de 75 años y la otra menor. En consonancia con los datos de Gitter et al¹¹⁷ y Fihn et al¹¹⁸, las hemorragias se produjeron mayoritariamente en menores de 75 años y, al menos en el caso de las FANV, probablemente tuvieron relación con otros factores de riesgo hemorrágico, especialmente HTA.

Entre las hemorragias digestivas apenas hubo diferencias, aunque sólo 1 paciente tomaba ACO. Se registraron 2 hematomas intraabdominales (1 retroperitoneal y 1 en flanco) y en ambos el tratamiento era ACO, como se comenta en los resultados.

Llama además la atención en el estudio la escasa cantidad de complicaciones hemorrágicas menores, tan sólo 6, cuando en la mayoría de los estudios duplican ó triplican a los sangrados mayores. El motivo probablemente sea el infrarregistro en la

historia clínica de los mismos por el médico ó incluso, con más probabilidad, porque el paciente ni siquiera acudiese a consulta. A favor de esto último iría el hecho de que cualitativamente el tipo de sangrado menor que se recoge en la historia parece ser menos banal (hemartros, hematuria, hematoma subcutáneo).

En lo relativo a la mortalidad, se registraron un total de 103 defunciones en el seguimiento de estos pacientes, 89 en FANV (25.57%) y 14 en FAV (18.18%). Las defunciones se subdividieron en seis subgrupos en función de la causa de la misma (exitus por la FA, exitus por el sangrado cerebral, exitus vascular (IAM, ICC, TEP), muerte súbita, exitus no vascular y los que no consta el diagnóstico en la historia clínica), quedando los resultados expuestos en la tabla 14.

Si agrupamos todas las defunciones de origen vascular (n=27) y analizamos los factores de riesgo embólico sucede algo similar a lo anteriormente expuesto en el análisis descriptivo de los tipos de FA. Los factores de riesgo que más se repitieron en las muertes vasculares de las FANV fueron los más relacionados con su etiopatogénia y fisiopatología (HTA, diabetes, disfunción ventricular y cardiopatía isquémica). Del mismo modo ocurrió en las FAV, siendo el factor más frecuentemente asociado a su mortalidad vascular el crecimiento auricular izquierdo. De las 23 muertes vasculares en la FANV, 10 no recibían ningún tipo de profilaxis tromboembólica, 12 recibían AA y 1 ACO. En el caso de las 4 muertes vasculares de las FAV, 2 no recibían profilaxis, 1 tomaba AA y 1 ACO

Se practicaron los test Chi-cuadrado para analizar comparativamente qué tratamiento profiláctico tenían los pacientes en el momento de su defunción. Así, en el

caso de las FANV, la ACO presentó significativamente menos mortalidad que la AA ó la ausencia de tratamiento en pacientes mayores de 75 años ($p=0.028$ contra ausencia de tratamiento y $p=0.015$ contra AA). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con AA y el no tratado ($p=1.00$). En menores de 75 años, la mortalidad siempre fue menor en ACO, aunque sin significación estadística. En el caso de las FAV también fue siempre menor la mortalidad con ACO, aunque sólo alcanzó significación estadística contra ausencia de tratamiento y en sujetos mayores de 75 años.

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto las supervivencias en las gráficas de Kaplan-Meier por grupos terapéuticos fueron menores en no tratados, seguidas de las supervivencias en pacientes sometidos a AA y los mejores tiempos de supervivencia correspondieron al grupo de pacientes tratados con ACO. Los Test de Log Rank ($p=0.02$) y Breslow ($p=0.06$) fueron más llamativos en las FANV (en las que se individualizaron los trazados de supervivencia), que en las FAV, en las que se objetiva una gran diferencia de supervivencia entre el grupo tratado con ACO y las otras 2 categorías (AA y ausencia de tratamiento). Sin embargo, como las mortalidades se solapan en estas 2 últimas, los Test no salen significativos (Log Rank $p=0.111$ y Breslow $p=0.1520$).

Cabe hacer un último comentario sobre el nivel de anticoagulación en nuestro medio. Es conocido el hecho de la infrautilización de la ACO en la profilaxis tromboembólica mundialmente, estudios europeos, como el de Bungard y cols¹¹³ demuestran que el índice de prescripción de ACO en Europa está entre el 15 y el 44% de lo que se debiera en función de la edad y los factores de riesgo embólico según las recomendaciones de la American Heart Association¹³⁰ y otras guías de actuación^{11,23}.

