

Tesis Doctoral.
Impacto pronóstico
de la Fibrilación
Auricular en la
Insuficiencia
Cardiaca desde su
diagnóstico inicial.



Maria Victoria Núñez Rodríguez

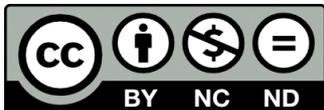


UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: María Victoria Núñez Rodríguez

 <http://orcid.org/0000-0002-8998-336X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

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



AGRADECIMIENTOS

A mi familia, en especial a mis abuelos, porque me siento muy afortunada de seguir aprendiendo de vosotros cada día.

A mi padres y mi hermana, por su educación, valores y por apoyarme en cada decisión... a vuestro lado todo parece más sencillo.

A mis amig@s, por el efecto terapéutico que tienen nuestras conversaciones.

A los Doctores del Servicio de Medicina Interna del Hospital Costa del Sol, por guiar mis primeros pasos en la Medicina, en especial a los Doctores Maria Dolores Martin Escalante, Soraya Domingo Gonzalez y Miguel Angel Corrales.

Al Doctor Pedro Valdivieso Felices, Catedrático de Medicina de la Universidad de Málaga, por otorgarme el privilegio de su dirección en este proyecto.

Al Doctor Javier Garcia Alergría, Director del Área Integrada de Gestión de Medicina del Hospital Costa del Sol, por su confianza, su experta dirección en este proyecto, su continuo estímulo y su excelencia profesional y personal.

De forma muy especial al Doctor Raúl Quirós López, por tu infinita paciencia, por la confianza depositada en mi, para este y otros muchos proyectos, y sobre todo por tu amistad.

No fue fácil comenzar, tropecé con mil obstáculos, otras mil veces, sólo quise desistir tras cada paso, pero encontré mil razones para quedarme.

Edwin Vergara

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Concepto de Insuficiencia Cardíaca.....	9
1.2. Concepto de Fibrilación Auricular.....	11
1.2.1. Tipos de Fibrilación Auricular.....	12
1.2.2. Fisiopatología de la Fibrilación auricular.....	13
1.2.3. El papel de las venas pulmonares en la arritmogénesis.....	17
1.2.4. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e inflamación, ¿tiene algún papel en la FA?.....	18
1.3. Consecuencias fisiopatológicas de la Fibrilación Auricular en la Insuficiencia Cardíaca.....	19
1.3.1. Ciclo cardíaco en el corazón normal.....	19
1.3.2. Ciclo cardíaco en pacientes con Fibrilación Auricular.....	21
1.4. Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardíaca: un círculo fisiopatológico complejo.....	22
1.5. Epidemiología. Actualización en la incidencia y prevalencia de la Fibrilación Auricular en pacientes con Insuficiencia Cardíaca.....	24
1.5.1. Prevalencia de la Fibrilación auricular.....	24
1.5.2. Prevalencia de la Fibrilación auricular en pacientes con Insuficiencia cardíaca.....	27
1.5.3. Incidencia de la Fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.....	31
1.6. Clínica en la Insuficiencia Cardíaca en pacientes con Fibrilación Auricular, ¿existen diferencias?.....	33
1.6.1. Forma de presentación clínica.....	33

1.6.2. Motivo de la descompensación de la insuficiencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular.....	40
1.6.3. Grado NYHA.....	41
1.7. Diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca y de la Fibrilación auricular.....	42
1.7.1. Criterios diagnósticos de la IC.....	42
1.7.2. Detección de la Fibrilación auricular.....	45
1.7.3. Estudios complementarios.....	47
1.8. Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca con Fibrilación Auricular, ¿existen recomendaciones especiales?.....	50
1.8.1. Principios generales en el tratamiento.....	50
1.8.2. Tratamiento farmacológico en la Insuficiencia cardíaca.....	51
1.8.3. Tratamiento farmacológico de la Insuficiencia cardíaca y Fibrilación auricular.....	62
1.8.3.1. Estrategia de control del ritmo.....	63
1.8.3.2. Estrategia de control de frecuencia cardíaca.....	68
1.8.4. Tratamiento específico para prevenir complicaciones embólicas Anticoagulación y antiagregación.....	71
1.9. Factores Pronósticos en la Insuficiencia Cardíaca.....	75
1.9.1. Fibrilación auricular e Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida	75
1.9.2. Fibrilación auricular e Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida versus fracción de eyección preservada, ¿existen diferencias?.....	78
1.9.3. Fibrilación auricular e Insuficiencia cardíaca: ¿condiciona el pronóstico la secuencia temporal de aparición de la FA?.....	81
1.9.4. ¿Siempre la FA un marcador de mal pronóstico?.....	84
1.9.5. La Fibrilación auricular en los modelos pronósticos.....	86

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	89
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	91
3.1. Tipo de estudio.....	92
3.2. Población de referencia.....	92
3.3. Sujetos del estudio.....	92
3.3.1 Criterios de Inclusión.....	92
3.4. Criterios de Exclusión.....	93
3.4. Periodo de seguimiento.....	93
3.5. Variables del estudio.....	94
3.6. Determinación de la situación vital de los pacientes al finalizar el periodo de seguimiento.....	97
3.7. Análisis estadístico.....	99
3.7.1. Estadística descriptiva y análisis univariante.....	99
3.7.2. Análisis multivariante.....	100
4. RESULTADOS.....	101
4.1. Sujetos del estudio.....	102
4.2. Características demográficas.....	103
4.3. Características clínicas previas al ingreso por Insuficiencia Cardíaca.....	104
4.4. Factores desencadenantes de la Insuficiencia Cardíaca.....	105
4.5. Datos analíticos al ingreso.....	106
4.6. Electrocardiograma al ingreso.....	107
4.7. Variables ecocardiográficas.....	108

4.8. Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca.....	109
4.9. Riesgo embólico y hemorrágico.....	111
4.10. Variables pronósticas.....	112
4.11. Análisis univariante.....	113
4.12. Análisis multivariante.....	115
4.13. Incidencia de Fibrilación auricular en pacientes con un primer ingreso por Insuficiencia Cardíaca.....	117
4.14. Incidencia de eventos cardiovasculares, en forma de Ictus cardioembólico durante el seguimiento.....	118
4.15. Complicaciones asociadas al tratamiento anticoagulante en pacientes con Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación auricular: eventos hemorrágicos.....	120
4.16. Pacientes con Insuficiencia Cardíaca en fibrilación auricular que no reciben anticoagulación: ¿quién, por qué, con qué consecuencias?.....	121
5. DISCUSIÓN.....	123
5.1. Limitaciones del estudio.....	124
5.2. Impacto pronóstico de la Fibrilación auricular en pacientes con Insuficiencia Cardíaca.....	127
5.2.1. ¿Porqué la fibrilación auricular no se relaciona con un peor pronóstico vital en nuestro estudio.....	132
5.2.1.1. Tratamiento médico y uso de anticoagulación oral.....	132
5.2.1.2. Perfil de riesgo embólico y hemorrágico.....	135
5.2.2 ¿Tenían nuestros pacientes poca cardiopatía estructural?.....	136
5.3. Incidencia de la Fibrilación Auricular en pacientes con un primer ingreso por Insuficiencia Cardíaca.....	139

5.4. Incidencia de eventos cardiovasculares (Ictus cardioembólico, Accidente isquémico transitorio).....	141
5.5. Incidencia de eventos hemorrágicos atribuibles al tratamiento anticoagulante.....	141
7. CONCLUSIONES.....	144
8. BIBLIOGRAFÍA.....	145

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- CONCEPTO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA.

1.1.1.- Definición de Insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como una anomalía en la función o estructura cardíaca que lleva a un fallo del corazón para librar oxígeno a una tasa adecuada a las necesidades metabólicas de los tejidos, a pesar de presiones de llenado normales, o bien, a expensas de un incremento de las presiones de llenado¹. Esto ocasiona una amplia variedad de síntomas, tales como la congestión circulatoria, disnea, fatiga y debilidad².

La severidad de las manifestaciones clínicas de la IC puede describirse en base a las clases propuestas por la New York Heart Association, la clasificación más frecuentemente utilizada para clasificar la gravedad de la IC y guiar el tratamiento³ (tabla 1.1).

Clase I	Síntomas con actividad física mayor a la ordinaria. No existe limitación.
Clase II	Síntomas con actividad cotidiana. Limitación ligera de la actividad física.
Clase III	Síntomas con actividad menor a la cotidiana. Limitación moderada de la actividad física.
Clase IV	Síntomas en reposo. Limitación total.

Tabla 1.1. Clasificación funcional de la IC elaborada por la New York Heart Association.

Tal clasificación se basa en la relación entre los síntomas y el grado de esfuerzo que debe realizarse para provocarlo, comprende 4 clases, es eminentemente funcional-clínica, y no tiene en cuenta el trastorno subyacente⁴.

En el año 2005 se introdujo el concepto de “estadio” de IC^{3,4}, que resalta un concepto: la IC es un proceso con gran capacidad para la prevención, mediante el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Se hace especial énfasis a la historia natural progresiva de la enfermedad, la cual está precedida por anomalías asintomáticas en la función o estructurales, definiendo el apropiado manejo terapéutico para cada uno de ellos. Además ha demostrado ser muy valiosa en términos pronósticos (tabla 1.2).

Estadio A	Alto riesgo de IC. Presencia de FRCV, sin alteración estructural o síntomas.
Estadio B	Alto riesgo de IC. Enfermedad cardíaca (Infarto de miocardio; remodelado de VI con Hipertrofia ventricular y fracción de eyección; cardiopatía valvular asintomática), sin síntomas generales de IC.
Estadio C	Cardiopatía estructural con síntomas generales de IC.
Estadio D	Cardiopatía estructural avanzada, y persistencia de los síntomas a pesar de tratamiento farmacológico (ingresos frecuentes o que no puedan ser dados de alta en una intervención especial).

Tabla 1.2. Estadios de la IC. Tomado de *Circulation* 2009;119: 1977-2016.

1.1.2.- Definición de Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección preservada frente a disfunción sistólica.

La diferencia entre las dos formas de IC depende de si la anomalía principal es la incapacidad del ventrículo de contraerse normalmente y eyectar sangre suficiente o para relajarse y llenarse de forma normal. Si combinamos este concepto con el porcentaje de sangre expulsado por el ventrículo izquierdo, habitualmente medido por ecocardiograma (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), podemos establecer los distintos tipos de IC, de acuerdo con la establecido en las guías clínicas^{1,5,6}:

IC con Fracción de Eyección Reducida (ICFER): aquella con síntomas y signos típicos de IC, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50%.

IC con fracción de eyección preservada (ICFEP): aquella con síntomas y signos típicos de IC, con una fracción de eyección normal o sólo mínimamente reducida y un ventrículo izquierdo (VI) no dilatado, con enfermedad cardíaca estructural relevante (hipertrofia VI/dilatación aurícula izquierda) y/o disfunción diastólica.

1.2.- CONCEPTO DE FIBRILACIÓN AURICULAR:

La Fibrilación auricular (FA) se define como una arritmia cardíaca con la siguientes características⁷:

1.- El ECG de superficie muestra intervalos R-R “absolutamente” irregulares (por ello la FA se conoce a veces como la arritmia absoluta), es decir, los intervalos R-R no siguen un patrón repetitivo.

2.- No hay ondas P definidas en el ECG de superficie. Se puede observar una cierta actividad eléctrica auricular regular en algunas derivaciones del ECG, más frecuentemente en la derivación V1.

3.- La longitud del ciclo auricular (cuando es visible), es decir, el intervalo entre dos actividades auriculares suele ser variable y menor de 200 ms (> 300 lpm).

La primera descripción ilustrada de la FA no se hace hasta 1908 cuando H.E. Hering registró el primer caso utilizando el galvanómetro de cuerda inventado por W. Einthoven en 1900. Un año después, T. Lewis hizo la primera descripción clínica con un registro electrocardiográfico de las ondas f. El mismo autor asume unos años después que la aurícula de los enfermos con FA se ve envuelta en un circuito de reentrada constante de los impulsos eléctricos. Finalmente el estudio Framingham, publicado en 1982, reconoce la enorme importancia epidemiológica y clínica de esta arritmia, iniciándose así una etapa de gran actividad investigadora sobre el tema^{8,9,10}.

1.2.1.- Tipos de fibrilación auricular.

Existen varias clasificaciones de la FA fundamentadas en aspectos muy diferentes de la arritmia (severidad, características electrofisiológicas, fisiopatología, etc). Clínicamente es razonable distinguir cinco tipos de FA en base a la forma de presentación, la duración de la arritmia y su tratamiento^{7, 11, 12}:

1.- **FA diagnosticada por primera vez:** corresponde a los pacientes que presentan por primera vez dicha arritmia, independientemente de su duración o de la presencia o gravedad de los síntomas.

2.- **FA paroxística:** autolimitada, normalmente en las primeras 48 horas. Aunque las crisis paroxísticas pueden continuar hasta 7 días, el momento de las 48 horas es clínicamente importante puesto que después de ese momento la probabilidad de una cardioversión espontánea es baja, y debe considerarse la anticoagulación si tiene indicación o se piensa en una futura cardioversión.

3.- **FA persistente:** episodio de FA que dura más de 7 días o se requiere terminarla por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica.

4.- **FA persistente de larga duración:** es la que se ha prolongado durante un año o más, tras adoptar una estrategia de control del ritmo.

5.- **FA permanente:** la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico), por lo tanto las intervenciones de control del ritmo no son, por definición, un objetivo en estos pacientes.

1.2.2.- Fisiopatología de la fibrilación auricular.

La evolución histórica del mecanismo electrofisiológico causante de la FA ha recorrido dos etapas principales. En la primera se postulaba una actividad auricular focal única o múltiple. Esta teoría fue postulada por Engelman y defendida por Lewis, estaba fundamentada en la posibilidad de inducir la FA mediante una estimulación focal rápida empleando un marcapasos, y estuvo avalada por la identificación de un foco causal en humanos y la posibilidad de terminar la arritmia mediante la ablación de dicho foco ^{13, 14} (Figura 1.2.2.1).

Los grandes avances en el campo de la electrofisiología han conducido a la teoría actual, que postula un mecanismo de reentrada, debido a una activación eléctrica circular alrededor de determinadas zonas de las aurículas (Figura 1.2.2).

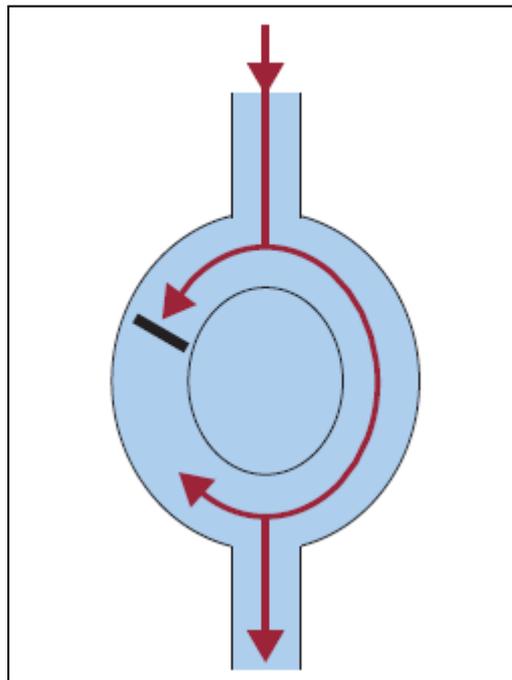


Figura 1.2.2.2: Reentrada anatómica: el obstáculo central establece dos vías: cuando el impulso llega al circuito, se produce un bloqueo unidireccional, y la conducción lenta a través de la otra vía permite que se inicie la reentrada. Tomada de Rev Esp Cardiol. 2012;65(2):174-185.

Fue el mismo Lewis el que abandonó la teoría previa, y asumió que el mecanismo responsable era la existencia de un circuito de reentrada por la activación eléctrica en círculo, entre las venas cavas y la *crista terminali* ^{13,16}. Esta hipótesis se mantuvo durante 40 años, siendo posteriormente modificada por Moe y Abildskov que defendieron un mecanismo basado en pequeños circuitos, perpetuando así el mecanismo ^{13,17}. Esta teoría fue avalada por los registros electrofisiológicos de Allesie ¹⁸, y confirmada por Swart al lograr terminar la arritmia en algunos casos mediante cortes múltiples del endocardio de

la aurícula derecha¹⁹. El fracaso de esta técnica en algunos casos y la escasa duración del éxito en otros, quedó parcialmente resuelto con las investigaciones de Haissaguerre, que demostraron una localización preferente de los circuitos de reentrada alrededor de las venas pulmonares²⁰, como ya habían sugerido Moe, Abidolskov y Allesie. Estos circuitos bastante regulares y repetitivos, se transformarán en otras zonas de las aurículas en variados y caóticos como resultado de la distorsión condicionada por diversas barreras anatómicas y funcionales.

La FA tiene una naturaleza progresiva hacia su perpetuación, produciéndose una serie de cambios en la función y la estructura de la aurícula que explican el desarrollo de un sustrato arritmogénico²¹, y que reciben en conjunto el nombre de remodelado eléctrico, contráctil y estructural.

A). - Remodelado eléctrico.

En el año 1995 se introdujo la idea de que la taquicardia produce un remodelado eléctrico que facilita la perpetuación de la FA, demostrándose este efecto en el año 1997. Al iniciarse la FA se produce un acortamiento del potencial de acción y del periodo refractario auricular, así como una pérdida de la adaptación a la frecuencia del período refractario y del potencial de acción. Esto permite que pequeñas regiones con bloqueo de conducción intraauricular puedan servir como sustrato para el inicio de reentradas y que distintos frentes de onda puedan propagarse por la musculatura auricular, siguiendo un patrón caótico, al sufrir continuamente interacciones entre ellas, tanto en el sentido de la progresión, como en el sentido inverso, lo que produce una fractura y la generación de nuevos frentes de onda, que perpetúan la arritmia^{7, 13, 22}.

B). -Remodelado contráctil.

La pérdida de la contractilidad auricular favorece la dilatación de la aurícula izquierda y contribuye a su desestabilización. El aturdimiento miocárdico auricular está relacionado con la regulación a la baja de la corriente de entrada de Calcio, la alteración de la liberación de éste desde los reservorios intracelulares, lo que provoca una sobrecarga citosólica del mencionado ión, así como por las alteraciones energéticas miofibrilares^{7, 13}.

En los años 60 Logan y colaboradores ya describieron que la disfunción de la función contráctil auricular se correlaciona con la duración de la FA, de tal modo que esta

disfunción tras periodos cortos de FA paroxística parece ser el resultado de cambios en el metabolismo celular, mientras que la FA prolongada produce cambios adicionales, debido fundamentalmente a la reducción de las corrientes de calcio tipo L. Se piensa que debe haber mecanismos adicionales como el estrés oxidativo, la reducción de la fosforilación de proteínas miofibrilares y la reducción en la salida de calcio desde el retículo sarcoplásmico por mecanismos desconocidos.

Además la FA también puede producir disfunción contráctil de los ventrículos. En concreto la elevación persistente de la frecuencia ventricular por encima de los 130 lpm, puede provocar taquimiocardiopatía^{13, 23}.

C). - Remodelado estructural.

La FA causa alteraciones en la estructura de los miocitos auriculares, de tal forma que se produce una hipertrofia, lo que aumenta el retraso en la propagación del estímulo eléctrico entre los miocitos en sentido transversal aumentando la anisotropía. Se producen alteraciones en la expresión de las conexinas, lo que favorece la formación de un sustrato para el desarrollo de circuitos de microentradas. Otras alteraciones incluyen: acumulación perinuclear de glucógeno, pérdida central de sarcómeros (miolisis), cambios en la morfología de las mitocondrias, fragmentación del retículo sarcoplásmico, distribución homogénea de cromatina nuclear y cambios en la cantidad y localización de proteínas estructurales celulares. Se considera que todos estos cambios son consecuencia de la sobrecarga crónica de calcio y el estrés metabólico, aunque también se observan cambios degenerativos, como un mayor grado de fibrosis intersticial, a nivel endomisial y perimisial (aunque los datos en humanos son limitados, comparado con los modelos animales, estos cambios estructurales más extensos podrían estar relacionados con la edad avanzada y con la presencia de cardiopatías asociadas)^{13, 23}. Se desconoce hasta qué punto la fibrosis auricular es un factor causal de la FA en humanos, o es simplemente un marcador de la gravedad de la cardiopatía de base, si bien es cierto que ha cobrado un importante interés al ser un potencial objetivo terapéutico.

Todo esto nos lleva a considerar que los tres tipos de remodelado interactúan entre sí, creando un feedback entre ellos (Figura 1.2.3), de tal forma que la infrarregulación de los canales de calcio-L se considera el mecanismo primordial para el remodelado eléctrico y contráctil, mientras que el estiramiento de los miocitos auriculares, como consecuencia de la pérdida de contractilidad, y el incremento de la complianza de la aurícula es el estímulo principal para el remodelado estructural. El

resultado es la fibrosis auricular, así como la dilatación de la aurícula, que favorece la aparición de circuitos de reentrada (por refractariedad acortada y velocidad de conducción disminuida), así como la anisotropía que da lugar a la conducción en zig-zag, como resultado de la alteración en la expresión de las conexinas o de la estructura auricular²¹.

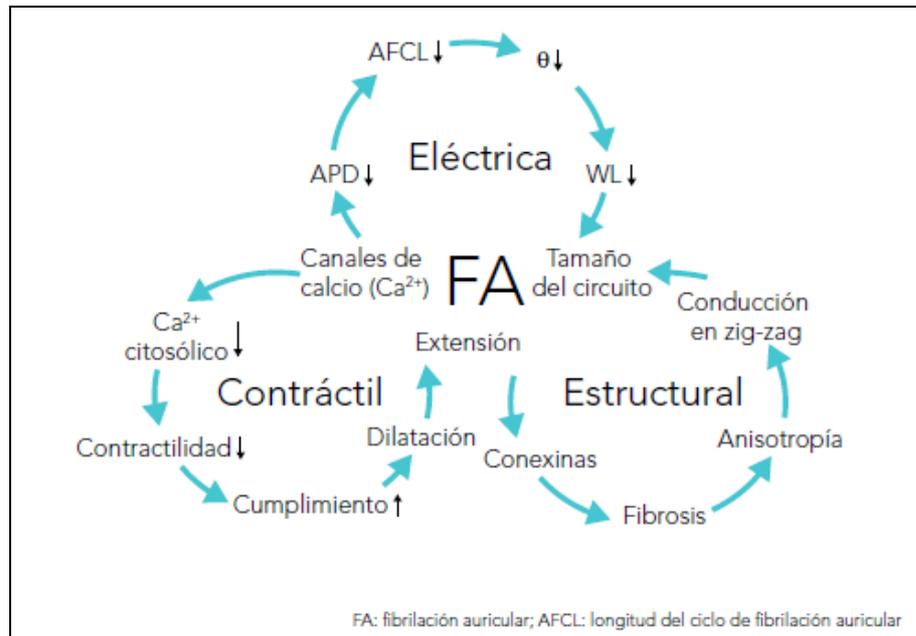


Figura 1.2.2.3: Relación de los tres círculos que interaccionan entre sí favoreciendo el remodelado eléctrico, contráctil y estructural. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Tomada de Cardiovasc Res 2002; 54: 230-46.

1.2.3. El papel de las venas pulmonares en la arritmogénesis.

Las venas pulmonares están invadidas por miocardio de la aurícula, permitiendo la conexión eléctrica, y actualmente hay evidencia firme de que las venas pulmonares y el antrum tienen un papel importante en la arritmogénesis. Están implicadas en más del 90% de los desencadenantes que inician la FA, para lo cual se han propuesto distintos mecanismos, como la automaticidad, la post-despolarización precoz y tardía y los fenómenos de reentrada. También son fundamentales para el mantenimiento de la FA, ya que, después del aislamiento de las venas pulmonares, el 54% de los pacientes ya no pueden tener una FA inducida, lo que indica que en una proporción significativa de los pacientes con FA paroxística, las venas pulmonares forman el sustrato para mantener la arritmia. En algunos pacientes con FA persistente y permanente también se ha podido observar su papel determinante.

Del resto de estructuras, la vena cava superior (VCS) es la que contribuye con mayor frecuencia a la FA, al ser la morfología de la onda P correspondiente a la extrasístole que se origina en la VCS similar a la del ritmo sinusal, aunque con una onda P de mayor amplitud en las derivaciones inferiores. Diversos estudios han demostrado que la FA se puede originar en la VCS, demostrándose la eficacia y seguridad de la ablación de esta estructura.

La vena cava superior izquierda (VCSI) persistente se asocia a la presencia de tejido miocárdico excitable y de actividad ectópica, conectando con la aurícula izquierda lateral, y a la aurícula derecha, vía seno coronario, el cual también puede ser el origen de extrasístoles que inician la FA.

La vena de Marshall, localizada dentro del ligamento de Marshall, es un remanente embriológico de la VCSI. Las fibras musculares la unen al seno coronario, pudiendo extenderse hasta las venas pulmonares izquierdas. Los pacientes con FA relacionada con esta estructura suelen ser varones jóvenes, con FA adrenérgica, con predominio de los episodios por la mañana y durante la realización de ejercicio físico^{7,13}.

1.2.4.- Sistema renina- angiotensina- aldosterona e inflamación, ¿tiene algún papel en la FA?.