En nuestro medio, según estudios de Brotons y cols²⁷ y Sánchez y cols²⁸, el nivel de prescripción de ACO esta entre el 15 y el 30%. En nuestro estudio, como primera intención terapéutica, nuestros profesionales sanitarios tan sólo anticoagulaban el 11.8% de lo que debieran en el caso de las FANV y el 37.6% en el caso de las FAV (Fig. 12). Al final del seguimiento, sumados todos los pacientes en los que se cambió la prescripción a ACO (la mayoría tras ETE), a los menores de 65 años sin factores de riesgo embólico, correctamente tratados con AA (en las FANV) y sumando a aquéllos en los que, queriéndose instaurar tratamiento con ACO, este no fue posible por las contraindicaciones al empleo de los mismos, se alcanzó un nivel de profilaxis correcta del 40.8% en FANV y 71.42% en FAV. El nivel por tanto, sigue siendo bajo, sobre todo en FANV.

Son necesarios más estudios, no sólo de intención terapéutica sino de seguimiento, para mejorar estas barreras al empleo de anticoagulantes en la profilaxis tromboembólica en la fibrilación auricular.

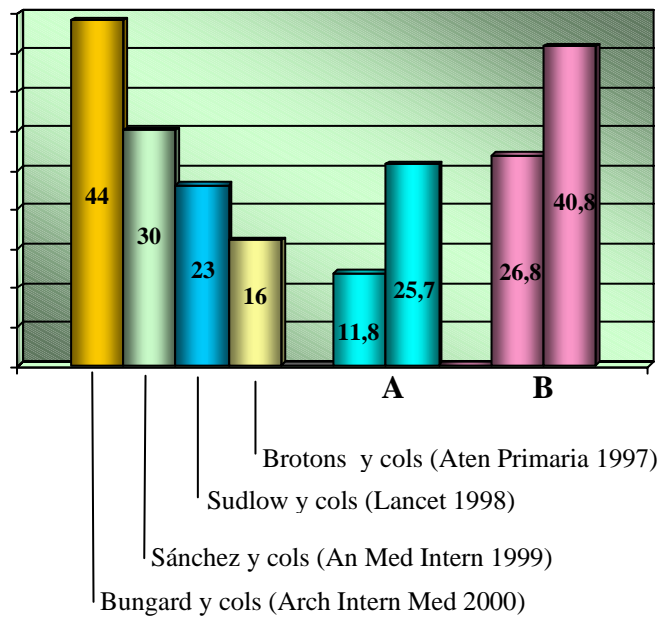


Fig. 12.- Índice de prescripción de ACO en FANV en diversos estudios. Las columnas centrales (A) representan el grado de prescripción de ACO al inicio y al final del estudio y las columnas de la derecha (B) el porcentaje de pacientes correctamente tratados al inicio y al final del seguimiento.

SÍNTESIS Y CONCLUSIONES

SÍNTESIS.

1. La prevalencia global de fibrilación auricular en pacientes mayores de 40 años, en la zona centro de Madrid analizada, fue de 2,5%, con un intervalo de confianza de 1,58-4,01%, predominando en mujeres.
2. Fue más frecuente la fibrilación auricular no valvular (348 casos) que la valvular (77 casos).
3. La profilaxis tromboembólica mediante anticoagulación oral se realizó más frecuentemente en la fibrilación auricular valvular que en la no valvular.
4. En **Prevención Primaria**, la anticoagulación oral resultó más efectiva que la antiagregación ó la ausencia de tratamiento en la profilaxis tromboembólica, tanto en fibrilación auricular valvular como no valvular.
5. La antiagregación resultó a su vez más efectiva que la ausencia de tratamiento en la profilaxis tromboembólica.
6. La fibrilación auricular paroxística, responsable de un número igual o mayor de ETE que la crónica, se encuentra infravalorada a efectos de profilaxis.
7. En **Prevención Secundaria** no hubo diferencias significativas, en términos de efectividad, entre anticoagulación y antiagregación, lo que atribuimos al pequeño tamaño de la muestra en este tipo de profilaxis.

8. No hubo diferencias significativas de seguridad, en términos de sangrado, entre anticoagulación, antiagregación ó ausencia de tratamiento.

9. La anticoagulación oral disminuyó la mortalidad global, con respecto a la antiagregación ó la ausencia de tratamiento en pacientes con fibrilación auricular, tanto valvular como no valvular.

10. El grado de anticoagulación oral en nuestra serie al inicio del seguimiento fue del 11% en las FANV, alcanzando un máximo de utilización del 25% al final del estudio. En el caso de las FAV subió del 37% al 68%. El grado de pacientes correctamente tratados según las recomendaciones de la American Heart Association subió del 26.8% (al inicio del seguimiento) al 40.8 % en las FANV, y del 37.6% al 71.4% en las FAV.

CONCLUSIONES

1. Confirmamos en nuestra serie, de acuerdo con diversos estudios, la efectividad y seguridad de la profilaxis tromboembólica en la fibrilación auricular mediante anticoagulación oral, en pacientes adecuadamente seleccionados y controlados.
2. Detectamos, en nuestro medio, una infrautilización de la anticoagulación oral en estos pacientes.
3. Debiera promocionarse un mayor grado de anticoagulación oral en la fibrilación auricular, lo que sin duda redundaría en un mayor beneficio para el paciente y un menor coste sociosanitario.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA.

1. Wolf, PA; Dawber, TR; Emerson Thomas, H; Kannel, WB. "Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study". *Neurology* 1978. 28; 973-977.
2. Kannel, WB; Abbott, RD; Savage, DD; Mc Namara, PM. "Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation; the Framnigham study". *N Engl J Med.* 1982; 306: 1018-1022.
3. Wolf, PA, Abbott, RD; Kannel, WB. "Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham heart study". *Stroke* 1991; 22: 983-988.
4. Furberg, CD; Psaty, BM; Manolio, TA; Gardin, JM; Smith, VE; Rautaharju, PM for the CHS collaborative research group. "Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-241.
5. Lake, FR; Cullen, KJ; de Klerk; NH; Mc Call, MG; Rosman, DL. "Atrial fibrillation and mortality in an elderly population" *Aust NZ J Med* 1989; 19: 321-326 in Ryder, KM; Benjamin, EJ. "Epidemiology and significance of atrial fibrillation". *Am J Cardiol* 1999; 84: 131R-138R.
6. Ryder, KM; Benjamin, EJ. "Epidemiology and significance of atrial fibrillation". *Am J Cardiol* 1999; 84: 131R-138R.
7. Gustafsson, C; Ausplund, K; Britton, M; et al. "Cost efectiveness of stroke prevention in atrial fibrillation: Swedish national perspective". *BMJ* 1992; 305: 1457-1460.

8. Matchar, DB; Samsa, GP. "Secondary and tertiary prevention of stroke: patients outcomes research team: excerpts, seventh progress report". Durham NC: Center for Health Policy Research and Education. Duke University, USA, 1995.
9. Wolf, PA; Mitchell, JB; Baker, CS; Kannel, WB; D'Agostino, RB. "Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs". Arch Intern Med. 1998; 158: 229-234.
10. Lightowlers, S; McGuire, A. "Cost effectiveness of anticoagulation in nonrheumatic atrial fibrillation in primary prevention of ischemic stroke". Stroke 1998; 29: 1827-1832.
11. Howard, PA. "Guidelines for stroke prevention in patients with atrial fibrillation". Drugs 1999; 58(6): 997-1009.
12. Petersen, P; Godtfredsen, J; Boysen, G; Andersen E; Andersen, B. "Placebo controlled, randomised trial for warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complication in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study". Lancet 1989; 1: 175-179.
13. Bogousslavsky, J; van Melle, G; Regli, F; Kappenberger, L. "Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: The Lausanne stroke registry". Neurology 1990; 40: 1046-1050.
14. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. "The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation". N Engl J Med 1990; 323: 1505-1511.
15. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. "Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. Final results". Circulation 1991; 84: 527-539.

16. Connolly, SJ; Laupacis, A, Gent, M; Roberts, RS; Cairns, JA; Joyner, C; et al. "Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study". *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
17. Ezekowitz, MD; Bridgers, SL; James, KE; Garliner, NH; Colling, CL; Gornick, CC; et al from the veterans affairs stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation investigators. "Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation". *N Engl J Med*. 1992; 327: 1406-1412.
18. Atrial Fibrillation Investigators "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: 1449-1457.
19. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. "Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study". *Lancet*. 1994; 343: 687-691.
20. Yamanouchi, H, Mizutani, T; Matsushita, S; et al "Paroxysmal atrial fibrillation: high frequency of embolic brain infarction in elderly autopsy patients". *Neurology* 1997; 49: 1961-1964.
21. Li-Saw-Hee, FL; Blann, AD; Lip, GY."Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation". *Stroke*. 2000; 31(4): 828-33.
22. Kalra, L; Yu, G; Pérez, I; Lakhani, a; Donaldson, N. "Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness." *BMJ*. 2000; May 6; 320 (7244): 1236-9.

23. Thomson, R; Parkin, D; Eccles, M; Sudlow, M; Robinson, A. Decision analysis and guidelines for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet*. 2000; 355: 956-962.
24. Cohen, N; Almozni-Sarafian, D; Alon, I; Gorelik, O; Koopfer, M; Chachashvily, S; Shteinshnaider, M; Litvinjuk, V; Modai, D. Warfarin for stroke prevention still underused in atrial fibrillation: patterns of omission. *Stroke*. 2000; 31 (6): 1217-22.
25. Connolly, SJ. Anticoagulation for patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke. *BMJ*. 2000; 320: 1219-1220.
26. Farré, J; Navarro, F; Romero, J; Rivas, D; Manuel Rubio, J; Sanziani, L. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 1996; 49 Suppl 2: 42-49.
27. Brotons, C; Moral, I; Antón, JJ; Cobos, M; Cucurull, E; Gallego, C; et al. "Tratamiento preventivo de la fibrilación auricular no reumática: de la eficacia de los ensayos clínicos a la efectividad de la práctica médica". *Aten Primaria* 1997; 20: 367-371.
28. Sánchez, JF; García, L; Chiquero, M; Lozano, G; Pérez, S; Alonso, T; et al. "Tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular no reumática. ¿Cumplimos las recomendaciones de los ensayos clínicos? ". *An Med Interna* 1999; 16 (11): 569-573.
29. Falcó Ferrer, V; Len Abad, O; Iglesias Saez, D; Pérez Vega, C; Reina, C; Roselló, J; et al. "Análisis de los factores asociados a la indicación de tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular crónica. Estudio prospectivo de 170 pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna". *Rev Clin Esp* 2000; 200: 203- 207.