Otro aspecto que no queda claro es el papel de la inflamación y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) en la génesis y perpetuación de la FA.

La activación del sistema RAA juega un papel central en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La angiotensina II posee propiedades arritmogénicas que incluyen la estimulación de la fibrosis auricular e hipertrofia, el desacoplamiento de las *gap junctions*, problemas en el manejo del calcio, alteraciones de los canales iónicos, activación de mediadores de estrés oxidativo y estimulación de la inflamación²⁴⁻²⁶. También posee propiedades pro-inflamatorias al incrementar la producción de citocinas inflamatorias, moléculas de adhesión, péptidos quimioattractantes y selectinas, y provocar un rápido reclutamiento de neutrófilos. A su vez la inflamación por si misma, actúa como estímulo para la producción de angiotensina. Existe evidencia histológica que confirma que la FA (paroxística y persistente) da lugar a un aumento en la expresión del receptor de angiotensina II, y esto podría estar relacionado con un aumento de la muerte celular auricular y la infiltración leucocitaria ²⁷.

No se conoce con exactitud si la FA produce inflamación, o si la presencia de un estado inflamatorio sistémico preexistente promueve la persistencia de la FA, aunque probablemente los dos mecanismos estén interrelacionados. Sin embargo los pacientes con FA comparados con la población general, tienen tendencia a presentar cifras más altas de proteína C reactiva (PCR); además existe una relación entre niveles aumentados de PCR y la incidencia y prevalencia de FA, presentando los pacientes con FA persistente cifras más elevadas de PCR, que aquellos con FA paroxística. La elevación de la PCR en el momento del ingreso es un factor predictor de desarrollo de FA en pacientes con síndrome coronario agudo. Existe un nexo entre la inflamación y la trombogénesis, de modo que la elevación de la PCR y de Il-6 se asocia a un riesgo incrementado de eventos vasculares y a un estado protrombótico^{13, 28,29}.

Otro argumento con el que se intentó implicar al sistema RAA surge de la observación de una menor tendencia a las recidivas de la arritmia en enfermos con insuficiencia cardíaca tratados con antagonistas de los receptores de angiotensina II¹³.

1.3.- CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

La aparición de FA condiciona cambios en el ciclo cardíaco que pueden ser la causa o uno de los desencadenantes de la IC. Para una correcta comprensión de esta asociación se presenta a continuación el ciclo cardíaco en un corazón normal y en pacientes con fibrilación auricular.

1.3.1.- El ciclo cardíaco en el corazón normal.

En su función como bomba, el ventrículo izquierdo ha de generar presión y desplazar un adecuado volumen sanguíneo. La relación normal entre la presión del ventrículo y el volumen expulsado del mismo puede representarse de forma gráfica en una curva de *presión-volumen* (figura 1.3.1)².

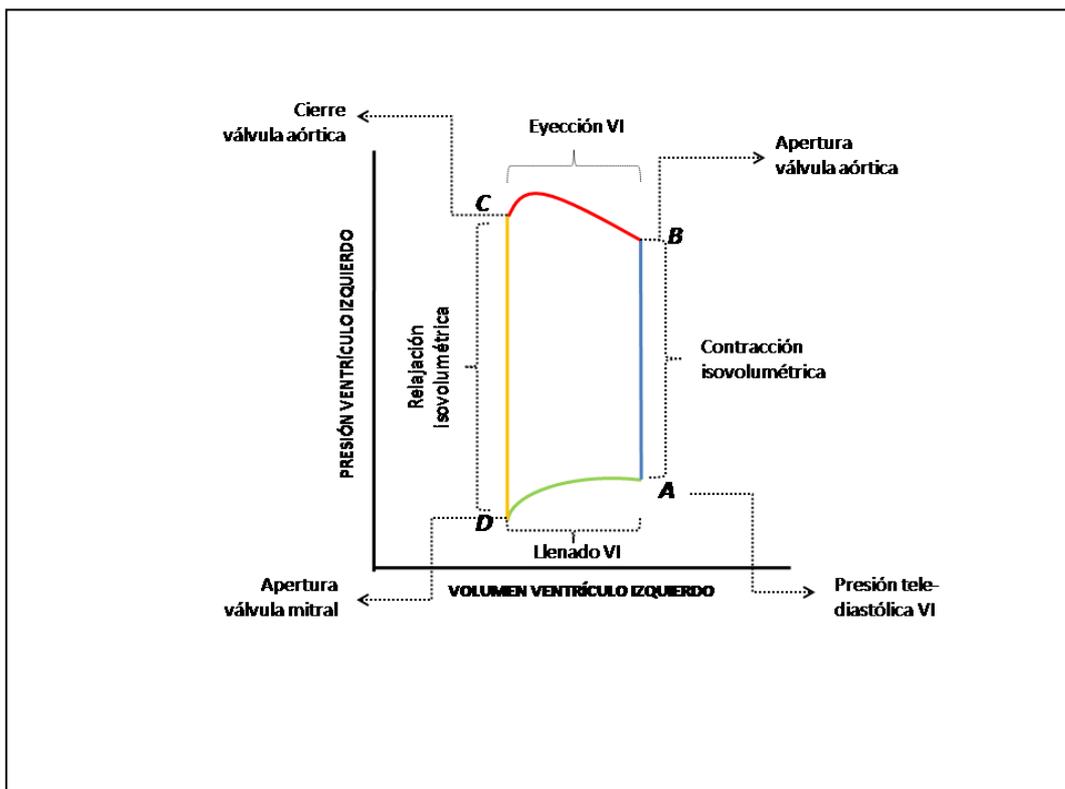


Figura 1.3.1. Fases del ciclo cardíaco. Tomadas del Harrison. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed, p. 1514.

Dentro del ciclo cardíaco, al finalizar la diástole, las fibras miocárdicas presentan una particular distensión, determinada por la complianza, la capacidad de relajación y el

grado de llenado proveniente de la aurícula izquierda. Esta distensión del músculo se conoce como *precarga*.

Tras la despolarización del miocardio, el ventrículo inicia una fase de presión isovolumétrica, caracterizada por la ausencia de cambios en el volumen expulsado y por la apertura final de la válvula aórtica, que permitirá la eyección de la sangre. A partir de este punto la evolución de la presión sistólica se describe por la fuerza originada en el miocardio. La magnitud de esta fuerza es el resultado de la presión y el volumen dentro del ventrículo.

Durante la eyección el miocardio debe mantener una particular fuerza, resultado de la resistencia y la capacitancia del sistema circulatorio. Esta fuerza desarrollada por el miocardio se define como *postcarga*.

El volumen de sangre expulsada representa la efectividad de la contracción sistólica. Al finalizar la fase eyectiva se cierra la válvula aórtica, iniciándose la fase de relajación isovolumétrica (caída de la presión en el interior de la cavidad con un volumen constante). El descenso de presión conduce a la apertura de la válvula mitral, iniciándose el llenado del ventrículo izquierdo en fase diastólica.

¿Cómo ha contribuido la aurícula a este proceso?

Normalmente, la sangre fluye sin interrupción desde las grandes venas hasta las aurículas. Aproximadamente el 75% pasa sin transición a los ventrículos, incluso antes de que las aurículas se contraigan. Luego, la contracción auricular completa el 25% restante de la repleción. Así, las aurículas funcionan como bombas cebadoras que aumentan la eficacia del ventrículo del bombeo en alrededor un 25%.

1.3.2.- El ciclo cardíaco en pacientes con Fibrilación auricular.

El corazón puede seguir trabajando muy satisfactoriamente en condiciones de reposo normal en pacientes con fibrilación auricular en ausencia de insuficiencia cardíaca u otra afectación, aún sin el 25% de eficacia mencionado, ya que en condiciones normales tiene capacidad de impulsar 300 o 400% más de sangre que la que necesita el cuerpo en cualquier momento. Así, en contraste con los efectos mortales de la fibrilación ventricular, es posible vivir años con fibrilación auricular.

No obstante, en situación de IC el escenario clínico puede cambiar. Pacientes con escasa reserva cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o por disfunción diastólica del mismo pueden ver mermada su capacidad funcional e incluso desarrollar una descompensación aguda por la entrada en FA o el aumento de la frecuencia cardíaca³¹.

1.4.- FIBRILACIÓN AURICULAR E INSUFICIENCIA CARDÍACA: UN CÍRCULO FISIOPATOLÓGICO COMPLEJO.

La causa de la asociación de la IC y la FA no está bien establecida, aunque podría explicarse por la presencia de factores de riesgo comunes, como son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad, etc, así como por la existencia de cambios estructurales y funcionales del corazón, de tal forma que la FA puede facilitar el desarrollo de IC por diferentes mecanismos y viceversa³² (Figura 1.4.1).

- Mecanismos por los que la IC favorece el desarrollo de FA:
 - Como consecuencia del aumento de las presiones de llenado intracardíacas, que a su vez favorecen la dilatación de la aurícula izquierda (AI).
 - La disregulación de los canales de Calcio intracelular.
 - La presencia de disfunción neuroendocrina y autonómica, que provoca un aumento en la producción de catecolaminas y de angiotensina II, que a su vez están implicadas en el remodelado estructural y la fibrosis auricular (así mismo el grado de disregulación hormonal se correlaciona con el grado de IC).
 - La propia IC favorece la fibrosis intersticial, que favorece la conducción anormal a través de la (AI)³³⁻³⁴.

- Mecanismos por los que la FA favorece el desarrollo de IC:
 - El remodelado electrofisiológico favorece la disminución del gasto cardíaco en un 5-15% (también justificado como consecuencia de la falta de contractilidad de la aurícula y de control de la frecuencia, que a su vez puede inducir regurgitación mitral y tricuspídea). Este efecto es más pronunciado en los pacientes con distensibilidad ventricular disminuida, en los que la contracción auricular contribuye de forma significativa al llenado ventricular.
 - La inducción de frecuencias ventriculares elevadas limita el llenado ventricular, debido a un intervalo diastólico corto. La persistencia de

frecuencias ventriculares >120-130 lpm puede provocar taquimiocardiopatía^{7,30,32,35,36}.

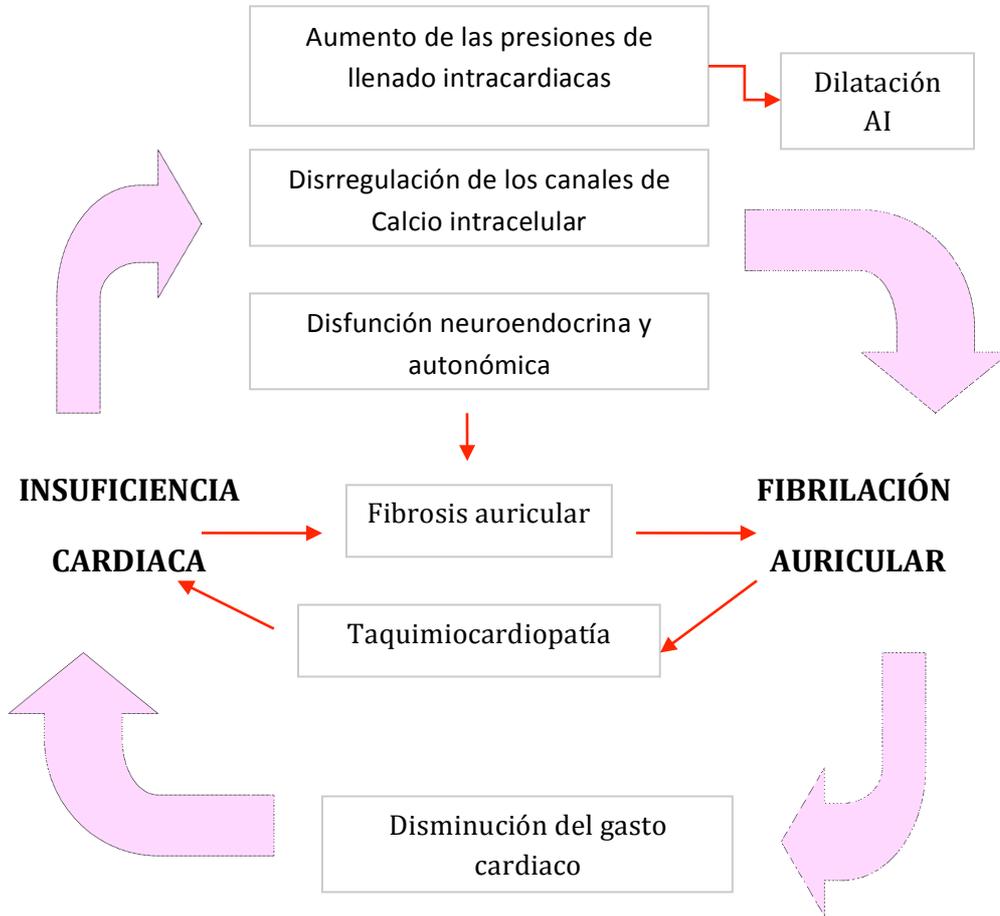


Figura 1.4.3.1. Mecanismos por los que la IC favorece el desarrollo de la FA y viceversa. Elad Anter, Mariell Jessup and David J Callans. *Atrial Fibrillation and Heart Failure: Treatment Considerations for a Dual Epidemic*. Tomada de *Circulation* 2009; 119: 2516-2525.

1.5.- EPIDEMIOLOGÍA. ACTUALIZACIÓN EN LA INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA.

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, afectando a un 1-2% de la población general, y este porcentaje aumentará en los próximos 50 años debido al envejecimiento de la población⁷. Representa hoy en día uno de los principales motivos de preocupación de la medicina por su elevada prevalencia en la población general, la elevada morbi-mortalidad cardiovascular que conlleva y sus enormes costes socio sanitarios en los países occidentales. Es por esto que continúa siendo uno de los temas con más presencia en la literatura internacional y en las reuniones científicas¹³.

1.5.1.- Prevalencia de la fibrilación auricular.

En Estados Unidos, la prevalencia de FA en la población general es del 1.12%, produciéndose un aumento significativo con la edad, especialmente en mayores de 65 años, y alcanzando unos valores muy elevados a partir de la novena década de la vida. Se calcula que en el año 2050 afectará a 7-12 millones de personas, o incluso más si la tendencia continúa creciendo^{38,39}. En el estudio ATRIA, realizado para determinar la prevalencia de la FA en una población de EEUU, se estimó la prevalencia de la FA en un 0.95% (IC 95%: 0.94-0.96), siendo esta, en menores de 50 años del 0.1%, frente al 9% observado en mayores de 80 años. El 45% de los pacientes incluidos tenían 75 años o más⁴⁰ (Figura 1.5.1).

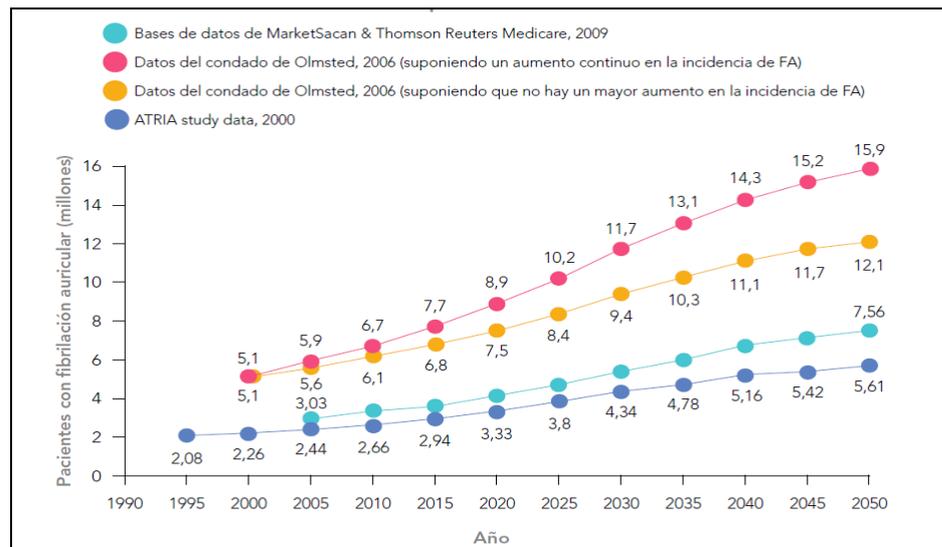


Figura 1.5.1: Tendencia prevista de la prevalencia de FA para los próximos 40 años. Los datos provienen del estudio ATRIA, del estudio del condado de Olmsted y de previsiones de ventas de la industria farmacéutica (MarketSacan & Thomson Reuters Medicare).

En Europa las tendencias son similares, y ejemplo de ello es el estudio de Rotterdam, un estudio poblacional de cohortes prospectivo, que incluyó a personas mayores de 55 años. En este estudio se estimó la prevalencia de la FA en un 5.5%, siendo del 0.7% entre los 55-60 años, aumentando en cada estrato de edad hasta alcanzar el 17.8% en mayores de 85 años⁴¹, lo cual significa, que actualmente hay aproximadamente 6 millones de personas que padecen esta arritmia. También se estima que este número se duplicará en los próximos 50 años, a medida que la población envejezca⁴².

En nuestro país, los datos de los que disponemos, dibujan un escenario similar a los de los EEUU u otros países europeos. En el registro REGICOR⁴³ se estimó una prevalencia global del 0.7%; sin embargo este estudio presentaba una importante limitación al excluir la población mayor de 75 años, en los que precisamente la prevalencia es mayor. En el estudio CARDIOTENS⁴⁴ realizado en pacientes hipertensos se estableció una prevalencia global del 4.8%, con aumento de estas cifras por cada década de vida (1% en menores de 50 años, y superior al 11.1% en mayores de 80 años). Este estudio también presentaba un sesgo de selección, puesto que sólo incluía a pacientes que acudían a consultas de Atención primaria y/o Cardiología por lo que probablemente infraestime las cifras reales. En el estudio PREV-ICTUS⁴⁵, en el cual se analizó exclusivamente a mayores de 60 años, la prevalencia fue del 8.5% (IC 95%: 7.9-9.2%). Recientemente se ha publicado el estudio OFRECE⁴⁶ realizado en atención primaria, de base poblacional transversal, en el que se analiza la prevalencia de FA por grupos de edad. Se estimó una prevalencia global

del 4.4% (IC 95%: 3.8 -5.14%), sin encontrar diferencias con respecto al sexo, y con un aumento progresivo de la prevalencia de la FA a partir de la sexta década de la vida.

El censo del 2011 estima la cifra de población española en 46.815.916 habitantes, y el 51.1% (23.922.933 habitantes) son mayores de 40 años. Al aplicar las prevalencias específicas observadas en el estudio OFRECE a la población española, se estima que el número de pacientes con FA en población mayor de 40 años (excluyendo a Cantabria, Ceuta y Melilla) es de 1.025.846 (IC 95%: 879.077- 1.172.614).

1.5.2.- Prevalencia de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

La IC y la FA se encuentran entre las enfermedades cardiovasculares más comunes encontradas en la práctica clínica, y frecuentemente coexisten. La insuficiencia cardíaca sintomática (clase funcional II-IV de la NYHA) está presente en un 30% de los pacientes con FA, y la FA se encuentra en hasta un 30-40% de los pacientes con IC, dependiendo de la causa subyacente y la gravedad de la IC^{47,48}. De hecho la IC predice el desarrollo de FA y viceversa, y cada una afecta negativamente y complica el curso de la otra⁴⁹.

La mayoría de los estudios que analizan la prevalencia de la FA en los pacientes con IC están realizados en el contexto de hospitalización por descompensación, existiendo una llamativa diferencia en la prevalencia de la FA en Europa (Tabla 1.5.2.1).

En la cohorte Framingham, en la que se compararon sujetos con IC con 2 controles de la población general con las mismas características basales pero sin IC, con un seguimiento medio de 10 años, la prevalencia de la FA fue del 35% para pacientes con IC-FEP y del 36% para IC-FER, frente al 6% en los controles. La edad media de la población estudiada fue de 72 a 74 años⁵⁰.

En el estudio ADHERE, de base poblacional, multicéntrico y prospectivo se incluyeron pacientes de edad superior a los 18 años, ingresados por Insuficiencia Cardíaca Aguda, con una edad media de 75 años, estimándose una prevalencia de FA en esta cohorte del 21%⁵¹.

En el estudio de la Comunidad, realizado en la ciudad de Olmsted, en pacientes con diagnóstico previo de IC, con un seguimiento promedio de 4 años, se estimó una prevalencia de FA en torno al 31% y una edad media de 77 para pacientes con IC-FEP y 73 años para pacientes con IC-FER⁵².

Estudio	País	Tipo de estudio Número de pacientes	Edad media (años)	Prevalencia
FRAMINGHAM	EEUU	Casos-control, prospectivo	74	35% ICFEP
		<i>(n= 77 casos, 146 controles)</i>	72	36% ICFER
ADHERE	EEUU	Multicéntrico, descriptivo, prospectivo <i>(n=26.322)</i>	75	21%
OLMSTED COMMUNITY	EEUU	Descriptivo, prospectivo	77	31% ICFEP
		<i>(n= 308)</i>	73	32% ICFER
OPTIMIZE-HF	EEUU	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, prospectivo <i>(n= 21.149)</i>	75	33%
I-PRESERVE	EEUU/EU	Multicéntrico, Internacional, doble ciego, controlado con placebo, prospectivo	72	29% ICFEP
		<i>(n= 4.133)</i>		
EUROHEART FAILURE SURVEY	EU	<i>(n= 10.701)</i>	73	34%
SEMI-IC	España	Multicéntrico, descriptivo, transversal <i>(n= 2.127)</i>	77	47%/43% (según puntuación Charlson)
ESFINGE	España	Multicéntrico, observacional, prospectivo <i>(n= 922)</i>	82	31.3%
Quirós et al	España	Cohortes, retrospectivo	69	51.9% ICFEP
		<i>(n= 400)</i>	66	32% ICFER

Tabla 1.5.2.1. Prevalencia de la FA según los diferentes registros Americanos, Europeos, y Españoles.

EEUU: Estados Unidos. EU: Europa. ICFEP: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. ICFER: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

El estudio OPTIMIZE-HF, en el que se analizó el beneficio del tratamiento a corto plazo de milrinona asociado a tratamiento estándar en pacientes hospitalizados por IC, los sujetos incluidos tenían una edad media de 75 años, y la prevalencia de la FA fue del 33%⁵³.

El I-PRESERVE, es de los pocos estudios realizados en pacientes con IC con participación conjunta de hospitales americanos y europeos. Su objetivo principal fue analizar el papel de Irbesartán comparado con placebo, sobre la morbimortalidad de pacientes con IC crónica con FEP; en dicho estudio, la edad media de los pacientes fue de 72 años, con una prevalencia de FA del 29%, similar a los estudios previos⁵⁴.

En Europa, el estudio más importante es el EuroHeart Failure Survey, en el que participaron 24 países adscritos a la Unión Europea. La prevalencia de la FA fue del 34% y la edad media de la población estudiada 73 años⁵⁵.

En España, dos estudios principales: el SEMI- IC realizado por el grupo de trabajo de IC de la Sociedad Española de Medicina Interna, con el objetivo de conocer la comorbilidad de los pacientes ingresados por IC en los servicios de Medicina Interna Españoles. La edad media de los pacientes hospitalizados fue de 77 años, con una prevalencia de FA del 47% en aquellos pacientes con una puntuación en la escala Charlson de 1-2 puntos, y del 43% en aquellos con una puntuación igual o superior a 3 puntos⁵⁶. Más recientemente el estudio ESFINGE diseñado específicamente para conocer la prevalencia de FA en pacientes hospitalizados mayores de 70 años. La edad media de los pacientes incluidos fue de 82 años, y la prevalencia de FA del 31.3%. En estos 2 estudios, la mayoría de los pacientes presentaban una función sistólica preservada (55% y 69.4% respectivamente)⁵⁷.

Respecto a la prevalencia de la FA desde el diagnóstico inicial de la IC existen pocos datos. En un estudio de cohortes retrospectivo realizado por Quirós y colaboradores, se analizó el pronóstico vital a largo plazo de pacientes con IC desde su diagnóstico inicial. Este estudio objetivó una prevalencia de fibrilación auricular del 51.9% en pacientes con ICFEP y del 32% en ICFER⁵⁸.

Como hemos podido observar en los diferentes estudios, la prevalencia de la FA aumenta con la edad, desde el 0.5% a los 40-50 años, hasta un 5-15% a los 80 años^{7, 40,46} (figura 1.5.2.2). El riesgo de sufrir FA a lo largo de la vida está en torno al 25% en las personas que han alcanzado la edad de los 40 años⁷.