30. Palomeras Soler, E; Roquer González, J. Atrial fibrillation and stroke. *Neurología*. 2000; 15(2): 51-57.
31. Bayes de Luna, A; Oter Rodriguez, R. "Arritmias" en Soler Soler, J; Bayes de Luna, A. "Cardiología". 1986. Ed Doyma; cp 17: 263-310.
32. Godtfredsen, J. "Atrial Fibrillation. Course and prognosis. A follow up study of 1212 cases" en Kulbertus, HE; Olson, SB; Schlepper, M, et al. "Atrial Fibrillation". *Astra cardiovascular* 1982.
33. Pobrid, PJ. "Atrial Fibrillation in the elderly". *Cardiol Clin* 1999; 17(1): 173-188.
34. Probst, P; Goldschalager, N; Selzer, A. "Left atrial size and atrial fibrillation in mitral stenosis: factors influenciing their relationship". *Circulation* 1973; 48: 1282-1287.
35. Philips, SJ; Whisnant, JP; O'Fallon, WM; Frye, RL. "Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota" *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 344-359.
36. Levy, S; Breithardt, G; Campbell, RWF; Camm, AJ; Daubert, JC; Allesie, M; et al "Atrial fibrillation current knowledge and recomendations for management" (working group report). *Eur Heart J*. 1998; 19: 1294-1320.
37. Benjamin, EJ; Levy, D; Varizi, SM; D'Agostino, RB; Belanger, AJ; Wolf, PA. "Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham heart study". *JAMA* 1994; 271(4): 840-844.
38. Psaty, BM; Manolio, TA; Kuller, LH; Kronmal, RA, Cushman, M; Fried, LP; et al "Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults". *Circulation* 1997; 96: 2455-2461.

39. Zafiris, J; Beevers, DG; Lip, GYH. "Acute admissions with atrial fibrillation in a British multiracial hospital". Br J Clin Prac 1997; 51: 91-96 in Ryder, KM; Benjamin, EJ. "Epidemiology and significance of atrial fibrillation". Am J Cardiol 1999; 84: 131R-138R.
40. Maru, M. "Atrial Fibrillation and embolic complications". E Afr Med J 1997; 74: 3-5 in Ryder, KM; Benjamin, EJ. "Epidemiology and significance of atrial fibrillation". Am J Cardiol 1999; 84: 131R-138R.
41. Boysen, G; Nyboe, J; Appleyard, M; Sorensen, PS; Boas, J; Somnier, F; et al . "Stroke incidence and risk factors for stroke in copenhagen, Denmark". Stroke 1988; 19: 1345-1353.
42. Onundarson, PT; Thorgeirsson, G; Jonmundsson, E; Sigfusson, N; Hardarson, T. "Chronic atrial fibrillation-epidemiologic features and 14 years follow-up: a case-control study". Eur Heart J 1987; 8: 521-527.
43. Gehring; J; Perz, S; Stieber, J; Kufner, R; Keil, U. "Cardiovascular risk factors, ECG abnormalities and quality of life in subjects with atrial fibrillation". Soz Praventivmed 1996; 41: 185-193 in Ryder, KM; Benjamin, EJ. "Epidemiology and significance of atrial fibrillation". Am J Cardiol 1999; 84: 131R-138R.
44. Ott, AO; Breteler, MMB; de Bruyne, MC; van Harskamp, F; Grobbee, DE; Hoffman, A. "Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: the Rotterdam study". Stroke 1997; 28: 316-321.
45. Langenberg, M; Hellemons, BSP; van Ree, JW; Vermeer, F; Lodder, J; Schouten, HJA; et al. "Atrial fibrillation in elderly patients: prevalence and comorbidity in general practice". BMJ 1996; 313: 1534-