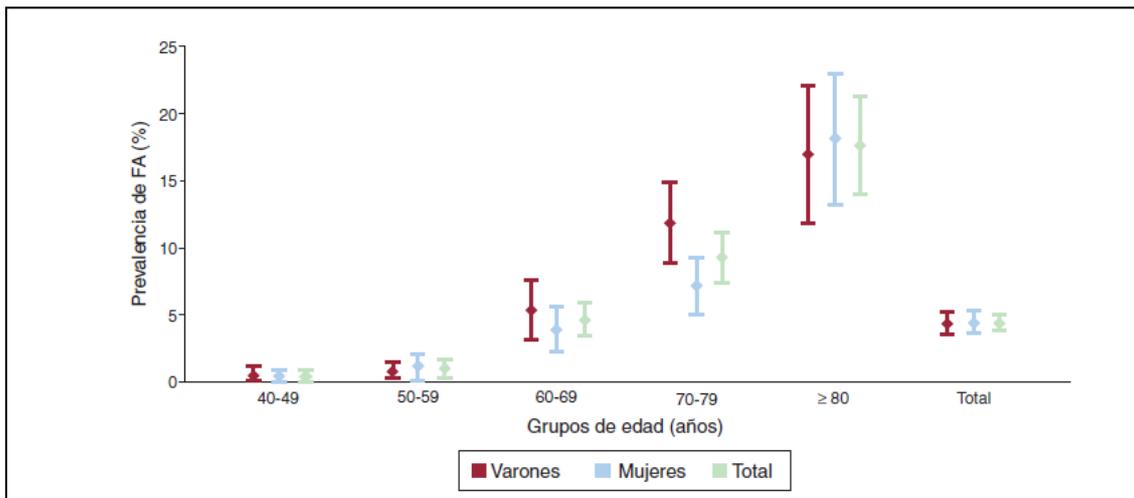


Figura 1.5.2.2: Prevalencia de la FA por sexo y grupos de edad expresada en intervalos de confianza. Juan José Gómez-Doblas, Javier Muñoz, Joaquín J. Alonso Martín, en representación de los colaboradores del estudio OFRECE. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Tomada de Rev Esp Cardiol. 2014;67(4):259–269.

Con respecto al género existen diferencias entre los diferentes estudios analizados, de tal forma que hay numerosos estudios que sitúan una mayor prevalencia de FA en hombres, con cifras en torno al 53-75%^{55,59, 60, 61, 62, 63}, mientras que hay otros en los que la prevalencia es discretamente mayor en mujeres^{57, 64-67}.

Con respecto a la raza, en el estudio I-PRESERVE se observó una mayor prevalencia de FA en la raza blanca (> 76%) comparado con la raza afroamericana (7.6%) o la asiática (5%)⁶². En un subanálisis del estudio OPTIMIZE-HF también se observó una mayor prevalencia de las arritmias en la población caucásica (73%) frente a la afroamericana (26%)⁵⁹.

1.5.3.- Incidencia de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

La incidencia de la FA también ha ido aumentando en cada rango de edad en las últimas décadas, y se espera que el incremento continúe a lo largo de los próximos años (Figura 1.5.3.1). Además este aumento de la incidencia de la FA ha producido un incremento de los ingresos hospitalarios por la propia FA, tanto cuando la arritmia es la causa principal del ingreso, como cuando es un diagnóstico secundario⁶⁸.

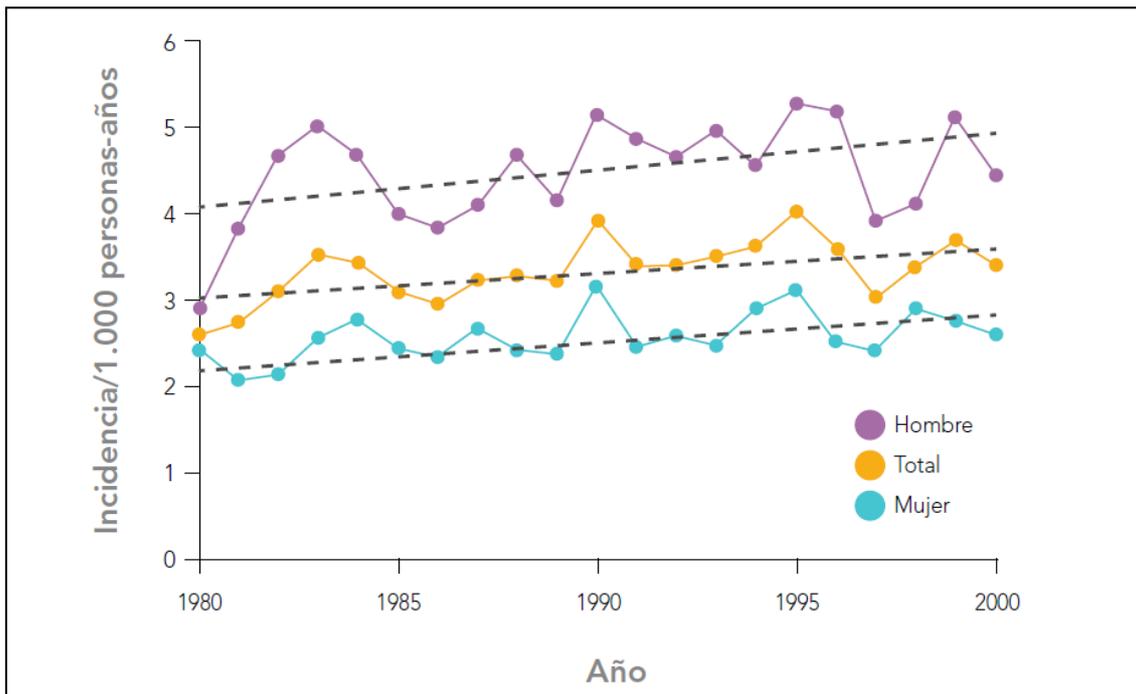


Figura 1.5.3.1: Se aprecia la tendencia al alza de la incidencia de la FA desde el año 1980 al 2000 en relación con la edad. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalizations for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: Implications for primary prevention. Adaptada de *Circulation* 2003; 108: 711-6.

Schnabel et al estimaron la incidencia actual de IC en pacientes con FA en un 4% en un estudio reciente que se realizó basado en 2 cohortes del estudio Framingham⁶⁹. El registro EuroHeart Survey demostró que la incidencia de FA estaba en un 9%⁵⁵. En el community-based study, con un seguimiento medio de 3.7 años, se sitúa la incidencia de FA en aquellos pacientes con diagnóstico previo de IC/FEP, en un 31.6% (69 casos por 1000 personas-año), con un tiempo medio para el desarrollo de esta arritmia de 3.1 años⁶⁶. Otros estudios y registros han situado la incidencia de FA entre el 15% y el 35% de los pacientes con IC durante el curso de su enfermedad⁷⁰⁻⁷².

Es habitual que el diagnóstico de FA se realice de forma concomitante con el primer ingreso por descompensación de la IC. En aquellos pacientes en los que primero se diagnostican de IC, el diagnóstico de FA suele acontecer en los primeros años (Figura 1.5.3.2)⁶⁶.

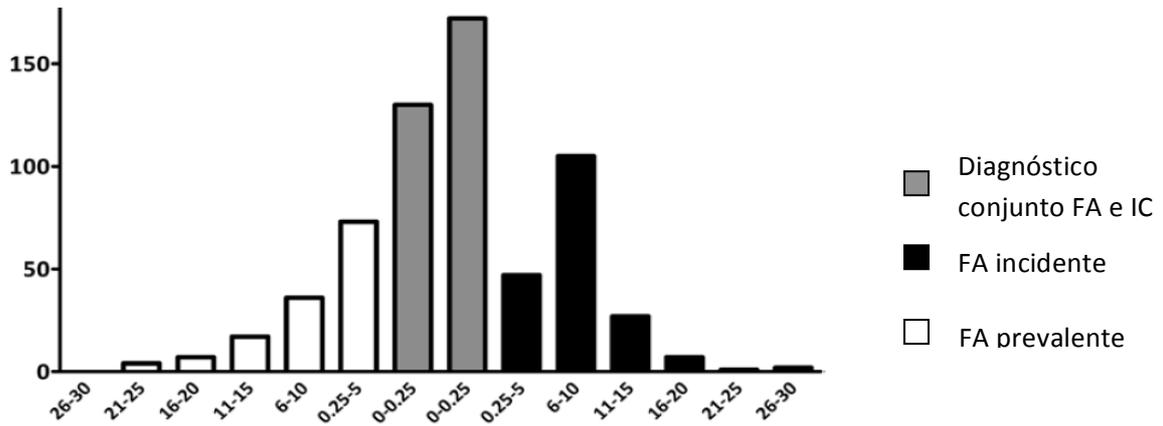


Figura 1.5.3.2: tiempo entre el diagnóstico de IC y FA (en años). Rosita Zakeri, et al. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction. A community-based study. Adaptada de *Circulation* 2013; 128: 1085-1093.

1.6.- CLÍNICA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR, ¿EXISTEN DIFERENCIAS?.

La sintomatología de la FA ha sido estudiada principalmente en pacientes referidos para evaluación de la propia arritmia o su tratamiento y, por lo tanto puede estar sobrestimada. El estudio francés ALFA (*Activité Libération de la Fibrillation Auriculaire*) objetivó que los pacientes con FA paroxística son más sintomáticos que pacientes con FA persistente y permanente⁷³.

Existe una importante diversidad intraindividual e interindividual en el tipo y gravedad de los síntomas, e incluso en un mismo individuo los síntomas fluctúan a lo largo del tiempo⁴⁷. En pacientes con FA es difícil entender por qué algunos son asintomáticos, y otros severamente sintomáticos. Es probable que factores somáticos y psicológicos contribuyan en esta compleja relación entre síntomas y arritmia. Un subanálisis del estudio AFFIRM indicó que los pacientes asintomáticos tienen enfermedad cardíaca más grave⁷⁴. Asimismo la investigación de los mecanismos en los síntomas es complicado, por el hecho de que la FA ocurre con frecuencia en presencia de IC y en enfermedad valvular⁴⁷. En el estudio SOPAT (Suppression of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias) se descubrió una correlación directa entre síntomas y frecuencias ventriculares rápidas⁷⁵.

1.6.1- Forma de presentación clínica.

Aproximadamente el 15-30% de los pacientes con FA son asintomáticos, y a menudo se diagnostican de forma casual. En el Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation el 69% de los pacientes con FA habían experimentado síntomas en algún momento desde el diagnóstico, destacando fundamentalmente las palpitaciones, y síntomas menos específicos como mareos, fatigabilidad, etc. Sin embargo la mayoría de los pacientes (54%) estaban asintomáticos en el momento de la recogida del registro⁴⁷. En el estudio FIATE el 26% de los pacientes se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico; adicionalmente un 28% comenzó con síntomas inespecíficos como sensación de cansancio, mareo, inestabilidad, nerviosismo, etc. Los síntomas clínicos asociados a la FA fueron las palpitaciones (35%), seguido de la sensación de disnea (22%)⁷⁶.

El desarrollo de FA en un paciente con IC suele conducir a un deterioro sintomático, predispone a episodios de descompensación de la IC y empeora los resultados clínicos a largo plazo⁷.

Existen pocos estudios que hagan referencia a la sintomatología que presentan los pacientes en el momento de la descompensación aguda (según criterios de Framingham), tanto si presentan como si no FA. En líneas generales, el síntoma predominante en los pacientes con IC descompensada es la disnea, especialmente el empeoramiento de la misma con la deambulación, así como la disnea de reposo, la presencia de edemas periféricos, y el aumento de peso^{77,78}. Los principales hallazgos en la exploración física son la presencia de congestión venosa pulmonar y el tercer tono en la auscultación cardíaca, y como hallazgos radiológicos a destacar la presencia de cardiomegalia (30.4%), edema pulmonar alveolar (4.7%) y derrame pleural (2.2%)⁷⁸. En un estudio dirigido por González-Juanatey, en el momento de la descompensación de la IC, los síntomas más frecuentes en los pacientes con FA fueron la distensión venosa yugular y el edema periférico; en los pacientes sin FA predominaba la presencia de un tercer tono en la auscultación cardíaca, y el edema alveolar⁶⁰.

La FA está asociada a diversas enfermedades cardiovasculares, y las condiciones médicas concomitantes tienen un efecto aditivo en la perpetuación de la FA, al promover la existencia de un sustrato que mantiene la misma. Además también son marcadores del riesgo cardiovascular total y/o daño cardíaco, y no sólo simples factores causales⁷.

La hipertensión arterial (HTA) es la comorbilidad más frecuentemente asociada en estos pacientes, y está presente en más del 50% de los casos^{60,63}, llegando en algunas series hasta el 80-90%^{57,61,62}, siendo a su vez un factor de riesgo de la aparición de FA así como de las complicaciones asociadas a la misma, como por ejemplo el ictus isquémico^{7,76}.

La Diabetes Mellitus (DM) y la dislipemia también son frecuentes, al estar presentes en aproximadamente una tercera parte de los pacientes^{46,57,61-64}, cifras que son muy similares a las que presentan los pacientes con IC sin FA. Sin embargo en alguna cohorte de pacientes la prevalencia de ambos FRCV fue ligeramente superior en el grupo de pacientes sin FA^{60,66}. En el estudio OFRECE la prevalencia de DM fue superior en el grupo de pacientes con FA, si bien es cierto que probablemente estas diferencias se deban a la mayor tasa de sobrepeso, y sobre todo de obesidad, patologías también muy

prevalentes en los pacientes con FA comparado con aquellos que se encuentran en ritmo sinusal^{7,46}.

Existen datos contradictorios con respecto a la presencia de cardiopatía isquémica en los pacientes con FA e IC, existiendo estudios donde su prevalencia es mayor en los pacientes con FA^{46,59,61}, otros en los que claramente y de forma estadísticamente significativa su prevalencia es menor^{60,62,63} y otros en los que no existen diferencias entre grupos⁶⁴.

Las valvulopatías se encuentran en aproximadamente un tercio de los pacientes con FA. La cardiopatía estructural que la propia afectación valvular produce puede ser en muchos casos la génesis de la arritmia, tanto por distensión de pared como por la dilatación de la aurícula. La afectación de la válvula mitral es más frecuente en los pacientes con fibrilación auricular, en comparación con aquellos en ritmo sinusal^{7,60,62}.

Entre las comorbilidades no cardíacas destaca la presencia de EPOC y de insuficiencia renal crónica (generalmente grado 3-4), presentes en el 15-20% de los sujetos, sin que se encuentren grandes diferencias con los pacientes en ritmo sinusal^{46,59,64,66}. La insuficiencia renal a su vez puede aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares, aunque hay pocos datos provenientes de estudios controlados. La apnea del sueño, especialmente cuando se asocia a hipertensión arterial, diabetes mellitus, y cardiopatía estructural, puede ser un factor fisiopatológico de FA, debido a los aumentos en la presión y el tamaño auriculares, inducidos por la apnea o los cambios autonómicos. No obstante, esta comorbilidad no aparece recogida en ninguno de los grandes estudios relacionados con la FA⁷.

No debemos olvidar la manifestación más frecuente, importante y devastadora de la FA, como es la enfermedad tromboembólica, especialmente a nivel cerebrovascular que es donde ocurren el 70-90% de los eventos embólicos, manifestándose como ictus isquémicos⁷.

La patogénesis de la trombogénesis es multifactorial, estando presentes los tres elementos de la triada de Virchow^{13, 79-84}. Por otra parte está bien contrastado que la dilatación de la aurícula izquierda es un factor de éstasis y de trombogénesis aún en ausencia de FA (Figura 1.6.1.1):

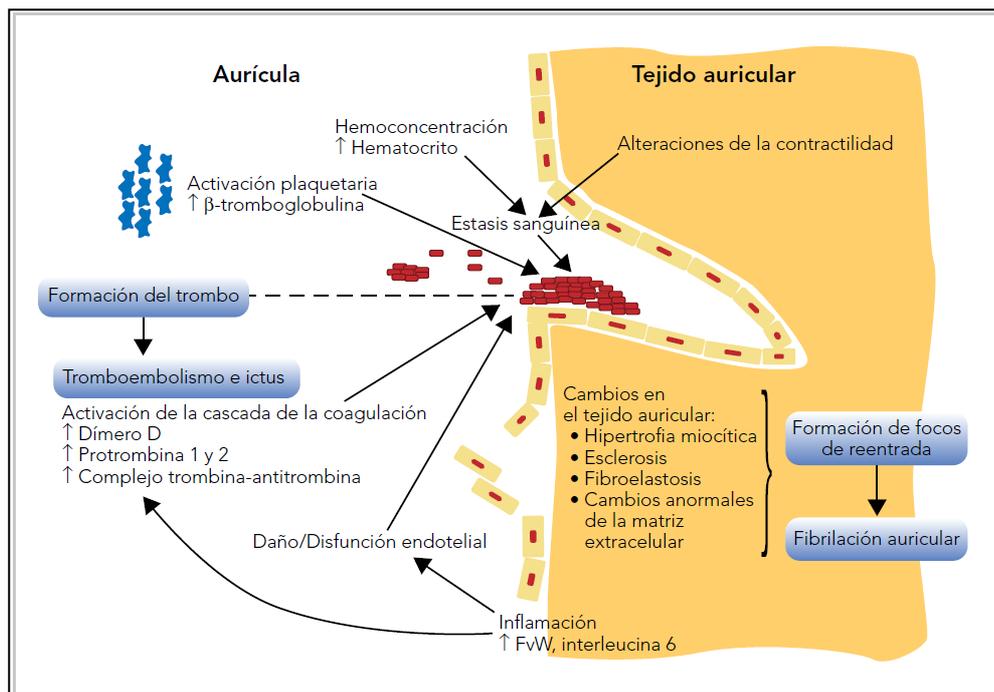


Figura 1.6.1.1: Componentes de la triada de Virchow de trombogénesis en la fibrilación auricular. Timothy Watson, Eduard shantsila, Gregory YH Lip. Mechanism of thrombogenesis in atrial fibrillation Virchow's triad revisited. Adaptada de Lancet 2009; 373: 155-66.

- Daño endotelial: como consecuencia del remodelado estructural, por los cambios endomiocárdicos en la aurícula izquierda (AI) y orejuela izquierda, así como por el aumento de la presión intraauricular, se produce un daño y denudación del endotelio con formación de agregados trombóticos.
- Éstasis sanguínea: la ausencia de contracción auricular eficaz en los enfermos con FA anula el principal mecanismo que permite una correcta circulación de la sangre en su interior, sobre todo, en la orejuela izquierda, ya que siendo ésta última un compartimento aislado, con trabeculaciones, ofrece las mejores condiciones para facilitar el estancamiento de la sangre, y la formación de trombos, que pueden liberarse total o parcialmente y navegar hasta el ventrículo izquierdo, para después pasar a la circulación general.
- Estado protrombótico: se pone de manifiesto por una activación de los constituyentes de la sangre. Se produce un aumento de los índices protrombóticos, así como de los niveles de Dímero D y del Factor de Von Willebrand (siendo ambos factores independientes de eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular, incluidos aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes orales, y se correlacionan con la

presencia de trombos en la orejuela izquierda). También se encuentran aumentados los marcadores de actividad fibrinolítica, como el t-PA y el PAI-1, aunque no está muy claro cual es el mecanismo de dicha activación. Los resultados con respecto al papel potencial de las plaquetas en el estado de hipercoagulabilidad son controvertidos, si bien es cierto que se producen anomalías en la función plaquetaria, con aumento de los niveles de B-tromboglobulina así como de la p-selectina, que a su vez se asocia a bajos niveles de óxido nítrico (factor de riesgo para isquemia cerebral silente).

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) en la FA son a menudo muy graves y producen discapacidad a largo plazo o muerte. La FA aumenta 5 veces el riesgo de ACV, y 1 de cada 5 ACV se atribuye a esta arritmia. Este riesgo se ve incrementado por la edad y la comorbilidad, o coexistencia de factores de riesgo tromboembólicos. Además la “FA silente” no diagnosticada es una causa probable de algunos ACV criptogénicos. Los ACV isquémicos asociados a la FA son a menudo fatales, y los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados y son más propensos a sufrir recurrencias que aquellos pacientes con otras causas de ACV. En consecuencia, el riesgo de muerte por ACV relacionado con la FA es el doble, y los costes de su manejo están aumentados 5 veces^{7,85,86}.

La FA en el estudio Framingham aumentó cinco veces el riesgo de ACV debido al estasis sanguíneo y a las posibles enfermedades estructurales del corazón (1.5% para pacientes con edad de 50 a 59 años y 23.5% para aquellos con edad comprendida entre los 80-89 años). En el estudio MFUS la FA se asoció independientemente a un riesgo mayor de ictus (RR. 2.07)⁸⁷.

Hemos de recordar que la FA crónica tiene el mismo riesgo que la FA paroxística, como quedó demostrado en el estudio realizado en Olmsted County (Minnesota), que se centró en analizar de forma prospectiva pacientes con FA aislada (sin FRCV, ni cardiopatía de base), menores de 60 años, con un primer episodio de FA documentado entre 1950 y 1980, comparado con la población general. Tras un seguimiento medio de 25 años no encontraron diferencias en la incidencia de ictus entre pacientes con FA paroxística o persistente y pacientes con FA permanente^{7,39}.

La identificación de varios factores de riesgo de ACV clínicos ha llevado a la publicación de diversos esquemas de riesgo de ACV. El esquema más simple de evaluación del riesgo es la clasificación CHADS2 (Tabla 1.6.1.2) que se ha desarrollado a partir de los criterios de los investigadores del estudio SPAF, existiendo una clara relación entre la clasificación CHADS2 y la tasa de ACV. La validación original de este esquema ha

clasificado la puntuación CHADS2 de 0 como riesgo bajo, 1-2 como riesgo intermedio y > 2 como alto riesgo^{7,88}. Esta clasificación categorizaba a la mayoría de los sujetos como un “riesgo moderado” (CHADS2 =1 punto), surgiendo varios análisis y publicaciones que abogaban porque incluso los pacientes con un riesgo moderado, podrían beneficiarse de forma significativa del empleo de anticoagulantes orales por encima de la antiagregación. Además la clasificación CHADS2 no incluye muchos factores de riesgo de ACV y es por ello que surge el acrónimo CHA2DS2-VASc (tabla 1.6.1.3), el cual amplía el esquema CHADS2 al considerar factores de riesgo adicionales de ACV que pueden influir en la decisión de anticoagular⁷, aumentando de este modo la sensibilidad, y mejorando la precisión de la escala CHADS2.

CHADS2	PUNTUACIÓN
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥75 años	1
Diabetes mellitus	1
Ictus-AIT-Embolia arterial	2
Puntuación máxima	6

Tabla 1.6.1.2. Escala CHADS2.

CHA2DS2VAsc	PUNTUACIÓN
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ictus-AIT-Embolia arterial	2
Enfermedad vascular (IAM previo, Enfermedad arterial periférica)	1
Edad entre 65 y 74 años	1
Género femenino	1
Puntuación máxima	9

Tabla 1.6.1.3. Escala CHA2DS2VAsc.

1.6.2.- Motivo de la descompensación de la insuficiencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular.

Con respecto al motivo que precipitó la descompensación de la IC, existen pocos estudios que lo analicen. La enfermedad cardiovascular fue el diagnóstico principal que motivó el ingreso en más del 50% de los casos, fundamentalmente en el contexto de emergencia hipertensiva por un pobre control de la tensión arterial, o por la presencia de valvulopatías, o bien como consecuencia de un factor agudo como por ejemplo un síndrome coronario agudo^{57,61,89}, seguido de las causas infecciosas y descompensación de un EPOC⁵⁷. La FA fue el motivo de la descompensación aproximadamente en el 10% de los casos^{57,89}. Entre los diagnósticos secundarios que motivaron el ingreso, las enfermedades de origen cardiovascular volvieron a ser la causa más frecuente, seguidas de la insuficiencia renal, las infecciones y la EPOC. La FA fue el diagnóstico secundario más frecuente como causa del ingreso⁵⁷. Aproximadamente un 20% de los pacientes tiene dos o más factores precipitantes en el momento de la descompensación⁸⁹.

1.6.3.- Grado NYHA.

La mayoría de los pacientes con FA e IC se encuentran en clase funcional III-IV^{60,63,79}. La prevalencia en clase funcional NYHA II oscila entre el 10%- 25% aproximadamente, elevándose al 40-60% en grado funcional III y cifras muy variables en grado IV que pueden superar el 50%⁶⁴.

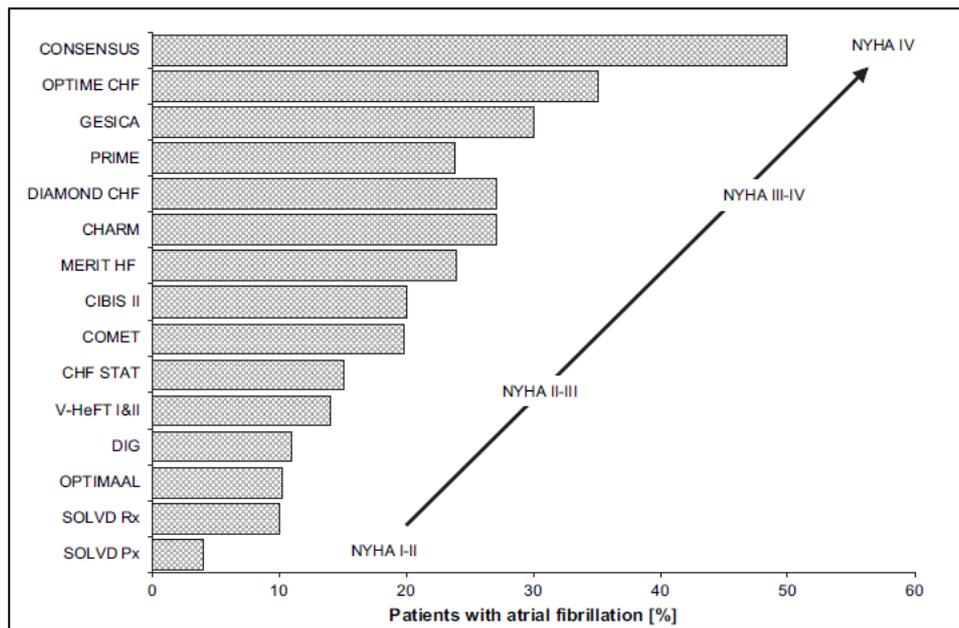


Figura 1.6.3.1.- Prevalencia de la FA en la IC según diferentes estudios. Savelieva I, John Camm A. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. Adaptada de Europace 2004; 5: S5-S19.