46. Sudlow, M; Thompson, R; Thwaites, B; Rodgers, H; Kenny, RA. "Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulation in the community". *Lancet* 1998; 352: 1167-1171.
47. Wheeldom, NM; Tayler, DI; Anagnostou, E; Cook, D, Wales, C; Oakley, GDG. "Screening for atrial fibrillation in primary care". *Heart* 1998; 79: 50-55.
48. Hill, JD; Mottram, EM; Killeen, PD. "Study of the prevalence of atrial fibrillation in general practice patients over 65 years of age". *J R Coll Gen Pract* 1987; 37: 172-173.
49. Lip, GYH, Golding, DJ; Nazir, M; Beevers, DG; Child, DL; Fletcher, RI. "A survey of atrial fibrillation in general practice: the west Birmingham atrial fibrillation project". *Br J Gen Pract* 1997; 47: 285-289.
50. Lip, GYH; Bawden, L; Hodson, R; Rutland, E; Snatchfold, J; Beevers, DG. "Atrial fibrillation among the Indo-Asian general practice population: the west Birmingham atrial fibrillation project". *Int J Cardiol* 1998; 65: 187-192.
51. Nakayama, T; Date, C; Yokohama, T; Yoshiike, N; Yamaguchi, M; Tanaka, H. "A 15.5 years follow-up study of stroke in a Japanese provincial city". *Stroke* 1997; 28: 45-52.
52. Lok, NS; Lau, CP. "Prevalence of palpitations, cardiac arrhythmias and their associated risk factors in ambulatory elderly". *Int J Cardiol* 1996; 54: 231-236.
53. Kaushal, SS; DasGupta, DJ; Prashar, BS; Bhardwaj, AK. "Electrocardiographic manifestation of healthy residents of a tribal Himalayan village". *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 15-16 in Ryder, KM; Benjamin, EJ. "Epidemiology and significance of atrial fibrillation". *Am J Cardiol* 1999; 84: 131R-138R

54. Wolf, PA, Benjamin, EJ; Belanger, AI; Kannel, WB; Levy, D; D'Agostino, RB. "Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham study". *Am Heart J* 1996; 131: 790-795.
55. Khran, AD, Manfreda, J; Tate, RB; Mathewson, FA; Cuddy, TE. "The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba follow-up study". *Am J Med* 1995; 98: 476-484.
56. Flegel, KM; Shipley, MJ; Rose, G. "Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation". *Lancet* 1987; 1: 526-529.
57. Falk, RH. "Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies". *Am J Cardiol* 1998; 82: 10N-17N.
58. Carson, PE; Johnson, GR; Dunkman, WB. "The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFt studies". *Circulation* 1993; 87 (6suppl): 102 S-110 S.
59. Doval, HC; Nul, DR; Grancelli, HO. "Randomized trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure". *Lancet* 1994; 344: 493-498.
60. Stevenson, WG; Stevenson, LW, Middlekauff, HR. "Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure". *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1458-1463.
61. Gosselink, ATH; Blanksma, PK, Crijns, H. "Left ventricular beat-to-beat performance in atrial fibrillation: contribution to Frank-Starling mechanism after short rather than long RR intervals". *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1516-1521.
62. Graham, GK; Taylor, JA; Ellis, LB; Greenberg, DJ; Robbins, SL. "Studies in mitral stenosis: a correlation of postmortem findings with the clinical course in the disease in one hundred and one cases". *Arch Intern Med* 1951; 88: 532-547.

63. Thiedemann, KU; Ferrans, VJ. "Left atrial ultrastructure in mitral valvular disease". *Am J Pathol* 1977; 89: 575-604.
64. Anonymous. "Randomized, double blind comparison of reptilase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction: trial to investigate equivalence (INJECT)". *Lancet* 1995; 346: 329-336.
65. Cameron, A; Schwartz, MJ; Kronmal, RA, Kosinski, AS. "Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS registry)". *Am J Cardiol* 1988; 61: 714-717.
66. Kannel, WB; Abbott, RD; Savage, DD. "Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham study" *Am Heart J* 1983; 106: 389-396.
67. Polanczyk, CA; Goldman, L; Marcantonio, ER; Orav, EJ; Lee, TH. "Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay". *Ann Intern Med* 1998; 129: 279-285.
68. Aranki, SF; Shaw, DP; Adams, DH; Rizzo, RJ; Couper, GS, Vandervliet, M; et al. "Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources". *Circulation* 1996; 94: 390-397.
69. American Heart Association. 1999 Heart and stroke Statistical update. Dallas, tex: American Heart Association 1998.
70. Sawin, CT; Geller, A; Wolf, PA; et al "Low Serum Thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older patients". *N engl J Med* 1994; 331: 1249-1252
71. Camm, AJ; Obel, OA. "Epidemiology and mechanism of atrial fibrillation and atrial flutter". *Am J Cardiol* 1996; 78(8 A): 3-11.
72. Zarco Montejo, J; Saenz de la Calzada, C. "Actuación ante la fibrilación auricular". *MEDIFAM* 1998; 8: 355-368.