Así por ejemplo en un subanálisis del programa CHARM, donde se compararon pacientes con y sin FA, los pacientes con FA tenían peor clase funcional que aquellos que estaban en ritmo sinusal⁶³.

En el estudio OPMIZE-HF aproximadamente el 7% de los pacientes incluidos en ambas ramas de tratamiento se encontraban en clase funcional NYHA II, un 46% en clase III, y un 47% en clase NYHA IV⁵⁹.

1.7.- DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA Y LA FIBRILACIÓN AURICULAR.

1.7.1.- Criterios diagnósticos de la IC.

El diagnóstico de IC es sindrómico y para poder establecerlo habitualmente se usan los criterios de Framingham⁹⁰ o los de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)⁹¹.

CRITERIOS DE FRAMINGHAM	CRITERIOS DE LA EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
<p>MAYORES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea paroxística nocturna, Ortopnea • Aumento de la presión venosa yugular • Crepitantes, Tercer tono • Cardiomegalia y/o edema pulmonar en RX tórax • Pérdida de peso ≥ 4.5kg en cinco días tras tratamiento <p>CRITERIOS MENORES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edemas, Tos nocturna • Disnea a mínimos esfuerzos • Hepatomegalia, Derrame pleural • Taquicardia ≥ 120 ppm • Pérdida de peso ≥ 4.5kg en cinco días tras tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas de IC (en reposo o durante el ejercicio) <i>y</i> • Evidencia objetiva (preferiblemente por ecocardiografía) de disfunción cardíaca (sistólica y/o diastólica) (en reposo) <i>y</i> (en los casos de diagnóstico dudoso) • Respuesta al tratamiento dirigido a la insuficiencia cardíaca
<p>2 criterios mayores o 1 criterio mayor y dos criterios menores no atribuibles a otra condición</p>	<p>Los dos primeros criterios son de obligado cumplimiento en todos los casos</p>

Tabla 1.7.1.1. Criterios diagnósticos de IC

Los criterios de Framingham se basan exclusivamente en signos y síntomas de IC, mientras que la ESC precisa además para el diagnóstico la evaluación objetiva de disfunción cardíaca preferiblemente por ecocardiografía. Respecto a la respuesta al tratamiento, en el primer caso se basa fundamentalmente en la pérdida de peso secundaria al uso de diuréticos mientras que la ESC no especifica qué medidas o qué resultados son los precisos para el diagnóstico de IC.

Si bien, el diagnóstico de ICFER queda establecido por la presencia de signos y síntomas de IC junto con una disminución en la FEVI, los criterios diagnósticos de la ICFEP no están tan bien definidos. La revisión bibliográfica de lo publicado en este sentido nos muestra la diferencia en los criterios diagnósticos a lo largo del tiempo.

En el año 1998 el *European Study Group on Diastolic Heart Failure*⁵ publica los criterios diagnósticos de la insuficiencia cardíaca diastólica. Es preciso la existencia de signos o síntomas de IC junto con una función sistólica del VI normal o prácticamente normal, acompañado de la evidencia de anomalías en la relajación del VI, llenado, distensibilidad o rigidez diastólica (tabla 1.7.1.2).

<p>Signos o síntomas de IC</p> <p>Disnea de esfuerzo, ortopnea, ritmo de galope, crepitantes, edema pulmonar</p>
<p>Función ventrículo izquierdo normal o prácticamente normal</p> <p>FEVI $\geq 45\%$</p> <p>Índice dimensión interna VI telediastólico $< 3.2\text{cm}/\text{m}^2$ o Índice volumen telediastólico VI $< 102\text{mL}/\text{m}^2$</p>
<p>Evidencia de anomalías en la relajación, llenado, distensibilidad y rigidez diastólica del VI</p> <p>Disminución de la relajación isovolumétrica del VI</p> <p>Disminución en el llenado precoz del VI</p> <p>Disminución en la distensibilidad diastólica del VI</p> <p>Aumento en la rigidez del VI</p>

Tabla 1.7.1.2. Criterios diagnósticos de la IC diastólica. *How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Modificado de Eur Hear J. 1998 Jul; 19(7): 990-1003.*

Aunque la formulación de estos criterios diagnósticos supuso un avance significativo, la aplicación práctica de los mismos resulta muy limitada debido a la complejidad del tercero. Al hecho de que el estudio ampliado de la función diastólica del ventrículo izquierdo no es realizado habitualmente de forma rutinaria en la realización del

ecocardiograma, se une el que la interpretación de los índices de función diastólica analizados resulta excesivamente compleja, y por tanto de escasa utilidad práctica. Además, la evidencia de la disfunción diastólica requiere la realización de un cateterismo cardíaco, que demuestre un aumento en la presión de llenado telediastólica en presencia de un volumen telediastólico normal o disminuido.

Vasan y Levy, en el año 2000, proponen una nueva clasificación para la ICFEP en la que los pacientes son clasificados en función del grado de certeza diagnóstica⁶. Los pacientes con ICFEP definida son aquellos con evidencia de IC, FEVI normal cuantificada de forma reciente y evidencia de disfunción diastólica (tabla 1.7.1.3).

ICFEP	EVIDENCIA CLÍNICA IC	EVIDENCIA RECIENTE DE FEVI NORMAL	EVIDENCIA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA
DEFINIDA	SI	SI	SI
PROBABLE	SI	SI	NO
POSIBLE	SI	SI*	NO

Tabla 1.7.1.3. Criterios diagnósticos de ICFEP. *Evidencia no reciente de FEVI normal. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Modificado de Circulation* 2000; 101; 2118-2121.

1.7.2.- Detección de la fibrilación auricular.

La existencia de pulso irregular debe despertar siempre la sospecha de FA, aunque es necesaria una monitorización por ECG para diagnosticarla. Diagnosticar la arritmia antes de que ocurra la primera complicación es una prioridad. Datos de pacientes con implante de dispositivos (marcapasos, desfibriladores automáticos implantables -DAI, registros Holter, etc) refuerzan la hipótesis de que incluso episodios cortos de “FA silente” conllevan un riesgo aumentado de Ictus. Por ello, las guías europeas de cardiología indican, como clase I nivel de evidencia B, la detección del pulso en pacientes > 65 años en la consulta, seguido de la realización de un ECG para verificar el diagnóstico⁷.

En el estudio ASSERT, se incluyeron 2.580 pacientes, de edad igual o superior a los 65 años, con hipertensión arterial, y sin historia de FA, con implante reciente de marcapasos o DAI, siendo monitorizados durante 3 meses para detectar arritmias auriculares subclínicas. El seguimiento promedio fue de 2.5 años para el objetivo primario del estudio, de ictus isquémico y/o embolismo sistémico. La presencia de cualquier evento de FA subclínica registrado en los 3 primeros meses del estudio incrementó a más del doble el riesgo anual de embolismo periférico o ictus (HR 2.49), y multiplicó por 5.56 el riesgo de FA o flutter auricular clínicamente evidente¹⁰¹.

1.7.2.1.- Técnicas electrocardiográficas para diagnosticar y monitorizar la FA.

La intensidad y la duración de la monitorización debe determinarse según la necesidad clínica para establecer el diagnóstico, y debe estar dirigida fundamentalmente por el impacto clínico de la FA.

-ECG de 12 derivaciones como primer paso en pacientes con sospecha de FA no diagnosticada.

También es recomendable realizar de forma periódica ECG a los pacientes con FA ya diagnosticada, sometidos a estrategias de tratamiento de control de la frecuencia cardíaca y/o del ritmo. La periodicidad en la realización de esta técnica dependerá del tipo de medicación empleada, sus potenciales efectos secundarios, las complicaciones asociadas al tratamiento y el riesgo de proarritmias⁷.

-Monitorización no continua del ECG, que incluye ECG programado, o ECG estándar activado por síntomas, monitorización Holter (de 24 horas a 7 días) y registros transtelefónicos, dispositivos activados por el paciente, dispositivos activados automáticamente, y grabadoras de bucle externas. Se ha calculado que el registro Holter de 7 días y el Holter de eventos activados por síntomas pueden documentar la arritmia en un 70% de los pacientes con FA, con un valor predictivo negativo para la ausencia de FA entre el 30 y el 50%¹⁰².

-Monitorización continua del ECG. Se trata de dispositivos implantables capaces de registrar de forma intracardiaca el ECG auricular, como los marcadores de doble cámara y los desfibriladores, sobre todo cuando la arritmia tiene una duración > 5 minutos. Las grabadoras de bucle implantables sin cables permiten obtener una monitorización continua durante un periodo de 2 años con una detección automática de la FA basada en el análisis del intervalo R-R, con una buena sensibilidad pero menor especificidad para la detección de FA¹⁰³.

-En la práctica clínica habitual todo paciente con IC debe contar en su evaluación inicial con una toma de pulso radial, auscultación cardíaca y ECG estándar. Debido a la alta incidencia de FA en el curso clínico de la IC debemos llevar a cabo esta evaluación de forma periódica.

1.7.3.- Estudios complementarios, algunas consideraciones especiales en la asociación de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

1.7.3.1.- Ecocardiograma doppler.

El ecocardiograma doppler es un método efectivo para establecer la presencia de anomalías en la función diastólica, y para analizar cardiopatía subyacente en el seno de la FA⁹²⁻⁹⁶.

Todos los pacientes con IC y/o FA diagnosticada han de ser sometidos a la realización de un ecocardiograma doppler, debido a la gran cantidad de información que aporta acerca de la estructura y función cardíaca.

Aquellos pacientes con IC sistólica, presentan por definición, una disminución de la FEVI por debajo del 50%. De igual modo pueden presentar alteraciones ecocardiográficas relacionadas con la etiología, tales como una afectación de la contractilidad cardíaca en la isquemia miocárdica, o alteraciones valvulares. Los pacientes con ICFEP presentan una FEVI igual o mayor al 50%, pudiendo de igual modo mostrar signos característicos de disfunción diastólica (figura 1.7.2.1). En pacientes con disminución de la relajación, el cálculo de la velocidad del flujo a través de la válvula mitral, puede demostrar la disminución de la velocidad de llenado diastólico precoz, manifestado por una disminución de la onda E; de igual modo, el incremento en la fase tardía de llenado diastólico resulta en un aumento de la onda A. Como resultado, la relación E/A es menor a uno⁹⁷.

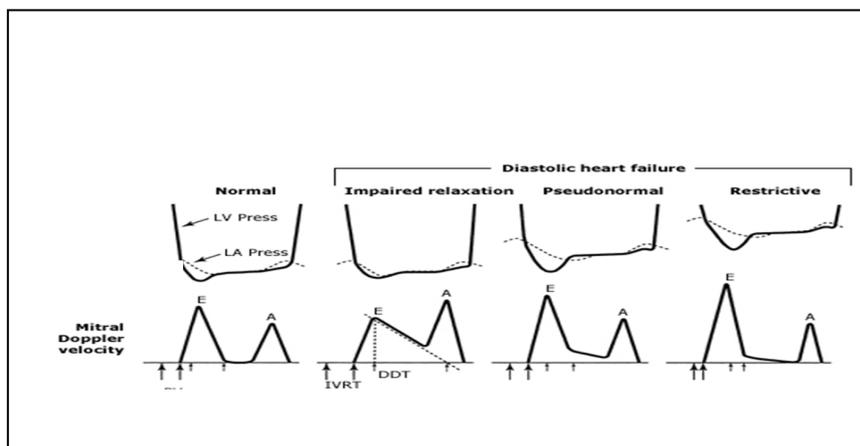


Figura 1.5.2.1.- Representación esquemática de las presiones diastólicas en aurícula y ventrículo izquierdo así como la velocidad de llenado transmitral por doppler en la IC/FEP. Modificado de Zile, MR, Brutsaert, DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation 2002; 105:1387.

Por el contrario, pacientes con una disminución en la complianza del VI presentan un patrón restrictivo, asociado a una relación E/A mayor a uno. En pacientes con FA no es posible establecer esta relación debido a la presencia de flujo monofásico.

1.7.3.2.- Analítica sanguínea.

Una adecuada valoración de los pacientes con IC, independientemente de la FEVI ha de ser complementada con estudios analíticos, que incluyen: hemograma completo (serie roja, blanca y plaquetas), electrolitos, creatinina, glucosa, enzimas hepáticas y análisis de orina. Especial atención requiere la monitorización de los niveles séricos de potasio, por el riesgo de hipopotasemia inducida por el tratamiento diurético, que puede desencadenar a su vez, fenómenos arrítmicos o bien aumentar el riesgo de intoxicación digitalica. En el extremo opuesto, por el uso de IECAS, ARA-II y diuréticos ahorradores de potasio pueden elevarse los niveles de potasio. Se tomarán en consideración pruebas adicionales para la valoración de la función tiroidea dependiendo de los hallazgos clínicos, con especial indicación en pacientes en FA, debido a su relación directa con el hipertiroidismo^{3,91}.

1.7.3.3.- Niveles plasmáticos BNP.

Debido a la IC, los miocitos de la aurícula secretan una mayor cantidad de péptido natriurético atrial (ANP del inglés "atrial natriuretic peptide"), mientras que el ventrículo secreta tanto ANP como BNP, en respuesta a un aumento en las presiones de llenado del mismo. La concentración plasmática de ambas hormonas incrementa en los pacientes con IC, tanto sintomáticos como asintomáticos, convirtiéndose en una herramienta diagnóstica y pronóstica. Los niveles de BNP se han demostrado

predoctorales del posible desarrollo de FA con independencia de la presencia de IC⁹⁸⁻¹⁰¹.

1.7.3.4.- Radiografía de tórax.

La presencia de cardiomegalia, desplazamiento cefálico de los vasos pulmonares, líneas B de Kerley, derrame pleural, apoyan el diagnóstico de IC. Es útil destacar que la presencia de redistribución vascular y cardiomegalia son predictores de la presencia de un aumento de la precarga y de disfunción sistólica respectivamente.

En FA de larga evolución con aumento significativo de la aurícula izquierda podría objetivarse un aumento de la misma en la silueta cardíaca.

1.8.- TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FIBRILACIÓN AURICULAR, ¿EXISTEN RECOMENDACIONES ESPECIALES?.

1.8.1- Principios generales en el tratamiento.

El adecuado manejo de los pacientes con IC, precisa de una correcta aproximación a la etiología y a la severidad de la enfermedad. A continuación deberá establecerse la mejor o mejores opciones terapéuticas, en base a los siguientes factores:

- Corrección de aquellas condiciones sistémicas que pueden precipitar o agravar la IC (tabla 1.8.1.1).
- Modificación del estilo de vida, eliminar la ingesta de sal, no consumir alcohol, reducir en lo posible la toma de tratamientos farmacológicos concomitantes...
- Retirada de fármacos que pueden contribuir al desarrollo de IC, tales como AINES, fármacos antiarrítmicos, bloqueadores de canales de calcio...
- Uso de fármacos, no solo específicos sobre los síntomas de IC, sino eficaces de igual modo en el enlentecimiento del avance de la enfermedad y en la mejoría del pronóstico funcional y vital de los pacientes.

FACTORES CARDIOVASCULARES	FACTORES SISTÉMICOS	FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE
Isquemia	Tratamiento inadecuado	Transgresión dietética
Hipertensión arterial	Infección intercurrente	Consumo de alcohol
Valvulopatías	Síndrome anémico	Drogas de abuso
Fibrilación auricular	Diabetes mellitus mal controlada	
Taquicardia	Disfunción tiroidea	
Embolia pulmonar	Desordenes electrolíticos	
	Embarazo	

Tabla 1.8.1.1. Factores que pueden precipitar o agravar la IC.

1.8.2.- Tratamiento farmacológico en la insuficiencia cardíaca.

Los objetivos del tratamiento farmacológico en la IC son la mejoría de los síntomas, enlentecer o incluso revertir el deterioro de la función miocárdica y mejorar la supervivencia (tabla 1.8.2.1). De igual modo podemos utilizar tratamientos complementarios en el caso de la prevención de arritmias, eventos embólicos, síndrome anémico o la posible descompensación de la IC.

Mejora de síntomas	Diuréticos Digoxina β-bloqueantes IECAS, ARA-II
Mejora del pronóstico	IECAS, ARA-II β -bloqueantes, Nitratos Espironolactona/eplerenona

Tabla 1.8.2.1. Evidencia del efecto de las diferentes opciones terapéuticas en la IC.

La mayoría de los estudios realizados con cada una de las opciones terapéuticas incluyen pacientes con IC sistólica, siendo la minoría aquellos que se realizan sobre la ICPEP. En la figura 1.8.2.2 podemos observar el algoritmo de manejo en el tratamiento de pacientes con IC de la ESC.

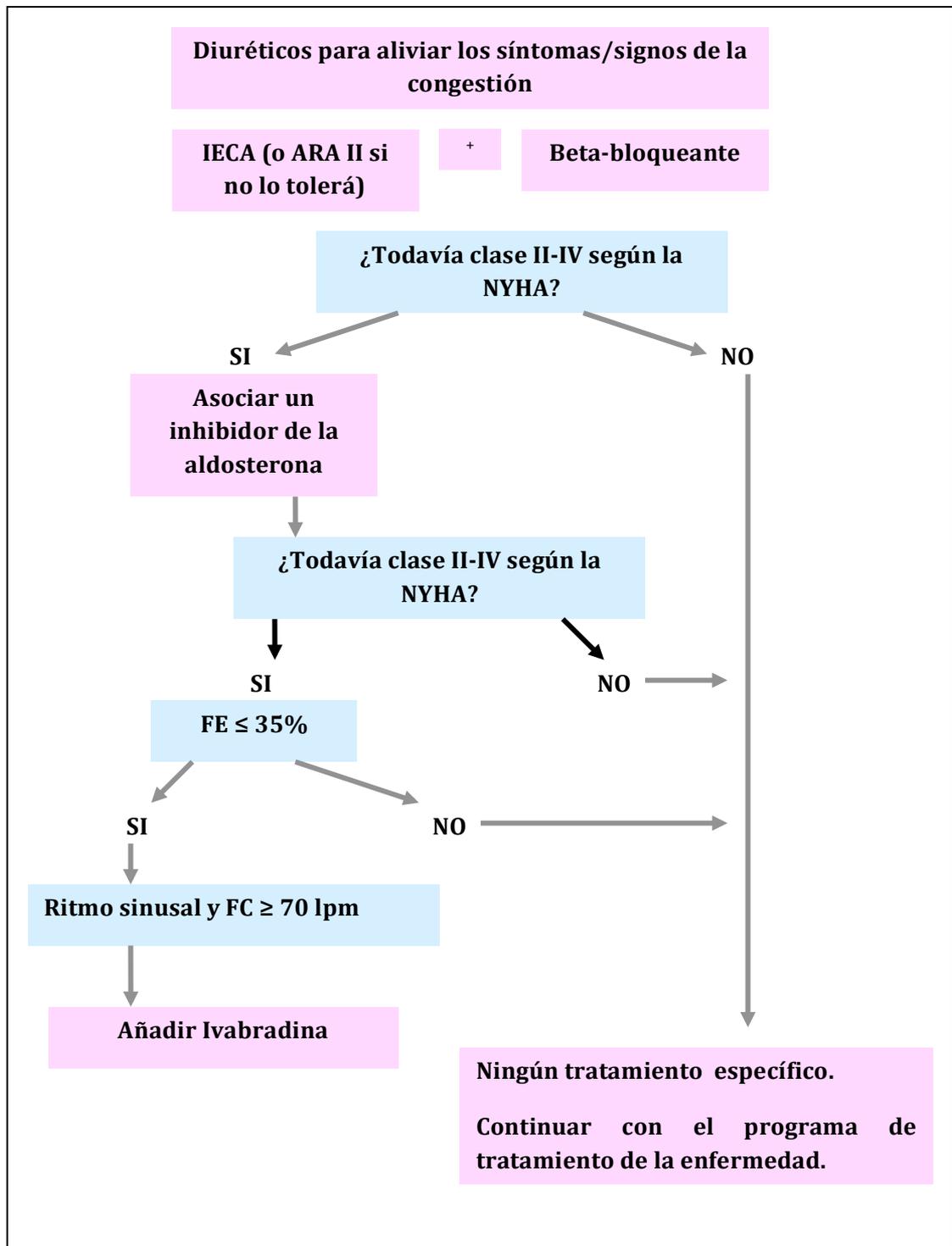


Figura 1.8.2.2 Esquema de tratamiento en los pacientes con IC. McMurray JJV, Adamopoulos S, et al. ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Develop in collaboration with de Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Modificado de Eur J Heart Fail. 2012; 14 (8): 803-69.

Realizamos un breve repaso de las diferentes opciones de tratamiento haciendo especial énfasis en pacientes con FA.

1.8.2.1.- Diuréticos.

La retención de sodio y agua conducen a la aparición de los síntomas congestivos de la IC, como son los edemas periféricos y la propia congestión pulmonar. La sobrecarga de volumen puede controlarse, mejorando los síntomas derivados de la misma, con el uso de diuréticos en el plazo de horas o días.

Los diuréticos no solo son útiles en la fase aguda de la enfermedad, sino que también son recomendados en el tratamiento de los pacientes con IC estable, dado que disminuye la aparición de edemas recurrentes. En este caso, la mejor estrategia pasa por un adecuado autocontrol del peso de los pacientes, aumentando o disminuyendo la dosis de diuréticos en función de la ganancia ponderal.

No existen indicaciones ni precauciones especiales en pacientes con FA.

1.8.2.2.- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS).

Los efectos beneficiosos sobre la morbilidad y mortalidad en la IC demostrados por los IECAS los convierten en la actualidad en fármacos de primera línea. Estos efectos han sido valorados en más de 10.000 pacientes incluidos en los más de 30 ensayos clínicos publicados¹¹⁰. En su práctica totalidad, se trata de estudios realizados sobre pacientes con FEVI menor del 40%, quedando ampliamente demostrado el que los IECAS son capaces de aliviar los síntomas de la enfermedad, mejorar la situación funcional y aumentar la sensación de bienestar y calidad de vida¹¹¹⁻¹¹⁵. Desde el punto de vista pronóstico, su uso reduce el riesgo de muerte (entre el 16 al 40% según las series), así como el riesgo combinado de muerte y hospitalización por IC¹¹⁶⁻¹¹⁸. En pacientes asintomáticos, con disfunción sistólica, la evidencia disponible demuestra que los IECAS son capaces de reducir el riesgo de aparición de IC sintomática. También se ha demostrado un beneficio en la reducción de la mortalidad, al menos en pacientes con disfunción sistólica asintomática post-IAM^{117,118}. El estudio SOLVD¹¹⁹, que valoró el efecto de enalapril sobre un amplio espectro de pacientes con disfunción sistólica asintomática, demostró una

reducción significativa en el objetivo combinado de muerte o desarrollo de IC clínica, reducción del 29% a los 37 meses de seguimiento.

Según lo referido, los IECAS deben ser prescritos a todos los pacientes con IC, incluso asintomáticos, salvo presencia de contraindicación para su uso (alergia, angioedema, insuficiencia renal aguda severa por estenosis bilateral de la arteria renal, mujeres gestantes).

1.8.2.3.- Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II).

La introducción de los ARA-II en el tratamiento de la IC estuvo precedida de una importante expectación, debido a su mecanismo de acción y a la menor incidencia de efectos adversos en comparación con los IECAS. No obstante, no han podido superar a éstos en la reducción de morbimortalidad, aunque su papel sigue siendo atractivo como alternativa a los IECAS en aquellos pacientes que no toleran los mismos, o bien como terapia coadyuvante a éstos y a los betabloqueantes¹²⁰⁻¹²⁷.

Los IECAS y ARA II inhiben el efecto arritmogénico de la Angiotensina II, que incluye estimulación de la fibrosis auricular e hipertrofia, desacoplamiento de las *gap junctions*, problemas en el manejo del calcio, alteraciones de los canales iónicos, activación de mediadores de estrés oxidativo y estimulación de la inflamación. Hay evidencia experimental firme de las acciones antifibrilares y antifibróticas de los IECA y los ARA II en diversos modelos de FA^{26,27}.

Con respecto a la prevención primaria en pacientes con IC, diversos análisis retrospectivos, realizados de grandes ensayos clínicos aleatorizados, han descrito una menor incidencia de FA de reciente comienzo, en pacientes tratados con estos fármacos comparado con placebo, demostrando una reducción significativa de un 30-40% del riesgo de FA^{26,128-130}, siendo este beneficio menos evidente en pacientes con ICFEP¹³¹.

En el estudio LIFE se observó una reducción importante del 33% en la incidencia de FA de reciente comienzo observada con losartán comparada con atenolol (6,8 frente a 10,1/1.000 personas-año)¹²⁶. Posteriormente los resultados del estudio VALUE y dos análisis retrospectivos realizados en Estados Unidos y Reino Unido señalan que el

tratamiento con IECA y ARA II puede retrasar la aparición de FA, incluyendo los tratamientos convencionales¹³².

Estos efectos son menos claros en pacientes con múltiples factores de riesgo, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, etc, como los incluidos en los estudios clínicos HOPE (ramipril) y TRANSCEND (telmisartán), en los que no se encontró efecto protector contra la FA de reciente comienzo comparado con placebo^{133,134}.

En prevención secundaria también se han realizado diversos estudios que han demostrado que los IECA y ARAII confieren un beneficio adicional contra el riesgo de FA recurrente después de la cardioversión cuando se administran junto con tratamiento farmacológico antiarrítmico^{135,136}. Los metanálisis derivados de estos estudios han descrito una reducción significativa de un 45-50% en el riesgo relativo de FA recurrente^{27,128-130}. Por el contrario, el estudio CAPRAF, no demostró ningún beneficio del tratamiento con candesartán en la restauración del ritmo sinusal después de la cardioversión en pacientes que no recibieron tratamiento antiarrítmico¹³⁷.

El estudio italiano GISSI-AF, el mayor estudio clínico de prevención secundaria, realizado en 1.442 pacientes con factores de riesgo cardiovascular y FA paroxística o persistente recientemente cardiovertida, demostró que el valsartán no tiene efecto cuando se añade al tratamiento médico óptimo (que incluyó fármacos antiarrítmicos e IECA), siendo la variable principal el tiempo de la primera recurrencia de FA (HR 0.99, IC 95%: 0.85- 1.15, p= 0.84) y el número de pacientes con más de una recurrencia de FA (26.9% vs 27.9%)¹³⁸.

A pesar de la evidencia descrita para el uso de estos fármacos en prevención primaria y secundaria de FA, sus indicaciones en pacientes con IC y FA no son diferentes de aquellos sin arritmia.

1.8.2.4.- Betabloqueantes.

Los betabloqueantes son uno de los grupos farmacológicos más importantes en la IC, siendo uno de los avances más destacables en las últimas décadas respecto a su tratamiento. En la actualidad su uso es recomendado en la totalidad de las guías clínicas, para el tratamiento de pacientes con IC estable, independientemente de su grado funcional

y la causa, en pacientes con FEVI inferior al 50% existiendo pocos datos en pacientes con FEVI preservada.

La evidencia que apoya estas recomendaciones se sustenta en los diferentes estudios aleatorizados¹³⁹⁻¹⁴⁴ que han establecido los beneficios de los betabloqueantes en términos de mortalidad y hospitalizaciones (tabla 1.8.2.4.1).

La información disponible de cada uno de estos estudios demuestra de forma

Ensayo clínico	Fármaco	Pacientes	NYHA	FEVI(%)	Seguimiento medio (meses)	Disminución mortalidad RR	Disminución Hospitalizaciones RR
CIBIS H	Bisoprolol	2647	III-IV	≤35%	15.6	34 (p<0.05)	20 (p<0.05)
MERIT-HF	Metoprolol	3991	II-IV	≤40%	12	34 (p<0.05)	18 (p<0.05)
US	Carvedilol	1094	II-IV	≤35%	6.5	65 (p<0.05)	27 (p<0.05)
CARVEDILOL							
COPERNICUS	Carvedilol	2289	III-IV	≤25%	10.4	35 (p<0.05)	20 (p<0.05)
CAPRICORN	Carvedilol	1959	ND	≤40%	15.6	23 (p<0.05)	ND

inequívoca que carvedilol, metoprolol y bisoprolol disminuyen la mortalidad y la morbilidad en los pacientes con IC, de forma independiente a la gravedad y la etiología de la misma.

Los metaanálisis realizados también demuestran una clara reducción de la mortalidad. Shibata et al¹⁴⁵ concluyen que la utilización de los betabloqueantes produce una reducción relativa del riesgo de mortalidad del 35%, con una reducción absoluta en la tasa de mortalidad en torno al 5%. Es decir, de cada 20 pacientes tratados durante un año se evita una muerte. De igual modo se reduce de modo sustancial el riesgo de hospitalización, en un 37%.

Otro aspecto a tener en cuenta en el uso de betabloqueantes es el efecto antagonista de la hiperactividad neurohormonal que se da en la IC. La estimulación crónica por catecolaminas conlleva el desarrollo de fibrosis intersticial y, por tanto, el uso de betabloqueantes a largo plazo puede resultar en aumento de la distensibilidad¹⁴⁶.

Como se mencionará más adelante los betabloqueantes tendrán un papel especialmente relevante en pacientes con FA debido a su capacidad para controlar la frecuencia cardíaca.

1.8.2.5.- Inhibidores de la aldosterona.

Tanto el estudio RALES como el estudio EPHEsus demostraron que, en pacientes con ICFER, el uso de espironolactona y eplerenona respectivamente, producía un aumento de la supervivencia frente a placebo. Si bien ambos fármacos inhiben la aldosterona, la espironolactona posee un mayor número de efectos adversos derivado de una menor selectividad por los receptores mineralocorticoides y un mayor efecto sobre receptores de andrógenos y progesterona¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

Los pacientes con hiperaldoesteronismo primario tienen un riesgo 12 veces superior de desarrollar FA que los pacientes con hipertensión esencial. Se ha descrito además un aumento de la concentración de aldosterona en pacientes con FA⁷. Además la aldosterona es uno de los mediadores de la hipertrofia y fibrosis miocárdica^{150,151}. Diferentes estudios defienden que este proceso puede prevenirse o incluso ser reversible mediante la inhibición de la aldosterona¹⁵²⁻¹⁵⁴. El pretratamiento con espironolactona en un modelo canino de FA redujo la fibrosis auricular y la inducibilidad de FA. Su papel no ha sido estudiado específicamente en humanos, pero los resultados preliminares indican que disminuye la incidencia de FA recurrentes después de la cardioversión eléctrica en pacientes con hipertensión arterial y disfunción ventricular izquierda leve.

En el momento actual no existen recomendaciones específicas para el uso de ahorradores de potasio en pacientes con FA.

1.8.2.6.- Ivabradina.

La ivabradina es un fármaco que inhibe el canal I_f en el nodo sinusal, siendo su único efecto farmacológico conocido, el ralentizar la frecuencia cardíaca en pacientes en ritmo sinusal, por lo que su uso en IC y FA no está indicado¹⁵⁵.

Las guías clínicas recomiendan asociar ivabradina al tratamiento de pacientes con ICFER, que se encuentran en ritmo sinusal, y que a pesar de tratamiento con dosis óptimas de IECA/ARAII, betabloqueantes e inhibidores de la aldosterona, presentan una frecuencia cardíaca > 70 lpm, y clase funcional II-IV de la NYHA.

1.8.2.7.- Digoxina.

Si bien durante muchos años el uso de digital en el tratamiento de la IC fue generalizado, en la actualidad ha pasado a un segundo plano al demostrarse su carencia de efecto sobre la supervivencia, incluso dudas de una posible disminución de la misma, así como su riesgo de toxicidad.

La fuente de evidencia para el uso de digoxina en IC proviene de los estudios PROVED¹⁵⁶, RADIANCE¹⁵⁷ Y DIG¹⁵⁸. Los dos primeros son estudios prospectivos no aleatorizados, en los que se seleccionaron pacientes con IC y ritmo sinusal en tratamiento previo con digoxina, consistiendo el estudio en la valoración del efecto de la retirada de la misma. El 40% de los pacientes del estudio PROVED y el 28% de los del RADIANCE empeoraron clínicamente, frente al 20% y 6% respectivamente que empeoraron continuando con la digital. No se describieron efectos sobre la mortalidad.

El estudio DIG fue un ensayo clínico que reclutó a 6800 pacientes con IC sistólica, que fueron aleatorizados a recibir digoxina o placebo. De nuevo no se demostraron beneficios en la mortalidad. Únicamente pudo demostrarse una disminución cercana al 30% en la tasa de hospitalización por IC¹⁵⁹⁻¹⁶⁰.

En el caso de los pacientes con IC y FA, un análisis posterior del estudio DIG, centrado específicamente en estos pacientes, sí que evidenció una reducción significativa de la mortalidad comparado con placebo, especialmente en aquellos pacientes con ICFER (< 25%)¹⁶¹.

El efecto cronotrope negativo de la digoxina puede ser utilizado en pacientes con IC y FA para controlar la frecuencia cardíaca. Las guías de tratamiento de la ESC apoyan el uso de este fármaco en pacientes con IC y disfunción ventricular izquierda, al igual que en pacientes sedentarios (nivel de recomendación IIa C).

1.8.2.8. Hidralazina y nitratos.

No existen recomendaciones específicas para estos fármacos en pacientes con IC y FA¹⁶²⁻¹⁶⁴.

1.8.2.9.- Antagonistas del calcio.

En pacientes con ICFER la administración de antagonistas del calcio produce una disminución inicial marcada de las resistencias periféricas con un aumento del gasto cardíaco. No obstante, todos los fármacos antagonistas del calcio ejercen efectos inotrópicos negativos sobre el miocardio, siendo este mayor en el caso de verapamil y el diltiazem. Goldstein et al¹⁶⁵ en el año 1991 describieron el desarrollo de IC franca junto con una disminución de la FEVI cuando se administraba diltiazem a pacientes con FEVI menor del 40%, desaconsejándose su uso en estas circunstancias¹⁶⁶.

Tampoco los fármacos dihidropiridínicos han demostrado efectos beneficiosos. En el estudio PRAISE, donde se comparaba amlodipino frente a placebo en pacientes con IC en clase funcional III-IV con tratamiento convencional (a comienzos de los 90 éste consistía en IECAS, digoxina y diuréticos), se observó una tendencia a la disminución de la mortalidad que no alcanzó significación estadística¹⁶⁷, por lo que se considera que tiene un efecto neutro. Datos de un estudio con felodipino¹⁶⁸ tampoco han aportado evidencia de un efecto beneficioso.

Por todo ello los antagonistas del calcio no deben considerarse como terapia convencional en el contexto de la ICFER. En el caso de precisar su uso por otros motivos, hipertensión arterial o isquemia, amlodipino y felodipino parecen fármacos seguros en el seno de la IC.

En el caso de la ICFEP, por su efecto lusitrópico positivo, los antagonistas del calcio pueden ser útiles, especialmente verapamil. De este modo, en un pequeño estudio publicado por Setaro et al¹⁶⁹ sobre 20 pacientes con ICFEP, el uso de este fármaco mejoró los signos y síntomas de IC e incrementó los parámetros de llenado diastólico del VI. De igual modo, en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva, el uso de verapamil mejora la función diastólica^{170,171}.

En los pacientes con FA, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como el verapamil y el diltiazem, son eficaces para el control agudo y crónico de la frecuencia cardíaca⁷, siendo su uso muy amplio en este grupo de pacientes. Su indicación estaría al mismo nivel de betabloqueantes y digoxina, con objeto de control de frecuencia cardíaca, si bien no está establecido que fármaco sería la mejor opción.

1.8.2.10.- Estatinas.

Las estatinas no han podido demostrar en ensayos clínicos aleatorizados una mejoría en el pronóstico de los pacientes con IC¹⁷⁷, en contra de lo descrito en algunas cohortes retrospectivas¹⁷²⁻¹⁷⁶.

Los niveles objetivos de colesterol en pacientes con IC no han sido establecidos hasta el momento, si bien parece que una disminución de los mismos se asocia a un peor pronóstico de la IC¹⁷⁸⁻¹⁸⁹.

Hay pocos estudios de calidad sobre las estatinas en la FA, y la mayor parte de la evidencia procede de estudios observacionales y análisis retrospectivos. Algunos estudios, especialmente en pacientes con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca han demostrado una reducción de un 20-50% en la incidencia de FA de reciente comienzo, pero en los pacientes con hipertensión, enfermedad coronaria y síndrome coronario agudo han sido menos constantes, aunque la tendencia actual es a favor de las estatinas¹⁹¹. Hay evidencia de que las estatinas pueden reducir en un 57% la incidencia de FA en pacientes con marcapasos permanente, pero se trata de estudios retrospectivos y demasiado pequeños para respaldar su uso específicamente en estos pacientes¹⁹¹.

En un meta análisis que incluía 17.643 pacientes se observó a favor de las estatinas OR 0.78 (IC 95%: 0.67- 0.9, $p < 0.001$) para cualquier FA y OR 0.66 (IC 95%: 0.51- 0.84, $p < 0.001$) para la FA de reciente comienzo¹⁹².

Se ha descrito que las estatinas son más efectivas para la prevención de la FA paroxística o la FA de reciente comienzo que para la FA persistente recurrente, o después de la ablación de la aurícula izquierda, no demostrándose un beneficio del tratamiento con estatinas después de la cardioversión^{190,193}.

En resumen, la evidencia que respalda el uso de estatinas para la prevención primaria y secundaria de la FA, excepto en el caso de la FA postoperatoria es insuficiente para dar lugar a una recomendación firme.

1.8.2.11.- Amiodarona.

La amiodarona es un antiarrítmico de clase III sin indicaciones concretas en pacientes con IC; la dronedarona esta contraindicada en pacientes con IC.

No obstante el uso de amiodarona para control de FC en pacientes con IC aguda es una práctica habitual en medicina. En otros casos ha sido empleada en el contexto de estrategia de control del ritmo, circunstancia analizada a continuación.

1.8.3.- Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

El manejo de los pacientes con FA e IC tiene como objetivo principal reducir y aliviar los síntomas, así como prevenir las complicaciones graves asociadas a la FA. Otros objetivos a seguir son el control óptimo de la enfermedad cardiovascular concomitante, el control de la frecuencia cardíaca y la corrección del trastorno del ritmo.

Estos objetivos no son mutuamente excluyentes, y se pueden seguir en paralelo, especialmente después de la presentación inicial de la FA. Sin embargo, la estrategia inicial puede diferir del objetivo terapéutico a largo plazo. Así por ejemplo en pacientes con FA sintomática, el tratamiento inicial puede ser anticoagulación y control de la frecuencia cardíaca, mientras que el objetivo a largo plazo puede ser la restauración del ritmo sinusal.

El debate de una estrategia de control del ritmo frente a control de la frecuencia cardíaca en pacientes con y sin IC es controvertido, y los resultados de los diferentes ensayos clínicos, no son concluyentes. Además la IC puede aparecer o deteriorarse durante cualquiera de los dos tipos de tratamiento para la FA debido a la progresión de la cardiopatía subyacente, el control inadecuado de la frecuencia ventricular en el momento de la recurrencia de la FA o la toxicidad farmacológica de los antiarrítmicos. Por lo tanto, aunque en pacientes seleccionados la función ventricular izquierda puede mejorar con el tratamiento de control del ritmo, la motivación para conseguir el mantenimiento del ritmo sinusal tiene que ser individualizada y adaptada al paciente, discutiendo con éste cuales serían las opciones disponibles, y considerando cómo puede afectar la FA permanente al paciente en el futuro, así como el éxito que se espera de una estrategia de control del ritmo. Los síntomas relacionados con la FA son un determinante importante a la hora de tomar la decisión, y para ello podemos guiarnos por la puntuación EHRA elaborada por la European Heart Rhythm Association, que establece 4 grados de síntomas (Tabla 1.8.3.1)⁷.

EHRA I	Sin síntomas
EHRA II	Síntomas leves: la actividad diaria normal no está afectada
EHRA III	Síntomas graves: la actividad diaria normal está afectada
EHRA IV	Síntomas incapacitantes: se interrumpe la actividad diaria normal.

Tabla 1.8.3.1 Puntuación EHRA de los síntomas relacionados con la FA elaborada por la European Heart Association.

1.8.3.1- Estrategia de control del ritmo.

La principal motivación para iniciar un tratamiento de control del ritmo es el alivio de los síntomas relacionados con la FA. Algunos pacientes, especialmente aquellos con cardiopatía estructural pueden tolerar mal la FA, con desarrollo de inestabilidad hemodinámica, o edema pulmonar, o frecuencias cardíacas rápidas difíciles de controlar, siendo en estos pacientes preferible la estrategia de control del ritmo. En los pacientes con episodios frecuentes de FA muy sintomática que claramente mejoran con el restablecimiento del ritmo sinusal, se aconseja al menos un intento de restablecimiento del control del ritmo.

En el momento de optar por una estrategia del control del ritmo es importante tener en cuenta, que la eficacia de los fármacos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal es moderada, y que el tratamiento farmacológico exitoso puede reducir, más que eliminar la recurrencia de la FA⁷.

Las principales ventajas de esta estrategia de tratamiento son¹³:

- El ritmo sinusal prácticamente elimina el riesgo de tromboembolismo, que es la principal complicación de los enfermos con FA.
- La recuperación del ritmo permite que el nodo sinusal vuelva a controlar la frecuencia cardíaca, lo que permite que el paciente se pueda adaptar mejor a las necesidades de su organismo, dado que la función del nodo es controlada por el sistema nervioso autónomo.
- La recuperación de la contracción auricular aumenta el llenado diastólico del ventrículo, mejorando su eficiencia hemodinámica, e incrementándose el volumen minuto sistémico, y el flujo coronario.
- Se previene el remodelado auricular, evitando así las recidivas, y la perpetuación de la arritmia.

Los principales riesgos derivados del tratamiento son los efectos adversos desfavorables de los fármacos antiarrítmicos, debido a su toxicidad electrofisiológica, a la posible depresión de la contractilidad ventricular, y a el riesgo de tromboembolismo, durante la propia cardioversión, y posteriormente a la misma, debido al “aturdimiento auricular”, especialmente en el primer mes, que es el tiempo, que precisa la aurícula para

recuperar su contractilidad normal. Además una elevada proporción de pacientes sufre recaídas de FA, por lo cual el tratamiento antitrombótico es necesario mantenerlo¹³.

Ninguno de los estudios clínicos sobre control de la frecuencia cardíaca frente a control del ritmo han demostrado el beneficio adicional del tratamiento de control del ritmo, y esto incluye el estudio RACE, AFFIRM, HOT CAFÉ, STAF y PIAF^{13, 194-198} (Tabla 1.8.3.1.1).

En los estudios RACE, AFFIRM o AF-CHF no se encontraron diferencias en el desarrollo de IC^{13,194,195,199}. Los subestudios del ensayo RACE, y la evaluación ecocardiográfica de pacientes altamente seleccionados con IC que se sometieron a ablación extensa con catéter para la FA, indicaron que la función ventricular izquierda puede deteriorarse menos, o incluso mejorar, en pacientes que reciben tratamiento de control del ritmo¹⁹⁴, sin embargo esto no fue detectado en el estudio AFFIRM¹⁹⁵. En un análisis post hoc de la cohorte AFFIRM, el ritmo sinusal se asoció a un menor número de síntomas de IC y un mejor estado funcional (evaluado mediante la prueba de la marcha de 6 minutos)²⁰⁰. Kurita y colaboradores argumentaron a favor del control del ritmo, sugiriendo que el pronóstico global de la IC puede mejorar si se consiguen obviar los

Estudio	Pacientes	ACO (%)	Antiagregación (%)	Seguimiento (meses)	Mortalidad (HR)	Hospitalizaciones por IC (HR)
RACE	2647	84%	ND	15.6	ND	20 (p<0.05)
AFFIRM	2796	ND	ND	36	34 (p<0.05)	18 (p<0.05)
HOT CAFÉ	2708	ND	ND	ND	10	8
STAF	1094	ND	ND	6.5	65 (p<0.05)	27 (p<0.05)
PIAF	2289	ND	ND	10.4	35 (p<0.05)	20 (p<0.05)
AF-CHF	1376	86%	40%	37	1.05 (p<0.67)	0.87 (p= 0.17)

efectos secundarios de los fármacos antiarrítmicos y las complicaciones de la ablación con catéter²⁰¹.

Tabla 1.8.3.1.1 Principales estudios de estrategias de control del ritmo vs control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA. ACO: anticoagulación oral; HR: Hazard ratio

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la incidencia de embolismos en ambas ramas de tratamiento en el análisis individual de cada estudio^{13, 194-199}.

En el AF-CHF se observó que la proporción de pacientes que requirieron hospitalización, fue mayor en el grupo de pacientes sometidos a la estrategia de control del ritmo, especialmente durante el primer año de tratamiento, siendo las principales causas de consulta hospitalaria la propia FA, así como la bradicardia, no encontrándose diferencias entre grupos en las tasas de taquicardias ventriculares¹⁹⁹.

En el estudio DIAMOND, se analizó la eficacia y seguridad de Dofetilide en el tratamiento de la FA. Se demostró que aquellos pacientes que se encontraban en ritmo sinusal, independientemente si tomaban o no tratamiento antiarrítmico, tenían una supervivencia mayor que aquellos pacientes que se encontraban en FA²⁰². Sin embargo en los estudios RACE, AFFIRM, HOT CAFÉ, STAF, y PIAF no se encontraron diferencias en la mortalidad, tanto por causa cardiovascular como por cualquier causa, entre ambos grupos de tratamiento¹⁹⁴⁻¹⁹⁹. Un análisis post-hoc de la base de datos AFFIRM indicó que los efectos deletéreos de los fármacos antiarrítmicos podían haber contrarrestado los beneficios del ritmo sinusal¹⁹⁵, así como la elevada incidencia de recidiva de la arritmia, en más del 40% de los sujetos incluidos, que además continuaban con tratamiento antiarrítmico, siendo menos conscientes de la recidiva de la FA, al tener bloqueada la conducción por el nodo AV. En el estudio RACE se señalaba que la cardiopatía subyacente tenía un mayor impacto en el pronóstico que la propia FA¹⁹⁴.

El único ensayo prospectivo en pacientes con IC es el AF-CHF, en el que se incluyeron 1.376 pacientes con IC sistólica, con un seguimiento medio de 3 años, obteniéndose resultados similares a los que se obtuvieron en los pacientes con FA en general, sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad por causa cardiovascular, ni en la mortalidad por cualquier causa, empeoramiento de la IC, o accidente cerebrovascular. La principal causa de muerte en estos pacientes fue la provocada por la propia arritmia así como por la IC¹⁹⁹. Un metanálisis reciente en el que se acumularon 2.486 pacientes, tampoco encontró diferencias significativas en término de mortalidad y accidentes cerebrovasculares.

Tampoco los estudios AFFIRM, RACE, PIAF y STAF han encontrado diferencias en la calidad de vida de los pacientes sometidos a una estrategia de control del ritmo. A pesar de esto, la calidad de vida empeora significativamente en pacientes con FA cuando se los compara con controles sanos^{7, 194,195,197,198}.

Por tanto en pacientes con FA sintomática donde este claro el beneficio del control del ritmo la elección del fármaco debe estar guiada fundamentalmente por criterios de seguridad más que de eficacia⁷.

La FA en pacientes con poca o ninguna enfermedad cardiovascular subyacente puede tratarse con prácticamente cualquier fármaco antiarrítmico autorizada para la FA. Sin embargo la presencia de FA en pacientes con IC representa una combinación difícil cuando se elige una estrategia de control del ritmo, siendo la dronedarona y la amiodarona los únicos fármacos recomendados de forma segura en pacientes con IC estable en clase funcional NYHA I-II. El uso de fármacos como la flecainida y la propafenona esta contraindicado en pacientes con cardiopatía estructural subyacente, especialmente en aquellos en los que la función ventricular izquierda este alterada y tengan isquemia, así como el uso de sotalol en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, disfunción renal, y bradicardia grave por su potencial efecto proarrítmico⁷.

La amiodarona es un inhibidor multicanal, y es una buena opción terapéutica en pacientes con recurrencias de FA frecuentes y sintomáticos a pesar del tratamiento con otros antiarrítmicos. Además como ya hemos dicho, puede administrarse de forma segura en pacientes con cardiopatía estructural, incluidos pacientes con IC, siendo el riesgo de *torsades de pointes* menor que con los bloqueadores puros de los canales de potasio. Recientemente se ha comercializado un nuevo fármaco, la Dronedarona, también inhibidor multicanal (inhibe los canales de sodio, potasio y calcio), y con actividad antiadrenérgica no competitiva⁷. En el estudio DIONYSOS²⁰³, en el que se incluyeron 504 pacientes con FA persistente, la dronedarona fue menos eficaz que la amiodarona, con mayores tasas de recurrencia de la FA, pero también menos tóxica, y con poco potencial de proarritmia.

Los resultados del estudio ATHENA²⁰⁴, han conducido a un cambio en el paradigma terapéutico de los pacientes con FA. En él se incluyeron 4.628 pacientes con FA paroxística o persistente y factores de riesgo cardiovascular, aleatorizados a recibir dronedarona o placebo, siendo la mortalidad por causa cardiovascular menor en el grupo de dronedarona, sin encontrar diferencias entre grupos a la mortalidad presumiblemente debida a IC. La tasa de hospitalización por causa cardiovascular también fue menor en el grupo en tratamiento con dronedarona, y en el análisis post hoc, se demostró una reducción del riesgo de ictus, independientemente del tratamiento antitrombótico concomitante.

La dronedarona esta contraindicada en pacientes con IC clase funcional NYHA III-IV, o con IC recientemente descompensada (en las 4 semanas previas), tal y como se vió en el estudio ANDROMEDA²⁰⁵, realizado en pacientes en ritmo sinusal e IC avanzada sintomática, que tuvo que suspenderse precozmente debido al aumento de la mortalidad,

fundamentalmente por empeoramiento de la IC, sin que hubiese evidencia de proarritmia o un aumento de la incidencia de muerte súbita.