73. Brugada, R; Tapscott, T; Czernuszewicz, GZ; Marian, AJ; Iglesia, A; Mont, L; et al. "Identification of a genetic locus for a familiar atrial fibrillation". *N Engl J Med* 1997; 336: 905-911.
74. Chesebro, JH; Fuster, V; Halperin, JL. "Atrial fibrillation risk marker for stroke (editorial)". *N Engl J Med* 1990; 323: 1566-1568.
75. Wolf, PA; Abbott, RD; Kannell, WB. "A major contributor to stroke in the elderly". *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561-1564.
76. Petersen, P; Godtfredsen, J; "Emboic Complications in paroxysmal atrial fibrillation". *Stroke* 1986; 17: 622-626.
77. Hart, RG; Pearce, LA; Rothbart, RM; McAnulty, JH; Ainger, RW; Halperin, JL. "Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy". *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-187.
78. Ezekowitz, MD; James, KE; Nazarian, SM; Davenport, J, Broderick, JP; Gupta, SR; et al from the veterans affair stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation investigators. "Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation". *Circulation* 1995; 92: 2178-2182.
79. Feinberg, WM; Seeger, JF; Carmody, RF, Anderson, DC; Hart, RG; Pearce, LA. "Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation". *Arch Intern Med* 1990; 150: 2340-2344.
80. Roy, D; Paillard, F; Cassidy et al. "Atrial natriuretic factor during atrial fibrillation and supraventricular tachycardia" *J Am Coll Cardiol*. 1987; 9: 509-
81. Hinton, RC; Kistler, JP; Fallon, JT; et al. "The influence of etiology of atrial fibrillation on the incidence of systemic embolism". *Am J Coll Cardiol*, 1977; 40: 509-513.

82. Fisher, CM. "Reducing risk of cerebral embolism". *Geriatrics*. 1979; 34: 59-61
en Wolf, PA; Singer, DE. "Prevención del accidente cerebral en la fibrilación"
Am Fam Phys 1998 (Ed. esp); 5(4): 175-184.
83. Fisher, CM. "Treatment of chronic atrial fibrillation". *Lancet* 1972; 1(763): 1284
en Wolf, PA; Singer, DE. "Prevención del accidente cerebral en la fibrilación"
Am Fam Phys 1998 (Ed. esp); 5(4): 175-184.
84. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. "Adjusted-dose warfarin
versus low intensity fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with
atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical
trial". *Lancet* 1996; 348: 633-638.
85. Gullov, AL; Koefoed, BG, Petersen, P; Petersen, TS, Andersen, DE;
Godtfredsen, J; Boysen, G. "Fixed Minidose warfarin and aspirin alone and in
combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial
fibrillation. Second Copenhagen atrial fibrillation, aspirin and anticoagulation
study". *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513-1521.
86. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. "Predictors of
thromboembolism in atrial fibrillation I: Clinical features of patients at risk".
Ann Intern Med 1992; 116: 1-5.
87. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. "Predictors of
thromboembolism in atrial fibrillation II: Echocardiographic features of patients
at risk". *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
88. Benjamin, EJ; D'Agostino, RB; Belanger, AJ; Wolf, PA; Levy, D. "Left atrial
size and the risk of stroke and death. The Framingham heart study". *Circulation*
1995; 92: 835-841.

89. Ezekowitz, MD; Levine, JA. "Preventing stroke in patients with atrial fibrillation". JAMA 1999; 281: 1830-1835.
90. SPAF III Writing committee for the stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III study. JAMA 1998; 279: 1273-1277.
91. Presti, CF; Hart, RG. "Thyrotoxicosis, atrial fibrillation and embolism, revisited". Am Heart J 1989; 117: 976-977.
92. Petersen, P; Hansen, JM. "Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation". Stroke 1988; 19: 15-18.
93. Atrial Fibrillation Investigators. "Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials". Arch Intern Med. 1998; 158: 1316-1320.
94. Manning, WJ; Douglas, PS. "Transesophageal echocardiography in atrial fibrillation: added value or expensive toy?". Ann Intern Med. 1998; 128: 685-687.
95. Tong, DC; Albers, GW. "Antithrombotic management of atrial fibrillation for stroke prevention in older people" Clin Ger Med. 1999; 15(4): 645-662.
96. Amarenco, P; Cohen, A; Tzourio, C; et al "Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke". N Engl J Med 1994; 331: 1474-1479.
97. "The French Study of aortic plaques in stroke group: atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke". N Engl J Med. 1996; 334: 1216-1221.
98. Zabalgoitia, M; Halperin, JL; Pearce, LA; et al. "Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular

- atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators". *J Am Coll Cardiol.* 1998, 31: 1622-1626.
99. Hart, RG; Halperin, JL. "Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention". *Ann Intern Med.* 1999; 131: 688-695.
100. Kahn, SR; Solymoss, S; Flegel, KM. "Increased tissue plasminogen activator levels in patients with nonvalvular atrial fibrillation". *CMAJ* 1997; 157: 685-689.
101. Pongratz, G; Brandt-Pohlmann, M; Henneke, KH; Pohle, C; Zink, D; Gehling, G; et al. "Platelet activation in embolic and preembolic status in patients with nonrheumatic atrial fibrillation". *Chest* 1997; 111: 929-933.
102. Sohara, H; Amitani, S; Kurose, M; Miyahara, K. "Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation". *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 106-112.
103. Lip, GYH; Rumley, A; Dunn, FG; Lowe, GD. "Plasma fibrinogen and fibrin D-dimer levels in patients with atrial fibrillation: effects of cardioversion to sinus rhythm". *Int J Cardiol.* 1995; 51: 245-251.
104. Feinberg, WM; Pearce, LA; Hart, RG, Cushman, M; Cornell, ES; Lip, GYH; et al "Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation. Correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fibrillation III study". *Stroke* 1999; 30: 2547-2553.
105. Perez, I; Melbourne, A; Kalra, L. "Use of antithrombotic measures for stroke prevention in atrial fibrillation". *Heart* 1999; 82: 570-574.
106. Koefoed, BG; Petersen, P. "Oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation". *J Int Med.* 1999; 245: 375-381.

107. Hart, RG; Pearce, LA; McBride, R; Rothbat, 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: 1223-1229.
108. Laupacis, A; Albers, G; Dalen, J; Dunn, MI; Jacobsen, AK; Singer, DE. "Antithrombotic therapy in atrial fibrillation". *Chest* 1998; 579S-589S.
109. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. "Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke". *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
110. 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: 492-501.
111. Diener, H; Cunha, L; Forbes, C; et al . "European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the prevention of stroke". *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
112. Morocutti, C; Amabile, G; Fattapposta, F et al for the Studio Italiano Fibrillazione Atriale Investigators. "Indobufem versus warfarin in the secondary prevention of mayor vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation". *Stroke* 1997; 28: 1015-1021.
113. Bungard, TJ; Ghali, WA; Teo, KK; McAlister, FA; Tsuyuki, RT. "Why do Patients with atrial fibrillation not receive warfarin?". *Arch Intern Med.* 2000; 160: 41-46.
114. Anticoagulants in the secondary prevention of events in coronary thrombosis (ASPECT) research Group. "Effect of long-term anticoagulant treatment on

- mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction". *Lancet*. 1994; 1: 499-503.
115. Franke, CL; De Jorge, J; van Swieten, JC; Op de coul, AAW; van Gijn, J. "Intracranial hematomas during anticoagulant treatment". *Stroke* 1990; 21: 726-730.
116. Hart, RG; Boop, BS; Anderson, DC. "Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses". *Stroke* 1995; 26: 1471-1477.
117. Gitter, MJ; Jaeger, TM; Peterson, TM; Gersh, BJ; D.Phil, CB; Silverstein, MD. "Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: A population-based study in Rochester, Minnesota". *Mayo Clin Proc*. 1995; 70: 725-733.
118. Fihn, SD; Callahan, CM; Martin, DC; McDowell, MB; Henikoff, JG; White, RH for the national consortium of anticoagulation clinics. "The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin". *Ann Intern Med* 1996; 124: 970-979.
119. He, J; Whelton, PK; Vu, B; Klag, MJ. "Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials". *JAMA* 1998; 280: 1930-1935.
120. Albers, GW; Bittar, N, Young, L; et al. "Clinical characteristics and management of acute stroke in patients with atrial fibrillation admitted to US university hospitals". *Neurology* 1997; 48: 1598-1604.
121. Brass, LM; Krurnholz, HM; Scinto, JM; Radford, M. "Warfarin use among patients with atrial fibrillation". *Stroke* 1997; 28: 2382-2389.
122. Gottlieb, LK; Salem-Schatz, S. "Anticoagulation in atrial fibrillation: does efficacy in clinical trials translate into effectiveness in practice?". *Arch Intern Med* 1994; 154: 1945-1953.