La cardioversión eléctrica es un método efectivo para revertir la FA a ritmo sinusal, y en general es una técnica más inocua que el tratamiento farmacológico, asociándose a mayores tasas de conversión¹³. Los factores que predisponen a la recurrencia con este tipo de técnicas son la edad, la duración de la FA antes de la cardioversión, el número de recurrencias previas, el tamaño de la AI, y/o función reducida de la misma y la presencia de enfermedad coronaria o valvulopatía mitral o pulmonar⁷.

En aquellos pacientes con FA que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo, con control de la frecuencia ó del ritmo, es posible la estrategia de ablación con catéter de la aurícula izquierda, con la intención de “curar la FA”, al preservar mejor el ritmo sinusal que los fármacos antiarrítmicos. En este sentido existen pocos datos de comparación directa entre el tratamiento farmacológico y la ablación con catéter como primera línea de tratamiento. Los análisis por separado indican un beneficio superior después de la ablación con catéter de la AI, siendo una técnica segura cuando la realiza personal experimentado^{7,206,207}. Si optamos por esta técnica es importante tener en cuenta la fase de la enfermedad auricular, es decir tipo de FA, tamaño de la AI, historia de FA, etc, así como la presencia y la gravedad de la enfermedad cardiovascular subyacente, las potenciales alternativas terapéuticas, y las preferencias del paciente. El beneficio de la ablación con catéter no se ha demostrado en pacientes asintomáticos⁷.

El aislamiento de las venas pulmonares sigue siendo la base para todos los procedimientos de ablación con catéter, dada la firme evidencia de que las venas pulmonares y el antrum son esenciales para el mantenimiento de la FA. Se necesita más información para determinar si los métodos de ablación adicional, como por ejemplo, la ablación del istmo mitral, ablación de rotores, etc mejoran la eficacia a largo plazo en pacientes con IC.

En el estudio PABA-CHF²⁰⁸ se comparó la ablación de la FA con catéter, con la ablación del nodo AV más estimulación biventricular en 81 pacientes con IC refractaria a tratamiento farmacológico, observándose que la ablación de la FA fue superior en términos de calidad de vida, capacidad al ejercicio, y mejora de la función ventricular izquierda después de 6 meses de seguimiento. Estos resultados han sido confirmados posteriormente con un metanálisis publicado recientemente²⁰⁹.

1.8.3.2- Estrategia de control de la frecuencia cardíaca.

El objetivo primordial en todo paciente que desarrolla FA es controlar adecuadamente la frecuencia ventricular, lo que mejora los síntomas, y mitiga los efectos hemodinámicos negativos de un ritmo irregular, excesivamente rápido⁷. Incluso la función del ventrículo izquierdo puede mejorar con un adecuado control de la frecuencia cardíaca, sobre todo si la disfunción era debida a taquimiocardiopatía.

El nivel óptimo de control de la frecuencia cardíaca en FA con IC sigue siendo desconocido, y además dicho control puede ser difícil de lograr en las descompensaciones agudas de la IC, en los que la sobrecarga de volumen y la hipoxemia pueden contribuir a las frecuencias altas^{7,13}. En el estudio AFFIRM¹⁹⁵ se recomendaba un control estricto de la frecuencia cardíaca con cifras entre los 60-80 latidos por minuto (lpm) en situación de reposo (si bien es cierto que las frecuencias más elevadas no se asociaron a un pronóstico adverso), y 90-115 lpm durante el ejercicio. En el estudio RACE II²¹⁰ no se identificó un beneficio neto del control estricto de la frecuencia cardíaca frente a un control más laxo. Además los pacientes sometidos al control laxo realizaron menos visitas al hospital. Se requieren más estudios para definir el objetivo de ritmo cardíaco apropiado para los pacientes ambulatorios con IC y FA, sin embargo un objetivo de frecuencia cardíaca realista en la práctica clínica habitual, sería de 100 a 120 lpm durante las primeras fases de tratamiento, siendo los pacientes con síntomas refractarios candidatos a un control más estricto.

Como ya hemos mencionado la ivabradina no tiene indicación en IC y FA. No obstante el estudio SHIFT si aporta información de la importancia pronóstica de la frecuencia cardíaca en la IC, estableciendo el límite en 70 lpm.

	Mejora síntomas	Mejor pronóstico	FEVI < 50%	FEVI > 50%
Beta-bloqueantes	SI	SI	SI	SI
Calcio antagonistas	SI	NO	No	SI
Digoxina	SI	NO	SI	SI
Amiodarona	SI	NO	SI	SI

Tabla 1.8.3.2. Relación con la supervivencia, síntomas y FEVI de cada una de las opciones terapéuticas para control de frecuencia cardíaca.

Los principales determinantes de la frecuencia ventricular durante la FA son las características de conducción y refractariedad del nodo AV, el tono simpático y parasimpático. Los fármacos utilizados comúnmente son los beta-bloqueantes, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos y los digitálicos, pudiendo ser necesario combinaciones de fármacos⁷.

- Los beta- bloqueantes son especialmente útiles en presencia de un tono adrenérgico elevado y en pacientes con ICFER, ya que han demostrado en diferentes estudios disminuir los síntomas de IC, y mejorar la supervivencia a largo plazo, al reducir la mortalidad, así como las hospitalizaciones por IC y otras causas cardiovasculares¹³⁹⁻¹⁴⁶.
- Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como el verapamilo y el diltiazem, son eficaces para el control agudo y crónico de la frecuencia cardíaca, pero están contraindicados en pacientes con ICFER debido a su efecto inotrope negativo⁷.
- La digoxina es un fármaco útil para el control de la frecuencia cardíaca tanto en pacientes con y sin IC, aunque únicamente controlan la frecuencia cardíaca en reposo, y no durante el ejercicio. Debido a las posibles interacciones con otros fármacos, y la necesidad de controles periódicos de sus niveles, está indicada como tratamiento de 2ª línea combinada con beta-bloqueantes, o en pacientes que no toleren estos. Es especialmente útil su administración intravenosa en

conjunto con dosis bajas de beta-bloqueantes en la fase aguda de la descompensación⁷, si no hay situación de shock.

- La amiodarona puede estar indicada en algunos pacientes con un mal control de la frecuencia cardíaca, siendo efectiva y bien tolerada en pacientes con inestabilidad hemodinámica, así como en tratamiento crónicos cuando el control con los fármacos previos es insuficiente^{7,212}, con un efecto neutro sobre la supervivencia en la disfunción sistólica moderada-grave^{96,212}.
- La dronedarona es eficaz como fármaco para controlar la frecuencia cardíaca en el tratamiento crónico, reduciéndola tanto en reposo, como durante el ejercicio. También reduce de forma eficaz la frecuencia cardíaca durante las recaídas de FA^{7,13,213}. No obstante su contraindicación en estadios avanzados de IC limita su uso.

La ablación del nodo auriculoventricular es un procedimiento paliativo pero irreversible para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA, estando indicado en pacientes en los que ha fracasado el control farmacológico de la frecuencia cardíaca, incluida la combinación de fármacos o el control del ritmo con fármacos y/o ablación de la AI. Es un procedimiento eficaz, que mejora la calidad de vida, con una tasa de morbilidad similar a la de la población general. La selección de un implante cardíaco adecuado (VVI: estimulación ventricular, DDD: estimulación auricular y ventricular, tratamiento de resincronización cardíaca, marcapasos o desfibrilador implantable) depende del tipo de FA, la presencia y gravedad de la enfermedad cardiovascular asociada, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y la presencia y gravedad de los síntomas de IC⁷.

El ensayo clínico prospectivo “Ablate and Pace Trial”²¹⁴ evaluó la eficacia de este procedimiento con implante de un marcapasos permanente. A los 12 meses de seguimiento se observó una mejora subjetiva por parte de los pacientes en la calidad de vida, sin que se apreciaran cambios estadísticamente significativos en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ni en la capacidad de ejercicio. En un metanálisis realizado por Wood y colaboradores²¹⁵, en el que se incluyeron 21 estudios, se demostró una mejora significativa de todos los parámetros clínicos estudiados (calidad de vida,

función ventricular, capacidad de ejercicio y cuestionarios de salud), en un total de 1181 pacientes, con taquiarritmias auriculares (97% FA) refractarias a tratamiento médico.

1.8.4- TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA PREVENIR COMPLICACIONES EMBÓLICAS: ANTICOAGULACIÓN Y ANTIAGREGACIÓN.

Los pacientes con IC y FA representan una cohorte con muy alto riesgo de complicaciones tromboembólicas. Los fármacos anticoagulantes orales han cambiado la historia natural de la FA, al reducir los eventos tromboembólicos y la mortalidad. Las recomendaciones para el tratamiento antitrombótico deben basarse en la presencia o ausencia de factores de riesgo de ictus y tromboembolia. En todos los casos en que se considere la anticoagulación oral, es necesario discutir con el paciente las ventajas e inconvenientes de dicho tratamiento, y considerar sus preferencias^{7,13}.

Es importante estratificar el riesgo de ictus, utilizando el esquema CHADS2 o el CHA2DS2-VASc^{7,89}.

La evaluación del riesgo de sangrado debe formar parte de la evaluación del paciente antes de comenzar con la anticoagulación. Se han validado varias clasificaciones para establecer el riesgo de hemorragia en los pacientes anticoagulados, siendo la más usada la puntuación HAS-BLED, teniendo en cuenta que una puntuación \geq a 3 puntos indica un riesgo elevado^{7, 216}. Una puntuación elevada nunca contraindica el tratamiento anticoagulante.

Una vez calculado el riesgo tromboembólico y hemorrágico individualizado de cada paciente, informado el mismo del riesgo y beneficio y teniendo en cuenta sus preferencias tenemos tres posibles escenarios:

- No indicar tratamiento preventivo. Si bien en pacientes jóvenes sin factores de riesgo y CHA2DS2VASc igual a 0 esta opción puede ser la indicada, en los pacientes con IC esta opción no es plausible por partir de un considerable riesgo embólico atribuible a la propia IC.
- Anticoagular con antivitamina K o anticoagulación oral directa.
- Antiagregar.

1.8.4.1.- ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (AVK).

El efecto beneficioso del tratamiento con fármacos AVK, en comparación con placebo, ha sido demostrado en varios estudios aleatorizados y controlados. En el metanálisis de RG. Hart y colaboradores²¹⁷ se objetivó que los AVK provocaban una reducción absoluta anual del riesgo en todos los ictus del 2.7%, y cuando se consideraban únicamente los ictus isquémicos, el uso de estos fármacos se asoció a una reducción del riesgo relativo (RR) del 67%, siendo el beneficio clínico encontrado similar en los estudios de prevención primaria y secundaria. La mortalidad por cualquier causa se redujo significativamente un 26% comparado con placebo. El riesgo de hemorragia intracraneal fue bajo.

Un correcto tratamiento con AVK es difícil en ocasiones, debido a las interacciones con otros fármacos, alimentos y/o alcohol y la estrecha ventana terapéutica¹³. En una larga serie de controles Hyleck y colaboradores²¹⁸ documentaron que el nivel óptimo de anticoagulación para la prevención de los eventos en la FA se encontraba con unas cifras de INR entre 2 y 3. El riesgo de ictus se duplica cuando el INR está entre 1.5-2⁷. El riesgo de hemorragias severa varía entre el 1 y el 3%, especialmente cuando el INR > 3.5-4, no observándose un aumento del riesgo de sangrado mayor con valores de INR en 2-3 comparado con valores inferiores^{7,13}.

Como media los pacientes pueden estar dentro del intervalo deseado de INR de 2-3 durante un 60-65% del tiempo en los ensayos clínicos; sin embargo en la vida real este valor se sitúa próximo al 50%⁷.

1.8.3.2- NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACO).

En los últimos años han aparecido un nuevo grupo de fármacos anticoagulantes que tienen la ventaja de un inicio de acción rápido, unos niveles terapéuticos predecibles que no requieren monitorización, una baja probabilidad de interacción con alimentos u otros fármacos, y una reducción del riesgo de hemorragia intracraneal^{7,13}.

El Dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina, cuya eficacia y seguridad ha sido evaluada en el estudio RE-LY²¹⁹. Comparado con warfarina, la dosis de dabigatrán de 150 mg cada 12 horas mostró una eficacia superior en la prevención de eventos

tromboembólicas, sin incrementar el riesgo de hemorragia mayor, y la dosis de 110 mg cada 12 horas mostró una eficacia similar con un menor número de hemorragias graves.

El estudio ROCKET- AF²²⁰ con Rivaroxabán y el ARISTOTLE²²¹ con Apixaban (ambos fármacos inhibidores del factor X) mostraron resultados similares, ya que comparados con warfarina, mostraron una eficacia similar en la prevención de eventos tromboembólicos, con un menor riesgo de hemorragia mayor, sobre todo de hemorragia intracraneal, especialmente el tratamiento con Apixaban, como muestra un meta-análisis reciente en el que se comparan los 3 principales NACO²²².

Existe amplia experiencia de uso de aspirina y warfarina en pacientes con IC y FA. En el caso de los anticoagulantes orales directos, en los tres ensayos pivotaes se incluyeron pacientes con IC. Por tanto, referido a términos de eficacia y seguridad, el empleo de anticoagulantes orales directos sería un opción prioritaria, si bien esta recomendación habría que adaptarla a la realidad de cada sistema sanitario.

La cohorte de pacientes de nuestro estudio fue anticoagulada con antivitamina K al ser previa a la comercialización de los NACOs.

1.8.4.3- ANTIAGREGACIÓN VS ANTICOAGULACIÓN.

El efecto del tratamiento anticoagulante (con fármacos AVK) frente al tratamiento con fármacos antiplaquetarios ha sido analizado en diferentes ensayos clínicos. Ejemplo de ellos, es el estudio BAFTA²²³, donde se comparó warfarina frente a 75 mg/día de aspirina, observándose que los fármacos AVK eran superiores a la aspirina, al provocar una mayor reducción del RR de ictus fatal o discapacitante, hemorragia intracraneal o embolia arterial clínicamente significativa. Estos resultados concuerdan con el estudio WASPO²²⁴, realizado en población octogenaria, donde se produjeron un mayor número de eventos adversos, incluida la hemorragia mayor, en el grupo de pacientes tratados con aspirina (33%), frente al 6% en el grupo de pacientes tratados con warfarina.

Más recientemente, el estudio AVERROES²²⁵, en el que se comparaba apixaban (5 mg dos veces al día) frente a aspirina (81 a 324 mg/día), tuvo que ser interrumpido precozmente, debido a una evidencia clara en la reducción de ictus y embolias sistémicas en el grupo de pacientes tratados con apixaban (gráfica 1.8.4.3.1), sin aumento de sangrado frente a AAS.

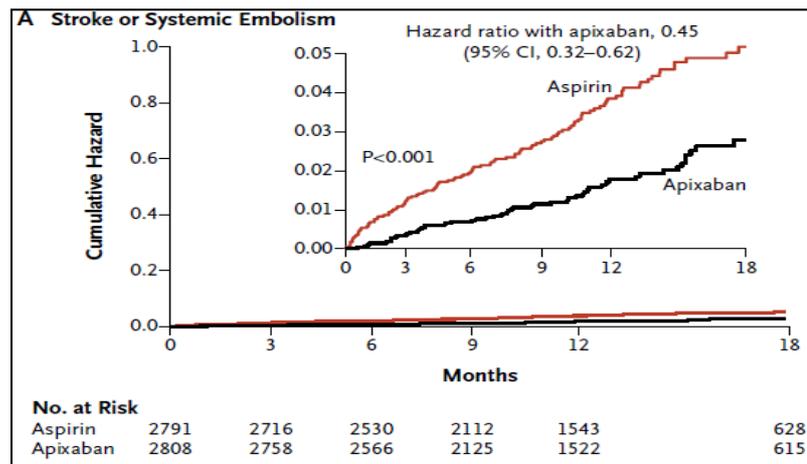


Figura 1.8.4.3.1. Representación gráfica de la proporción de eventos tromboembólicos. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. Tomada de *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):806-17.

Otros ensayos clínicos han probado otros regímenes de tratamiento, como en el ensayo clínico ACTIVE W²²⁶ donde se comparó warfarina vs aspirina asociado a clopidogrel, observándose que el tratamiento anticoagulante fue superior a la combinación de agentes antiplaquetarios, provocando una reducción del RR del 40%, sin diferencias en los episodios hemorrágicos.

También se han realizado ensayos clínicos que comparan el tratamiento antiplaquetario frente a placebo. Una parte importante del efecto beneficioso de la aspirina se debe a los resultados del estudio SPAF-I²²⁷, en el que se describió una reducción del riesgo de ictus del 42% en los pacientes tratados con 325 mg de AAS frente a placebo, sin embargo su efecto fue menor en las personas mayores de 75 años, y no redujo los ictus graves o recurrentes. Estos resultados son superiores a los encontrados en un metanálisis en el que se incluyeron 7 ensayos clínicos, observándose que el tratamiento con aspirina provocó una reducción no significativa del 19% en la incidencia de ictus, una reducción del 13% en la incidencia de ictus discapacitantes y del 29% en los ictus no discapacitantes²²⁸. Esta reducción es similar a la observada cuando la aspirina se administra en pacientes con riesgo vascular. Teniendo en cuenta que la FA coexiste habitualmente con vasculopatías, el moderado beneficio observado con la aspirina en la FA probablemente se deba a su efecto en ellas^{7,229,230}.

1.9.- FACTORES PRONÓSTICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

La FA y la IC coexisten con frecuencia, y conocemos las consecuencias adversas hemodinámicas y electrofisiológicas de esta arritmia en los pacientes con IC. Sin embargo las implicaciones pronósticas de la FA en la IC siguen sin estar claras, al no existir consenso en si la FA es un factor de riesgo independiente de resultados adversos, o simplemente un marcador de enfermedad avanzada³².

1.9.1- FIBRILACIÓN AURICULAR E INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA.

Son numerosos los estudios que han analizado el impacto pronóstico de la FA en pacientes con ICFER.

En el estudio Framingham, la presencia de FA multiplicó por dos la mortalidad cardiovascular, comparado con aquellos pacientes que se encontraban en ritmo sinusal, aunque la contribución independiente de la FA a la mortalidad no se evaluó²³¹.

En un subanálisis del estudio SOLVD²³², se compararon 6.098 pacientes en ritmo sinusal con 419 en FA, con un seguimiento medio de 3 años, incluyendo pacientes desde clase funcional NYHA I a IV. Los pacientes con FA tenían una mayor mortalidad, que aquellos que se encontraban en ritmo sinusal (34% vs 23%; RR 1.66, IC 95%: 1.40- 1.97, $p < 0.001$), independientemente de la edad, la clase funcional NYHA, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y el tratamiento empleado. La FA también se asoció a una mayor mortalidad por fallo progresivo de bomba (16.8% vs 9.4%; RR 1.95, IC 95%: 1.53- 2.51, $p < 0.001$), así como a un incremento del objetivo combinado de muerte u hospitalización por IC (RR 1.53, IC 95%: 1.32- 1.78, $p < 0.001$). En el análisis multivariado, tras ajustar por las diferencias en la severidad de la enfermedad, uso de medicamentos, y otros factores de confusión potenciales, la presencia de FA se mantuvo asociada independientemente con la mortalidad por cualquier causa (RR 1.34, IC 95%: 1.12- 1.62, $p = 0.002$) y a la muerte por fallo de bomba (RR 1.42, IC 95%: 1.09- 1.85, $p = 0.01$). La FA no se asoció con un mayor riesgo de muerte arrítmica, tanto en el análisis univariado, como en el multivariante. Otras variables asociadas a la mortalidad en el modelo multivariante fueron la edad

(incremento del 10% del riesgo por cada aumento de 5 años, $p < 0.001$), la fracción de eyección (por cada descenso del 10% a partir del 45%, se incrementa el riesgo, $p < 0.001$), la clase funcional NYHA III-IV, la presencia de DM (aumenta el riesgo en un 34%, $p < 0.001$), el uso de fármacos antiarrítmicos (28% de incremento del riesgo, $p < 0.001$) y el uso de diuréticos (67%, $p < 0.001$). Incluso se analizó por separado al grupo de pacientes en FA que no recibían tratamiento antiarrítmico, y también en este grupo la mortalidad por cualquier causa así como por fallo progresivo de bomba fue superior a la que presentaban los pacientes en ritmo sinusal. En este estudio el uso de fármacos antiagregantes y anticoagulantes, el empleo de enalapril y de beta-bloqueantes se asociaron a una reducción del riesgo de muerte^{32,232,233}.

Dos estudios incluyeron a pacientes en todas las clases funcionales NYHA, el VALIANT, que incluyó a 14.703 pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con IC, y el estudio COMET, que incluyó a 3.029 pacientes con ICFER (<35%). En ambos la presencia de FA se asoció a una mayor mortalidad y a un mayor riesgo de hospitalización por IC^{32,234,235}. No obstante, en este último estudio, tras ajustar por otros factores predictores de mortalidad, la FA no fue un factor de riesgo independiente de mortalidad²³⁵.

Middlekauf et al analizaron datos prospectivos de la influencia de la FA en la mortalidad por todas las causas en 390 pacientes con IC sistólica avanzada (NYHA III-IV), y llegaron a la conclusión de que la FA es un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa (la supervivencia a 1 año con FA era del 52% frente al 71% en ritmo sinusal), aunque sólo en el grupo de pacientes con función cardíaca relativamente preservada, y no en el subgrupo de pacientes con deterioro más avanzado de la función ventricular⁷¹.

La FA parece ser un predictor de resultados adversos en el subgrupo de pacientes con IC leve-moderada, comparado con aquellos con IC avanzada, en los que la contribución de la FA en la supervivencia parece ser limitada³². Dos estudios defienden esta hipótesis: el efecto independiente de la FA en la mortalidad en los pacientes con IC está inversamente relacionado con la gravedad de la IC. En el estudio TRACE²³⁶, se observó que la mortalidad era mayor en el grupo de pacientes con FA excepto en aquellos con enfermedad más avanzada, concretamente en el grupo con fracción de eyección < 25%.

Corell et al también encontraron que la presencia de FA en pacientes ambulatorios con IC se asociaba a un aumento de la morbi-mortalidad, y que la FA fue un fuerte predictor de eventos adversos en aquellos pacientes con mejor función cardíaca (fracción de eyección > 35%)²³⁷.

Nombre estudio	Tipo estudio	Año publicación	FA (n, %)	Impacto pronóstico FA (RR, IC, p)	Relación FA-mortalidad tras multivariante
SOLVD	Cohortes retrospectivo	1998	419 (6.4%)	1.66 (1.40- 1.97, p < 0.001)	1.34 (1.12- 1.62, p 0.002)
COMET	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	2005	600 (19.8%)	1.29 (1.12- 1.48, p= 0.004)	1.069 (0.921- 1.242, p= 0.3)
VALIANT	Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado y controlado	2006	2132 (14.5%)	1.96 (1.8- 2.14, p <0.001)	1.30 (1.19- 1.43, p< 0.05)
Corell et al.	Estudio de cohortes prospectivo	2006	269 (26.4%)	1.38 (1.07- 1.78, p=0.01)	1.06 (0.75- 1.56, p= 0.73)

Tabla 1.9.1.1. Principales estudios que analizan el impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC.

1.9.2- FIBRILACIÓN AURICULAR E INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA VERSUS FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA ¿ EXISTEN DIFERENCIAS?

Son también numerosos los estudios que han tratado de dilucidar el impacto pronóstico de la función ventricular en la asociación de IC-FA.

En un análisis post hoc del estudio AFFIRM²³⁸, se comparó a un grupo de pacientes con disfunción sistólica (FE < 50%) versus pacientes con fracción de eyección preservada, con un seguimiento promedio de 3 años. Se observó que aquellos pacientes con ICFEP tuvieron una menor mortalidad total (HR 0.62, IC 95%: 0.46- 0.85) y cardiovascular (HR 0.56, IC 95%: 0.38- 0.84), sin que se encontrasen diferencias en el número de reingresos, clase funcional o ictus isquémico.

Resultados similares podemos encontrar en el estudio llevado a cabo por González- Juanatey et al⁶⁰, en el que se incluyeron 1636 pacientes, con una edad media de 70 años, el 60% hombres y con un seguimiento promedio de 12 años. El 60% de los sujetos incluidos en el estudio presentaban fracción de eyección reducida (< 50%) y el 40% restante fracción de eyección preservada. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes con FA y aquellos que se encontraban en ritmo sinusal, observándose un descenso en la supervivencia conforme transcurre el seguimiento (85% 1º año, 73% en el 2º año, 56.7% en el 3 año en el grupo de pacientes con FA, vs 84.2%, 61.9% y 47.2% respectivamente en el grupo de pacientes en ritmo sinusal).

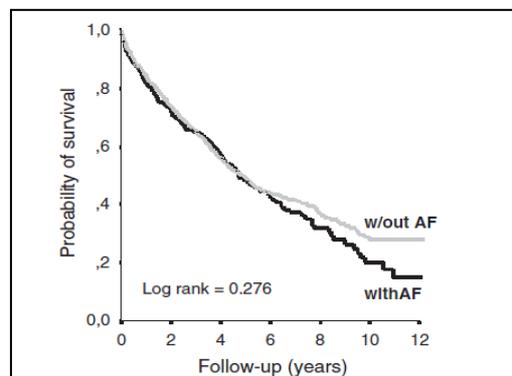


Figura 1.8.2.1: Curvas de supervivencia en pacientes con/sin FA. Lilian Grigorian Shamagian, Alfonso Varela Román, et al. Atrial fibrillation in patients hospitalized for congestive heart failure: the same prognostic influence independently of left ventricular systolic function?. Tomada con permiso de su autor de *Int J Cardiol* 2006; 110: 366-372.

Sin embargo, en el grupo de pacientes con FA e ICFER la supervivencia fue significativamente menor comparado con aquellos que se encontraban en ritmo sinusal con ICFER, no así en el grupo de FA e ICFEP.

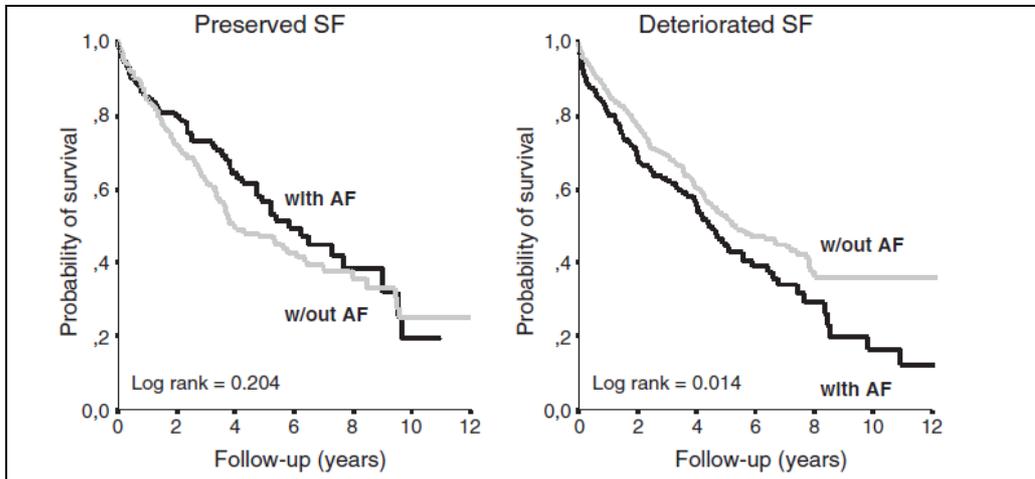


Figura 1.8.2.2: curvas de supervivencia en pacientes con y sin FA, hospitalizados por IC, en función de si presentan fracción de eyección preservada o reducida. Lilian Grigorian Shamagian, Alfonso Varela Román, et al. Atrial fibrillation in patients hospitalized for congestive heart failure: the same prognostic influence independently of Left ventricular systolic function?. Tomada con permiso de su autor de *Int J Cardiol* 2006; 110: 366-372.

En el análisis multivariante, las variables asociadas a un peor pronóstico en el grupo de pacientes con FA e ICFER fueron la propia FA (RR 1.76, IC 95%: 1.17- 2.65, $p = 0.006$), la edad (RR 1.03, IC 95%: 1.02- 1.05, $p < 0.001$), la DM (RR 1.49, IC 95%: 1.01- 2.21, $p = 0.044$), siendo factores protectores el uso de IECAS (RR 0.56, IC 95%: 0.39- 0.80, $p = 0.002$), y anticoagulantes (RR 0.59, IC 95%: 0.35- 0.99, $p = 0.05$).

En el estudio CHARM⁶³ se incluyeron un total de 7.599 pacientes en clase funcional II-IV, de los cuales 1.148 (15%) presentaban FA. En general los pacientes con FA eran más ancianos (edad media en torno a los 68-71 años), siendo la principal causa de la IC la etiología hipertensiva, y con menos historia de diabetes mellitus, infarto agudo de miocardio o angina. La presencia de FA se asocio a una mayor morbi-mortalidad. Los pacientes con FA e ICFER mostraron el mayor riesgo absoluto de resultados cardiovasculares adversos (45% vs 34% que en el grupo de pacientes con FA e ICFEP, y 37% en el grupo de pacientes en ritmo sinusal con ICFER). Sin embargo el incremento del riesgo relativo fue mayor en la cohorte de pacientes con FA e ICFEP para el objetivo de muerte por causa cardiovascular y/o progresión de la IC (HR 1.72, IC 95%: 1.45- 2.06 vs HR 1.29, IC 95%: 1.14- 1.46 para FA e ICFER, $p = 0.008$), así como para todas las causas de

muerte (HR 1.80, IC 95%: 1.46- 2.20, vs HR 1.38, IC 95%: 1.21- 1.59, $p= 0.041$). Tras ajustar por las diferentes variables de confusión, la FA continuó siendo un factor de riesgo independiente para la mortalidad por causa cardiovascular y/o la hospitalización por progresión de la IC en los pacientes con ICFEP, así como un factor de riesgo independiente para cualquier causa de muerte en ambas cohortes de pacientes.

En una cohorte de 927 pacientes con IC, de los cuales un 36% presentaban FA (35% ICFEP, y 40% ICFER), la presencia de FA fue un predictor independiente de muerte u hospitalización en el grupo de pacientes con ICFEP (HR 1.49, IC 95%: 1.04- 2.14), pero no en el grupo de pacientes con ICFER (HR 1.05, IC 95%: 0.80- 1.38). Los autores de este estudio describen que la FA en la ICFEP se asocia a mayores concentraciones de NT-proBNP, y a un mayor riesgo de muerte y/o reingreso²³⁹.

Aronow et al estudiaron 296 pacientes ancianos (> 80 años), con antecedente de infarto agudo de miocardio previamente, ICFEP, y encontraron un incremento significativo en la mortalidad a 6 meses en los pacientes con FA comparado con aquellos pacientes que se encontraban en ritmo sinusal (11% vs 2%, $p= 0.001$), sugiriendo que en los pacientes con IC, la presencia de FA se asocia a un aumento de la mortalidad, independientemente de si la fracción de eyección está preservada o reducida²⁴⁰.

El metanálisis ajustado de Mamas et al, que incluye 16 estudios (7 ensayos aleatorizados y 9 estudios observacionales), con un total de 53.969 pacientes sugiere un peor pronóstico con independencia de la función sistólica. En él, la FA tenía un efecto perjudicial sobre la mortalidad total, con una OR 1.40, IC 95%: 1.32- 1.48, $p < 0.001$ en los ensayos aleatorizados, y OR 1.14, IC 95%: 1.03-1.26, $p 0.05$ en los estudios observacionales²⁴¹.

La mayoría de los estudios mencionados tiene en común el provenir de cohortes de ensayos clínicos, estar realizados en ICFEP y además disponer de un limitado tiempo de seguimiento.

1.9.3- FIBRILACIÓN AURICULAR E INSUFICIENCIA CARDIACA: ¿CONDICIONA EL PRONÓSTICO LA SECUENCIA TEMPORAL DE APARICIÓN DE LA FA?

Otros trabajos han analizado cómo el curso clínico, con la secuencia de aparición de ambas patologías, IC y FA, puede condicionar el pronóstico.

En un trabajo de Marcelle et al⁶¹, se incluyeron 182 pacientes, 137 de los cuales desarrollaron primero la FA, y 45 que desarrollaron primero la IC. El seguimiento promedio fue de 16 meses. La edad media fue similar en ambos grupos de pacientes, en torno a los 72 años, sin encontrar diferencias entre grupos en la clase funcional NYHA, ni en la puntuación EHRA, ni en los datos de la exploración física. Los pacientes con FA primero tenían menos cardiopatía coronaria y mayor fracción de eyección (39 +/- 14% frente a 32 +/- 13%, $p= 0.004$). Los pacientes con la secuencia IC-FA, presentaban mayores porcentajes de HTA, historia previa de enfermedad arterial coronaria y disfunción valvular, sin diferencias en la prevalencia de DM o hipercolesterolemia. Con respecto al tratamiento se encontró un mayor uso de IECAS, diuréticos, beta-bloqueantes, estatinas y fármacos antiarrítmicos en la secuencia IC-FA; no se encontraron diferencias en el empleo de anticoagulantes entre ambos grupos. El objetivo primario de mortalidad global e ingreso por causa cardiovascular fue menos frecuente en el grupo de pacientes en los que la FA antecedió a la IC (49.6% vs 77.7%, $p= 0.001$). Los objetivos secundarios también fueron menos frecuentes en la secuencia FA-IC : hospitalización por causa cardiovascular (28.5% vs 44.4%), insuficiencia cardíaca (21.2% vs 44.4%), mortalidad por cualquier causa (21.9% vs 37.8%). En el análisis multivariante, la secuencia FA-IC se mostró beneficiosa respecto a la secuencia IC-FA (HR ajustada 0.50, IC 95%: 0.29- 0.86, $p= 0.001$).

En el análisis multivariante las variables asociadas a un peor pronóstico para el objetivo primario (muerte por cualquier causa u hospitalización por causa cardiovascular) fueron la presencia de un ingreso previo por IC (HR 1.94, IC 95% 1.16- 3.22, $p= 0.01$), el uso de fármacos antiarrítmicos (HR 2.30, IC 95%: 1.16- 4.57, $p= 0.02$). Se comportaron como variables predictoras de buen pronóstico el desarrollo de FA previa a la IC (HR 0.50, IC 95%: 0.29- 0.86, $p= 0.01$), y el uso de IECAS/ARA II (HR 0.39, IC 95%: 0.23- 0.68, $p= 0.001$).

En el ensayo I-PRESERVE⁶², probablemente uno de los estudios con mayor número de pacientes analizados, se incluyeron un total de 23.644 pacientes, de los cuales 12.215 pacientes se encontraban en ritmo sinusal, 9.081 (38.4%) tenían FA permanente, y 2.348 (9.9%) pacientes en los que el diagnóstico de FA se hizo de forma coincidente con el de IC. La presencia de comorbilidades tales como la HTA, DM, hipercolesterolemia, IAM, angina inestable, revascularización quirúrgica y percutánea fueron similares en ambos grupos de

pacientes, y el seguimiento promedio fue de 1.8 años. Tras ajustar por factores de confusión (edad y sexo), la mortalidad por cualquier causa fue mayor en el grupo IC-FA (HR 2.03, IC 95% 2.02-2.04) > FA-IC (HR 1.52, IC 95% 1.51-1.52) > Ritmo sinusal (HR 1.24, IC 95% 1.24- 1.25). Para el objetivo de primer ingreso por IC, la secuencia IC-FA se asoció también a un peor pronóstico (HR 1.91, IC 95% 1.9-1.92) > FA-IC (HR 1.77, IC 95% 1.77-1.78) > ritmo sinusal (HR 1.54, IC 95% 1.53- 1.54). Además los pacientes con IC-FA tuvieron un mayor riesgo de ictus (HR 3.5) comparado con aquellos pacientes con FA-IC (HR 2.3), o aquellos que se encontraban en ritmo sinusal (HR 1.6).

En el Community study se incluyeron 1.664 hospitalizados por IC, los cuales fueron clasificados en 3 grupos: pacientes que se encontraban en ritmo sinusal (n= 727), pacientes con FA previo al desarrollo de IC (n= 553), y pacientes con FA tras el desarrollo de IC (n= 384). Los pacientes con FA previa al desarrollo de IC eran más ancianos (79 años), con una menor severidad de la IC (36.7% NYHA II-III vs 29.4% en la secuencia IC-FA; 55% NYHA IV vs 62% en el grupo IC-FA), sin que se encontrasen diferencias en las comorbilidades. Los resultados de este estudio mostraron como los pacientes con la secuencia FA-IC tenían una menor mortalidad por cualquier causa (HR 1.31, IC 95% 1.09-1.57) y por causa cardiovascular (HR 1.30, IC 95% 1.09- 1.55) comparados con el grupo en el que la FA se desarrolla posteriormente al diagnóstico de IC (HR 2.01, IC 95% 1.62- 2.49 y HR 2.50, IC 95%: 2.06-3.03 respectivamente). Tras ajustar por sexo, edad, IMC, año del diagnóstico de la IC, clase funcional NYHA, HTA, DM, EPOC, IAM, uso de beta-bloqueantes, IECAS/ARA II y diuréticos, el pronóstico continuaba siendo peor para aquellos pacientes con la secuencia IC-FA (HR 2.22, IC 95% 1.93- 2.57) comparado con la secuencia FA-IC (HR 1.29, IC 95%: 1.13- 1.46)⁶⁴.

Ahmed et al realizaron un estudio en 944 pacientes ancianos (> 65 años), hospitalizados por descompensación aguda de la IC, y observaron que aquellos pacientes que en ese ingreso se diagnosticaban de FA, presentaban un mayor riesgo de muerte, que aquellos que se encontraban en ritmo sinusal o los que tenían FA permanente crónica (HR 1.41, IC 95%: 1.08-1.83). Aproximadamente el 80% de los pacientes que ingresaron por IC y FA fallecieron a los 4 años del evento, frente al 61% de los que se encontraban en ritmo sinusal, y el 66% que tenían FA crónica⁶⁵.

Pozzoli et al realizaron un estudio prospectivo en pacientes con IC clase funcional NYHA II-III, que se encontraban en ritmo sinusal al diagnóstico y observaron que el

desarrollo posterior de FA se asoció a un deterioro clínico y hemodinámico, a una mayor predisposición de embolismos sistémicos, y en líneas generales a un peor pronóstico²⁴².

La asociación entre progresión de la IC y FA de novo, no se ha evidenciado por una relación causal, y puede ser simplemente un marcador de progresión de la enfermedad. Sin embargo existen diferentes mecanismos que pueden explicar cómo el desarrollo de una FA de novo puede provocar el deterioro clínico y hemodinámico en los pacientes con IC. Por una parte porque conseguir un adecuado control de la frecuencia ventricular, ya sea de forma natural o mediante el empleo de fármacos, es mejor en los pacientes con FA crónica. En segundo lugar por el riesgo de desarrollar efectos adversos con la medicación antiarrítmica, especialmente al inicio del tratamiento. Tercero debido al inicio de medicación anticoagulante, especialmente en pacientes ancianos. Y cuarto porque el desarrollo de FA durante la descompensación aguda de la IC provoca una mayor demanda metabólica en el tejido miocárdico³².

1.9.4 ¿SIEMPRE LA FA ES UN MARCADOR DE MAL PRONÓSTICO?

No en todos los estudios se ha identificado a la FA como un marcador de mal pronóstico en los pacientes con IC.

En un estudio Noruego de base poblacional, se incluyeron 4.048 pacientes, de los cuales se encontraban en FA 1.391, con un seguimiento medio de 28 meses, y una elevada adherencia a las guías clínicas. La edad promedio de los pacientes con FA fue de 74 +/- 10 años, con una proporción de varones del 75%. Con respecto a la comorbilidad la prevalencia de cardiopatía isquémica fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que se encontraban en ritmo sinusal, presentando los pacientes con FA mayores tasas de cardiopatía hipertensiva, y disfunción valvular. El 90% de los pacientes en ambos grupos se encontraban en clase funcional NYHA II-III. Con respecto al tratamiento no se encontraron diferencias en el uso de IECAs/ARAII (88%), Betabloqueantes (> 80%), antagonistas del receptor de la angiotensina (22%), diuréticos (> 80%). El porcentaje de pacientes en el grupo de FA que recibieron tratamiento anticoagulante fue muy elevado, del 85.9%. En el análisis univariado los pacientes con FA tuvieron un mayor riesgo de muerte que los pacientes que se encontraban en ritmo sinusal (HR 1.18, IC 95%: 1.044-1.336). Tras ajustar por factores de confusión (edad, clase funcional NYHA, enfermedad coronaria, uso de diuréticos, cifras de hemoglobina, y creatinina), la FA no se asoció a un mayor riesgo de muerte (HR 1.037, IC 95%: 0.901- 1.193, p= 0.619). Por ello los autores concluyeron que ante la presencia de un tratamiento óptimo, la FA en la IC, no se asocia con un mayor riesgo de muerte²⁴³.

En el estudio V-HeFT²⁴⁴ se siguieron a 1.427 pacientes con IC en clase funcional NYHA III-IV durante un periodo de 2.5 años. Las tasas de muerte súbita, y la mortalidad total no se incrementaron de forma significativa en el grupo de pacientes con FA (n= 206, 14.4%) comparado con aquellos que se encontraban en ritmo sinusal.

Crijns y colaboradores²⁴⁵ analizaron 409 pacientes, también con IC avanzada (NYHA III-IV) comparando aquellos que se encontraban en ritmo sinusal, frente a los que presentaban FA. Durante el seguimiento, de 3.4 años, fallecieron el 50% de los pacientes. En el análisis univariado la mortalidad total fue mayor en el grupo de pacientes con FA (60% vs 47%), pero tras ajustar por los diferentes factores de confusión (edad, fracción de

eyección, clase funcional NYHA, función renal, y presión arterial) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes, por lo cual los autores del estudio concluyeron, que la FA no se comporta como un factor independiente de mal pronóstico en los pacientes con IC.

Otras series de estudios retrospectivos coinciden en la ausencia de impacto pronóstico de la FA en IC^{234, 246-248}.

1.9.5- LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LOS MODELOS PRONÓSTICOS.

Llama la atención al analizar los modelos pronósticos de mortalidad en la IC, que ni en el caso de los modelos de mortalidad precoz (Figura 1.8.5.1), ni en los modelos de mortalidad a largo plazo (Figura 1.8.5.2), aparezca la FA como una variable a tener en cuenta, salvo el modelo pronóstico MUSIC que si la contempla.

Modelo	BWH	EFFECT	AHFI	AHCPR	GWTC-HS	EHRMG	CATS
Edad		X			X		X
Género			X				X
Raza					X		
Presión arterial sistólica	X	X	X	X	X	X	X
Saturación O2				X		X	
Frecuencia cardíaca			X		X	X	
Frecuencia respiratoria	X	X	X	X			
Evaluación crítico/emergencia							X
Temperatura			X				
Transporte sanitario						X	
Troponina						X	
Potasio			X			X	
Creatinina/empeoramiento función renal			X			X	
BUN		X	X		X		
Sodio	X	X	X		X		
Leucocitos			X				

Figura 1.8.5.1: Modelos pronósticos de mortalidad precoz en la insuficiencia cardíaca. Tomada de *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9: 252- 259.

El EHRMG, es un modelo de mortalidad precoz (a los 7 días) obtenido de una cohorte de pacientes atendida en urgencias, de manera independiente a la decisión de ingreso. Sus conclusiones son relevantes para la toma de decisiones en urgencias, puesto que la mayoría de los estudios pronósticos se han realizado en pacientes ingresados. Este estudio fue realizado sobre una muestra de 7.433 pacientes, con una edad media de 75.4 años, siendo el 51.5% de los pacientes varones. El riesgo de muerte se relacionó con la frecuencia cardíaca, por cada 10 latidos/minuto (OR1.15, IC 95%: 1.03- 1.30), los niveles de creatinina (OR 1.35, IC 95%: 1.14- 1.60 por 1 mg/dl), con la presión arterial sistólica

inicial (OR 1.52, IC 95% 1.31- 1.77 por 20 mmHg), con la saturación inicial de oxígeno (OR 1.16, IC 95%: 1.01- 1.33 por cada 5%), y los niveles de troponina (OR 2.75, IC 95%: 1.86- 4.07).

Modelo	HFSS	EFFECT	Seattle SHFM	Adhere	MUSIC	HF- ACTION	COACH
Edad		X	X				X
Género			X			X	X
Presión arterial	X	X	X	X			X
Frecuencia cardíaca	X						
Frecuencia respiratoria		X					
Clase NYHA			X				
IMC o peso			X			X	
Función ventricular	X		X		X		X
C. isquémica	X		X				
Evento cardiovascular					X		
Fibrilación auricular					X		
Comorbilidad		X					X ³
QRS > 120 ms	X						
Taquicardia							
Pico VO2	X						
Creatinina/BUN		X		X		X	X
Sodio	X	X	X				X
Hemoglobina		X	X				X
Linfocitos (%)			X				
NT-pro BNP					X		X
Urico			X				
Colesterol			X				
Medicación IC			X (7)				
Dispositivos			X (4)		X		
Test cardiopulmonar						X	

Figura 1.8.5.2: Modelos pronósticos de mortalidad tardía en la insuficiencia cardíaca. Tomada de *Prog Cardiovasc Dis* 2011; 54: 86-96.

El modelo *Seattle Heart Failure Model (SHFM)*, fue derivado inicialmente del estudio PRAISE, realizado en pacientes con disfunción sistólica severa ($FE \leq 30\%$) y validado en pacientes estables y con enfermedad avanzada; también se incluyeron pacientes de los ensayos ELITE-2 con losartán, VALHeft con valsartán, REISSANCE y otros. En distintas poblaciones el modelo fue muy preciso para estimar la supervivencia a uno, dos o tres años. Este modelo también es muy útil en la predicción de la forma de muerte, especialmente muerte súbita o progresión por fallo de bomba.

El propósito del proyecto MUSIC es el de desarrollar un modelo pronóstico sencillo en enfermos con IC ambulatoria. Para ello se incluyeron 992 pacientes que se siguieron durante 44 meses. Las variables que se asociaron de forma independiente a la mortalidad total, mortalidad cardíaca, a la causada por IC y la muerte súbita fueron: evento cardiovascular previo, tamaño de la AI > 46 mm, FE \leq 35%, FA, bloqueo de rama izquierda o retraso en la conducción intraventricular, taquicardia ventricular no sostenida y latidos ventriculares prematuros frecuentes, filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m², hiponatremia \leq 138 mEq/L, NT-proBNP > 1.000 ng/L, y troponina positiva.

Sólo en uno de los 13 modelos mencionados en las tablas recoge la FA como un factor relacionado con la supervivencia tras ajustar por otras covariables.

Esto refleja de nuevo las dudas sobre el verdadero impacto de la FA en el pronóstico de la IC.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

2.1.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Objetivo principal:

Analizar el impacto pronóstico de la fibrilación auricular en pacientes con primer diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

Objetivo secundario:

Analizar la incidencia de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Analizar el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento anticoagulante en el escenario clínico habitual.

Analizar la incidencia de eventos cardiovasculares, fundamentalmente accidentes isquémicos transitorio (AIT) o ictus, durante un periodo prolongado de seguimiento.

Analizar el número de eventos hemorrágicos atribuibles al tratamiento antiagregante o anticoagulante.

3. MATERIAL Y MÉTODO.

3.1.- Tipo de estudio.

Estudio de cohortes con análisis retrospectivo.

3.2.- Población de referencia.

La población que atiende el Hospital "Costa del Sol" de Marbella (Málaga). Según el Padrón Municipal a 1 de Enero de 2013 (INE), la población censada son 404.426 habitantes, e incluye las poblaciones de Benahavís, Casares, Estepona, Fuengirola, Istán, Manilva, Marbella, Mijas y Ojén.

3.3.- Sujetos del estudio.

Pacientes hospitalizados con diagnóstico principal de IC (códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC): 402.01, 402.11, 402.91 y 428.0 a 428.9) atendidos en el Área de Medicina de nuestro hospital entre Enero de 1997 y Diciembre de 2001. Los episodios muestreables se localizaron mediante análisis automatizado del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD).

3.3.1.- Criterios de inclusión.

Pacientes diagnosticados al ingreso de IC en base a los criterios de Framingham:

- Dos o más criterios mayores (disnea paroxística nocturna, ortopnea, crepitantes, ingurgitación yugular, tercer tono, signos radiológicos de congestión pulmonar o cardiomegalia).
- Un criterio mayor junto con al menos dos o mas criterios menores (disnea de esfuerzo, edemas, hepatomegalia, derrame pleural).

Fecha de primer ingreso por IC en nuestro centro entre el 1 de Enero de 1997 y el 31 de Diciembre de 2001.

Los pacientes fueron clasificados en función de si de forma coincidente con el primer ingreso o durante el seguimiento posterior presentaban fibrilación auricular,

definida como: presencia en el ECG de superficie de intervalos R-R irregulares, sin ondas P y con una longitud del ciclo auricular variable y menor de 200 ms (> 300 lpm).

3.3.2.- Criterios de exclusión.

Diagnóstico previo de IC, independientemente de que el mismo se haya realizado de forma ambulatoria o durante un ingreso hospitalario.

Aquellas circunstancias que impiden realizar de forma segura el análisis de las distintas variables del estudio:

- Diagnóstico no establecido de IC.
- Ausencia de datos ecocardiográficos.
- Residencia habitual fuera de la provincia de Málaga.
- Seguimiento habitual en un hospital diferente del Hospital Costa del Sol.
- Nacionalidad extranjera, por las dificultades que entraña el seguimiento a largo plazo de estos pacientes o la obtención de información sobre su supervivencia.

3.4.- Periodo de seguimiento.

El periodo de seguimiento se inicia en el momento del primer ingreso por IC, entre el 1 de Enero de 1997 al 31 de Diciembre de 2001, finalizando en el momento del fallecimiento del paciente o bien el 1 de Febrero de 2014.

3.5.- Variables del estudio.

Las variables del estudio se han clasificado en los siguientes apartados:

1. Epidemiológicas:
 - a. Edad (años).
 - b. Género.
 - c. Duración seguimiento (meses).
 - d. Estancia hospitalaria del primer ingreso por IC (días).