123. Munschauer, FE; Priore, RL; Hens, M; Castilone, A. "Thromboembolism prophylaxis in chronic atrial fibrillation: practice patterns in community and tertiary-care hospitals". *Stroke* 1997; 28: 72-76.
124. Stafford, RS; Singer, DE. "National patterns of warfarin use in atrial fibrillation". *Arch Intern Med* 1996; 156: 2537-2541.
125. Whittle, J, Wickenheiser, L, Venditti, LN. "Is warfarin underuse in the treatment of elderly persons with atrial fibrillation?". *Arch Intern Med* 1997; 157: 441-445.
126. McCrory, DC; Matchar, DB; Samsa, G; Sanders, LL; Pritchett, RLC. "Physicians Attitudes about anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation in de elderly"; *Arch Intern Med* 2000; 159: 277-281.
127. Chang, HJ; Bell, JR; Devoo, DV; Kirk, JW; Wason, JH. "Physician variation in anticoagulating patiens with atrial fibrillation". *Arch Intern Med* 1990; 150: 81-84.
128. Thomson, R; McElroy, H; Sudlow, M. "Guidelines on anticoagulant treatment in atrial fibrillation in Great Britain: Variation in content and implications fot treatment". *BMJ* 1998; 316: 509-513.
129. Gurwitz, JH; Monette, J; Rochon, PA; Eckler, MA; Avorn, J. "Atrial fibrillation and stroke prevention with warfarin in the long-term care setting" *Arch Intern Med* 1997; 157: 978-984.
130. Prytowsky, EN; Benson, DW; Fuster, V; et al ."Management of patients with atrial fibrillation. A statement for the healthcare profesionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology". American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 1262-1277.

131. Ibrahim, SA; Kwoh, CK. Underutilization of oral anticoagulant therapy for stroke prevention in elderly patients with heart failure. *Am Heart J* 2000; 140 (2): 219-220.
132. Wood, P. "Diseases of the heart and circulation". Philadelphia. PA: JB Lippincott, 1956 in Salem, DN; Levine, HJ; Pauker, SG; Eckman, MH; Daudelin, DH. "Antithrombotic therapy in valvular heart disease". *Chest* 1998; 114: 590S-610S.
133. Szekely, P. "Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease". *BMJ* 1964; 1: 209-212.
134. Salem, DN; Levine, HJ; Pauker, SG; Eckman, MH; Daudelin, DH. "Antithrombotic therapy in valvular heart disease". *Chest* 1998; 114: 590S-610S.
135. Pumphrey, CW; Fuster, V; Chesebrough, HJ. "Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves". *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1982; 51: 131-136.
136. Aic aguer, LC. "Muestreo para la Investigación en Ciencias de la Salud". Madrid, Ed Diaz de Santos. 1993.
137. Martín Andrés, A; Luna del Castillo, JD. "Bioestadística para las ciencias de la Salud". 2^a Ed. Madrid; Ed Norma. 1989.
138. Hulley, SB; Cummings, SR. "Diseño de la Investigación Clínica". Barcelona; Ed Doyma, 1993.
139. Py r l , K; De Backer, Y; Graham, P; et al . "Prevention of coronary heart disease in clinical practice". Recommendations of the task force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-1331.

140. Anderson, KM; Wilson, PWF; Odell, PM, et al “An Updated Coronary Risk Profile. A Statement for Health Professionals”. *Circulation* 1991; 83: 356-362.

ABREVIATURAS

AA.- Antiagregación (incluye los tratamientos con aspirina, ticlopidina, dipiridamol, trifusal o clopidogrel).
ACO.- Anticoagulación (incluye el tratamiento con acenocumarol).
ACVA.- Accidente cerebrovascular agudo.
DM.- Diabetes mellitus.
ETE.- Episodio tromboembólico (incluye accidente cerebrovascular embólico, transitorio o permanente y embolismo arterial sistémico).
FA.- Fibrilación auricular.
FAV.- Fibrilación auricular valvular.
FANV.- Fibrilación auricular no valvular.
HTA.- Hipertensión arterial.
HITS.- High Intensity Transient Signals. (pg 33).
IAM.- Infarto agudo de miocardio.
ICC.- Insuficiencia cardíaca congestiva.
INR.- International normalized ratio.
No Tto.- No tratamiento, ausencia de profilaxis tromboembólica.
PAN.- Péptido atrial natriurético (pg 30).

PARÁMETROS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

NNT.- number needed to treat (pg 48).
RAP.- Riesgo atribuible porcentual (pg 24).
RR/OR.- Riesgo relativo / Odds ratio (pg 22).
RRR.- Reducción del riesgo relativo. (pg 41).

PRINCIPALES ESTUDIOS CLÍNICOS

AFASAK.- Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study From Copenhagen¹².
AFASAK II.- Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study From Copenhagen⁸⁵.
BAATAF.- Boston Area Anticoagulation Trial in Atrial Fibrillation¹⁴.
CAFA.- Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation¹⁶.
CASS.- Coronary Artery Surgery Study⁶⁵.
CHS.- Cardiovascular Health Study⁴.
ESPS2.- European Stroke Prevention Study (2)¹¹¹.
EAFT.- European Atrial Fibrillation Trial¹⁰⁹.
FHS.- Framingham Heart Study³.
MFUS.- Manitoba Follow Up Study⁵⁵.
SIFA.- Studio Italiano Fibrilazione Atriale¹¹².
SPAF I.- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation¹⁵.
SPAF II.- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation¹⁹.
SPAF III.- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation⁸⁴.
SPINAF.- Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation¹⁷.