2. Clínicas:
 - a. Hipertensión arterial.
 - b. Diabetes mellitus (tipo 1 / tipo 2).
 - c. Dislipemia.
 - d. Cardiopatía isquémica (angor / IAM / revascularización).
 - e. Fibrilación auricular.
 - f. Enfermedad cerebrovascular: AIT / ICTUS establecido.
 - g. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
 - h. Insuficiencia renal previa (categorizada según la National Kidney Foundation en base a los niveles de aclaramiento de creatinina; leve: entre 60 y 90 ml/min, moderada: entre 30 y 60 ml/min y grave: menor de 30ml).
 - i. Fumador/exfumador.

3. Al ingreso:
 - a. Causa descompensación:
 - i. Infección respiratoria.
 - ii. Cardiopatía isquémica.
 - iii. Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida.
 - iv. Emergencia hipertensiva.
 - v. Otros (incluye trasgresión dietética, toma de antiinflamatorios no esteroideos, hemorragia aguda, incumplimiento terapéutico).
 - b. Datos complementarios:

i. Datos analíticos:

1. Hemoglobina (gr/dl).
2. Anemia. Definida según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (Hemoglobina <13gr/dl en hombres, <12gr/dl en mujeres).
3. Glucosa (mgr/dl).
4. Urea (mgr/dl)
5. Creatinina (mgr/dl).
6. Insuficiencia renal.
7. Colesterol total (mgr/dl).
8. Colesterol HDL-LDL (mgr/dl).

ii. Electrocardiograma:

1. Ritmo sinusal.
2. Fibrilación auricular, tipo (persistente/paroxística).
3. Isquemia (presencia onda Q, alteraciones repolarización compatibles).
4. Bloqueo de rama izquierda.
5. Hipertrofia ventrículo izquierdo.

iii. Ecocardiograma:

1. Fracción eyección ventrículo izquierdo (%).
2. Diámetro aurícula izquierda (mm).
3. Disfunción valvular (grado moderado-severo)
 - a. Aórtica.
 - b. Mitral.
 - c. Ambas.
4. Hipertensión pulmonar (PSAP):

4. Terapéuticas al alta (el tratamiento queda fijado a los 6 meses de seguimiento en consulta):

- a. Antiagregación.
- b. Diuréticos de asa.
- c. Ahorradores de potasio.
- d. Inhibidores enzima convertidora angiotensina.
- e. Antagonistas receptores angiotensina II.

- f. Antagonistas del calcio.
- g. β -bloqueantes.
- h. Digoxina.
- i. Estatinas.
- j. NTG parches.
- k. Amiodarona.
- l. Anticoagulación oral / contraindicación.

5. Pronósticas:

- a. Fecha fin del seguimiento y estado: vivo / fallecido / pérdida del seguimiento.
- b. Causa de fallecimiento:
 - i. Insuficiencia cardíaca.
 - ii. Enfermedad arterial coronaria.
 - iii. Ictus.
 - iv. Sepsis.
 - v. Sangrado.
 - vi. Otros.
- c. Desarrollo de FA durante el seguimiento.
 - i. Tiempo de desarrollo de la FA (meses).
- d. Inicio de anticoagulación tras desarrollo de FA.
- e. Cambio de la anticoagulación oral:
 - i. Dabigatran.
 - ii. Rivaroxaban.
 - iii. Apixaban.
- f. Motivo de no inicio o suspensión de la anticoagulación:
 - i. Sangrado.
 - ii. Comorbilidad.
 - iii. Decisión del paciente
 - iv. Otros
- g. Desarrollo de complicaciones asociadas a la anticoagulación:
 - i. Sangrado mayor: ictus hemorrágico, hemorragia digestiva alta, hemorragia digestiva baja.
 - ii. Sangrado menor: hematuria, epistaxis.

- iii. Hematomas.
- iv. Sangrado mayor y menor.

- h. Desarrollo de complicaciones asociadas a la no anticoagulación:
 - i. Ictus cardioembólico.
 - ii. Trombosis venosa profunda.
 - iii. Tromboembolismo pulmonar.
 - iv. Otros.
- i. Puntuación score CHADS2
- j. Puntuación score CHA2DS2-VASc
- k. Puntuación score HAS-BLED.
- l. Reingresos con seguimiento a 1 año (número):
 - i. Por causa cardiovascular.
 - ii. Por otras causas.

3.6.- Determinación de la situación vital de los pacientes al finalizar el periodo de seguimiento.

Con el objeto de reducir al máximo el número de pacientes perdidos en el seguimiento se estableció una estrategia secuencial de búsqueda para establecer la situación vital al finalizar el estudio:

1. Exclusión del estudio de aquellos pacientes con residencia habitual fuera del área de influencia del Hospital Costa del Sol o que realizaran seguimiento habitual en un hospital distinto.
2. Consulta a la situación vital de los pacientes en los registros médicos y de admisión del Hospital Costa del Sol (en caso de fallecer en el centro hospitalario queda registrado en la historia digital del paciente).
3. Consulta telefónica al domicilio del paciente.
4. Consulta al Índice Nacional de Defunciones (IND). El IND es un sistema de información creado por Orden del Ministerio de la Presidencia de 25 de febrero de 2000, que contiene los datos personales de todas y cada una de las defunciones que han sido inscritas en los Registros Civiles de todo el Estado. Es preciso destacar que no contiene ninguna información relativa a la causa de muerte.

El IND tiene estructura de una base de datos y contiene datos a partir de 1987. Se elabora a partir de los ficheros de datos que son cedidos por los Ministerios de Justicia y de Economía y Hacienda a través del Instituto Nacional de Estadística, al Ministerio de Sanidad y Consumo. En concreto, el Instituto de Información Sanitaria de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud es el encargado de la elaboración del Índice para los fines previstos en la citada Orden a partir de los datos recibidos, así como de su gestión y mantenimiento.

Su finalidad y uso, entre otros, es proveer de datos sobre el estado vital de las personas a los sistemas de información utilizados para la ejecución de estudios epidemiológicos o de investigación sanitaria.

3.7.- Análisis estadístico.

3.7.1. Estadística descriptiva y análisis univariante.

Para cada una de las variables cuantitativas consideradas se calculó la media y la desviación típica (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]). En el caso de variables categóricas se calculó la distribución de frecuencias.

La asociación estadística univariante de cada una de las variables recogidas con la ocurrencia o no de muerte se investigó utilizando la comparación de medias a través de la prueba t de Student para variables cuantitativas, comprobando previamente su distribución normal. En caso contrario se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney. Para la comparación de proporciones se usó la prueba de la chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en caso de estar indicada. En ambos casos el nivel de significación establecido fue de $p < 0.05$.

La magnitud de asociación se estimó mediante la Odds Ratio (OR), con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

En el caso de variables cuantitativas se exploró el dintel del valor de cada una de ellas asociado a la presencia de muerte (por ejemplo qué nivel de hemoglobina en sangre se asocia a la ocurrencia de muerte), ensayando sucesivos puntos de corte para cada una de esas variables.

Con los datos obtenidos, en ambos grupos, se llevó a cabo un análisis de supervivencia mediante log-rank test con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

3.7.2. Análisis multivariante.

Finalmente se realizó una regresión múltiple de Cox con el fin de identificar los factores relacionados con un mayor riesgo de mortalidad. Las variables sometidas a regresión de riesgos proporcionales de Cox fueron introducidas en el modelo siguiendo el criterio de significación estadística ($p < 0,05$).

Se probaron términos de interacción y el criterio para su inclusión fue el de significación estadística; ésta se estableció para el conjunto de los análisis en $p < 0,05$. Las asunciones de proporcionalidad se comprobaron mediante la introducción de interacciones con el tiempo; el diagnóstico de los modelos se realizó excluyendo los puntos influyentes y remodelaje para valorar la consistencia de los resultados.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS versión 20.0.

4. RESULTADOS

4.1.- Sujetos del estudio.

Desde el 1 de Enero de 1997 al 31 de Diciembre del año 2001 ingresaron en el Hospital Costa del Sol 1361 pacientes por IC, de los que 988 correspondieron a primeros ingresos (casos incidentes). Finalmente 400 pacientes cumplieron los criterios de inclusión de nuestro estudio. De entre ellos, 238 pacientes (59.5%) presentaron FA en algún momento del seguimiento (FA prevalente 174 pacientes- 73.1%; FA incidente 64 pacientes- 26.9%). De los pacientes que presentaron FA, 152 pacientes (63.9%) tenía ICFEP (FEVI > 50%), y 86 pacientes (36.1%) ICFER.

El seguimiento promedio fue de 85,52 meses (IC 95%: 79,66- 91,37), mediana de 67,7 meses, con un máximo de 205 meses.

Un total de 588 pacientes fueron excluidos del estudio, un 75,2% por no tener seguimiento habitual en el área de influencia del Hospital Costa del Sol, un 15,8% por nacionalidad extranjera y un 9% (53 pacientes) por no tener ecocardiograma.

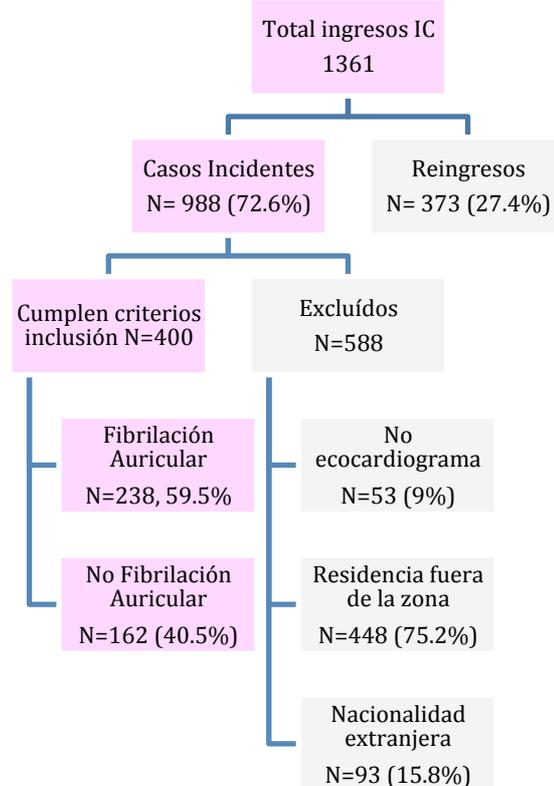


Figura 4.1.1. Sujetos del estudio.

4.2. Características demográficas.

La edad media de la población analizada fue de 68,00 años (IC95%: 66,83- 69,17). Entre grupos, la edad media fue mayor en los pacientes sin FA pero sin alcanzar la significación estadística. En lo que respecta a la distribución por género, no se encontraron diferencias entre grupos (tabla 4.2.1). La estancia media global fue de 8,03 días, siendo menor para el grupo de pacientes que se encontraban en FA, aunque las diferencias no resultaron significativas.

	Sin FA N=162	FA N=238	p
Edad (años)	68.48	67.67	0.509
Mujer	74 (45.7%)	113 (47.5%)	0.760
*Estancia media (días)	8.19	7.88	0.611

Tabla 4.2.1. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.*Test U de Mann-Whitney.

4.3. Características clínicas previas al ingreso por Insuficiencia Cardíaca.

Las características clínicas basales previas al ingreso por IC en cada uno de los grupos quedan representadas en la tabla 4.3.1. No se encontraron diferencias significativas en lo que respecta al porcentaje de pacientes diabéticos, con dislipemia, EPOC, enfermedad cerebrovascular previa o insuficiencia renal. De igual modo no hubo diferencias en los niveles basales de hemoglobina.

	Sin FA N=162	FA N=238	P
Hipertensión arterial (%)	103(63.6%)	124(52.1%)	0.024
Diabetes mellitus (%)	69(42.6%)	93(39.1%)	0.534
Dislipemia (%)	36(22.2%)	35(14.7%)	0.062
C. isquémica (%)	51(31.5%)	42(17.6%)	0.002
ECV (%)	12(7.4%)	22(9.2%)	0.587
*Insuficiencia Renal(%)	79(48.8%)	106(44.5%)	0.416
EPOC(%)	18(11.1%)	30(12.6%)	0.754
Fumador(%)	28(17.3%)	31(13%)	0.253
Bebedor(%)	16 (9.9%)	27 (11.3%)	0.743
*Hb(gr/dl)	12.37	13.22	0.192

Tabla 4.3.1. Variables clínicas previas al primer ingreso por IC. * Test U de Mann Withney.

Sí resultaron estadísticamente significativas las diferencias objetivadas en el porcentaje de pacientes hipertensos, mayor en el grupo sin FA comparado con los que presentan FA (63.6% vs 52.1%). En los pacientes sin FA la cardiopatía isquémica previa fue más prevalente (31.5% vs 17.6%).

4.4. Factores desencadenantes de la Insuficiencia Cardiaca.

Los distintos desencadenantes de la IC se muestran agrupados en diferentes categorías para su análisis (tabla 4.4.1). Se encontraron diferencias significativas entre grupos en el caso de la etiología por fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, 32,4% en los pacientes con FA. Hubo diferencias en la etiología por cardiopatía isquémica (14.8% vs 6.7%), la descompensación por infección no respiratoria (3.1% vs 0.4%), y la descompensación en forma de edema agudo de pulmón (32.7% vs 23.1%) entre grupos.

	Sin N=162	Con FA N=238	P
Infección respiratoria(%)	33(20.4%)	47(19.7%)	0.899
Infección no respiratoria(%)	5 (3.1%)	1(0.4%)	0.042
Fibrilación auricular(%)	0	77(32.4%)	<0.001
Emergencia hipertensiva(%)	22(13.6%)	24(10.1%)	0.338
Cardiopatía isquémica (%)	24(14.8%)	16(6.7%)	0.01
Edema agudo de pulmón (%)	53 (32.7%)	55(23.1%)	0.039
Hemorragia aguda (%)	0	2(0.8%)	0.517
Toma AINEs (%)	2(1.2%)	0	0.163
Trasgresión dietética (%)	2(1.2%)	2(0.8%)	1
Incumplimiento terapéutico (%)	6(3.7%)	4(1.7%)	0.328
No determinada (%)	34(21%)	28(11.8%)	0.016

Tabla 4.4.1. Etiología de la descompensación de la insuficiencia cardiaca.

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en lo que respecta al factor desencadenante por infección respiratoria, emergencia hipertensiva, hemorragia aguda, toma de AINEs, trasgresión dietética o incumplimiento del tratamiento. No se conoció el motivo de la descompensación en el 21% de los pacientes en ritmo sinusal, y en el 11.8% de aquellos en FA.

4.5. Datos analíticos al ingreso.

En la tabla 4.5.1 se representan las diferentes variables analíticas estudiadas al ingreso de los pacientes por IC.

Se encontraron diferencias significativas entre grupos en el caso de los valores de glucosa, cifras de urea, creatinina así como del aclaramiento de creatinina medido por la ecuación de Crockcroft y Gault, y en los niveles de colesterol total (sin que se describieran diferencias en los subtipos de colesterol LDL y HDL).

	Sin FA N=162	Con FA N=238	p
*Hemoglobina (gr/dl)	12.21 (11.84- 12.59)	12.39 (12.09- 12.69)	0.471
*Glucosa (mg/dl)	156.46 (143.39- 169.53)	138.69 (129.72- 147.66)	0.023
*Urea (mg/dl)	65.45 (59.15- 71.75)	56.19 (51.86- 60.53)	0.014
*Creatinina (mg/dl)	1.84 (0.94- 2.74)	1.15 (1.09- 1.20)	0.066
*Aclaramiento creatinina (ml/min)	55.74 (51.79- 59.68)	62.69 (59.50- 65.87)	0.007
Colesterol Total(mg/dl)	187.92 (180.52- 195.32)	174.41 (167.42- 181.39)	0.009
*LDL(mg/dl)	117.42 (105.70- 129.14)	115.14 (102.14- 128.15)	0.794
HDL(mg/dl)	44.23 (37.83- 50.63)	42.83 (39.41- 46.25)	0.700

Tabla 4.5.1 Variables analíticas durante el primer ingreso por insuficiencia cardiaca.*Test U de Mann Withney.

4.6. Electrocardiograma al ingreso.

Respecto a las variables electrocardiográficas recogidas durante el primer ingreso por IC, resultaron significativas las diferencias en la proporción de pacientes con datos de isquemia, bloqueo de rama izquierda, e hipertrofia ventricular izquierda, estando presentes en el 27.8%, 26.5% y 13.6% respectivamente en el grupo de pacientes sin FA, con respecto al grupo de pacientes con FA (8.8%, 12.6%, 3.8% para los diferentes parámetros analizados)(tabla 4.6.1).

	Sin FA N=162	Con FA N=238	P
Ritmo sinusal(%)	162(100%)	64(26.9%)	
Fibrilación auricular(%)	0	174(73.1%)	
Paroxística(%)	0	16(9.2%)	
Permanente(%)	0	158(90.8%)	
Desarrollo de FA durante seguimiento	0	64(26.9%)	
Isquemia(%)	45(27.8%)	21(8.8%)	<0.001
Bloqueo rama izquierda(%)	43(26.5%)	30(12.6%)	<0.001
Hipertrofia VI(%)	22(13.6%)	9(3.8%)	<0.001

Tabla 4.6.1. Variables electrocardiográficas registradas en el primer ingreso por IC.

4.7. Variables ecocardiográficas.

Tal y como marcan los criterios de inclusión, el 100% de los pacientes tenían datos ecocardiográficos. En todos los casos el ecocardiograma se realizó vía transtorácica.

En la tabla 4.7.1 quedan reflejados los datos correspondientes a las variables ecocardiográficas.

	Sin FA N=162	FA N=238	P
*FEP (>50%)(%)	79 (48.8%)	152 (63.9%)	0.003
Diámetro AI(mm)	41.23 (40.01- 42.45)	45.70 (44.53- 46.88)	<0.001
Disfunción valvular(%)	59(36.4%)	104(43.7%)	0.149
Mitral	37(62.7%)	58(55.8%)	
Aórtica	14(23.7%)	19(18.3%)	
Ambas	8(13.6%)	27(26%)	
Hipertensión pulmonar (PSAP)	44.58 (41.52- 46.65)	47.69 (45.63- 49.76)	0.094

Tabla 4.7.1. Parámetros ecocardiográficos de los pacientes incluidos en el estudio. *FEP= Fracción de eyección preservada.

La presencia de FEP fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con FA (63.9%) frente al 48.8% de los pacientes sin FA.

También se encontraron diferencias que resultaron significativas, en el parámetro referente al diámetro de la AI, siendo este mayor en los pacientes con FA, 46 mm, frente a 41 mm en el grupo de pacientes sin FA.

Analizada la muestra global, no se registraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con disfunción valvular, ni tampoco en las válvulas afectadas.

4.8. Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca.

El tratamiento médico recibido por los pacientes de nuestro estudio queda reflejado en la tabla 4.8.1.

	Sin Fa N=162	FA N=238	P
Antiagregación(%)	113(69.8%)	125(52.5%)	0.001
Diuréticos asa(%)	152(93.8%)	231(97.1%)	0.134
Ahorradores K(%)	62(38.3%)	119(50%)	0.024
IECAS(%)	138(85.2%)	206(86.6%)	0.769
ARA II(%)	43(26.5%)	47(19.7%)	0.115
Antagonistas Ca(%)	52(32.1%)	81(34%)	0.746
β-bloqueantes(%)	83(51.2%)	114(47.9%)	0.542
Digoxina(%)	36(22.2%)	157(66%)	<0.001
Estatinas(%)	40(24.7%)	50(21%)	0.396
NTG parches(%)	84(51.9%)	96(40.3%)	0.025
Amiodarona(%)	10(6.2%)	69(29%)	<0.001
ACO	13(8%)	178(74.8%)	<0.001

Tabla 4.8.1. Tratamiento médico durante el tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio.

Un 59,5% del global de los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento antiagregante, con un empleo significativamente mayor de estos fármacos en el grupo de pacientes sin FA (69,8%) frente al 52,5% de los pacientes con FA.

El 93,8 % de los pacientes sin FA y el 97,1% de los que presentan con FA recibieron tratamiento con diuréticos de asa, sin que estas diferencias resultaran significativas. En porcentaje de pacientes en tratamiento con ahorradores de potasio sí se encontraron diferencias significativas entre grupos, siendo su uso más prevalente en el grupo con FA (50% vs 38,3% en los pacientes sin FA).

En el caso de los IECAS y de los fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), las diferencias de uso no alcanzaron la significación estadística (p=0.769 y p=0,115 respectivamente).

Los calcio antagonistas se usaron en un 32,1% de los pacientes sin FA frente al 34% del grupo con FA. Los β-bloqueantes fueron usados en el 51,2% de los pacientes sin FA frente al 47,9% de los pacientes con FA. No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas entre grupos en el empleo de ambos fármacos ($p=0,746$ y $p=0,542$ respectivamente).

Un 66% de los pacientes con FA recibió tratamiento con digoxina, siendo su empleo más prevalente en este grupo de pacientes, frente al 22,2% en el grupo sin FA, resultando estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). El empleo de amiodarona también fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con FA (29% vs 6.2%, $p < 0.001$).

El 51,9% de los pacientes sin FA sistólica recibió tratamiento con nitroglicerina transdérmica frente al 40,3% de los pacientes con FA, alcanzando estas diferencias la significación estadística.

Un 47,8% de los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante, siendo su uso más prevalente en el grupo de pacientes con FA (74.8%) frente al 8% de los pacientes sin FA, alcanzando este resultado la significación estadística ($p < 0.001$).

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en el porcentaje de uso de estatinas.

La figura 4.8.2 representa de forma gráfica el tratamiento médico de los pacientes incluidos en el estudio, referidos a aquellos grupos terapéuticos en los que se registraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

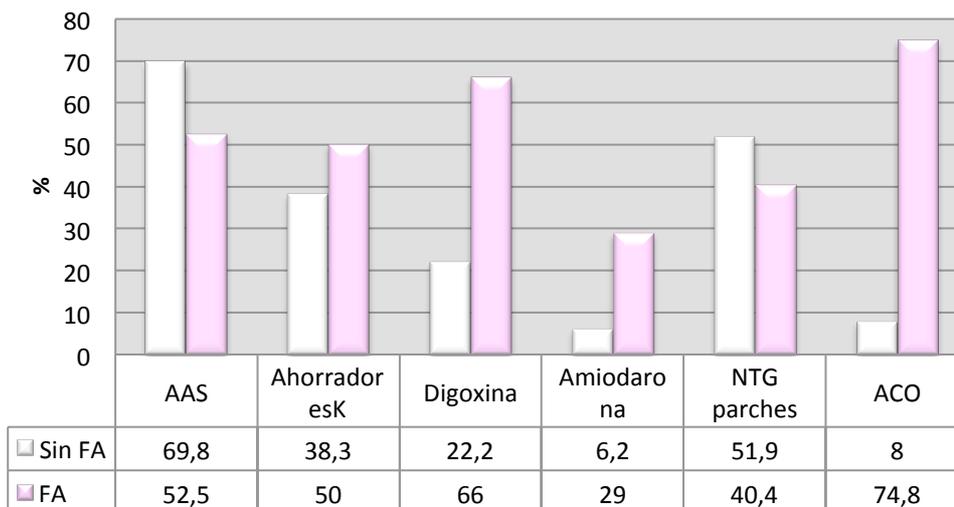


Figura 4.8.2. Representación gráfica de los grupos terapéuticos donde se registraron diferencias significativas entre pacientes sin FA y con FA.

4.9. Riesgo embólico y hemorrágico.

Se calculó el riesgo de embolia mediante las escalas CHADS2 y CHA2DS2VSc al total de la muestra, así como el riesgo hemorrágico determinado por la escala HAS-BLED. LA tabla 4.9.1 expresa sus valores promedios por grupos.

	Sin FA (n=162)	Con FA (n= 238)	P
CHADS2	2.72	2.58	0.25
CHA2DS2VSc	4.27	3.98	0.11
HAS-BLED	1.33	1.19	0.16

Tabla 4.9.1. Riesgo embólico y hemorrágico para el total de la muestra según la presencia o no de FA.

La distribución por frecuencias de cada una de las puntuaciones queda representada en la tabla 4.9.2.

Puntuación	CHADS2 (%)	CHA2DS2VSc (%)	HAS-BLED (%)
0	0	0	19.3
1	20.8	8.8	49.5
2	27	13.8	20.6
3	29.3	16	8.5
4	16.8	17.3	2
5	3.8	20.5	
6	2.5	15.3	
7		6.3	
8		1.5	
9		0.8	

Tabla 4.9.2. Distribución por frecuencias expresadas en porcentajes para cada una de las puntuaciones de las escalas de riesgo embólico y hemorrágico en fibrilación auricular.

4.10. Variables pronósticas.

El periodo de seguimiento de nuestro estudio se inicia el 1 de Enero de 1997, concluyendo el 1 de Febrero de 2014. Con un seguimiento promedio de 85.52 meses (IC 95%: 79.66- 91.37), 78.90 meses para los pacientes sin FA y 90.02 para los pacientes con FA ($p= 0.067$). El 76.9% de los pacientes con FA habían fallecido al finalizar el seguimiento, frente al 80.9% de los pacientes sin FA ($p=0.386$). La gráfica 4.10.1 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia de los pacientes del estudio según la presencia de FA.

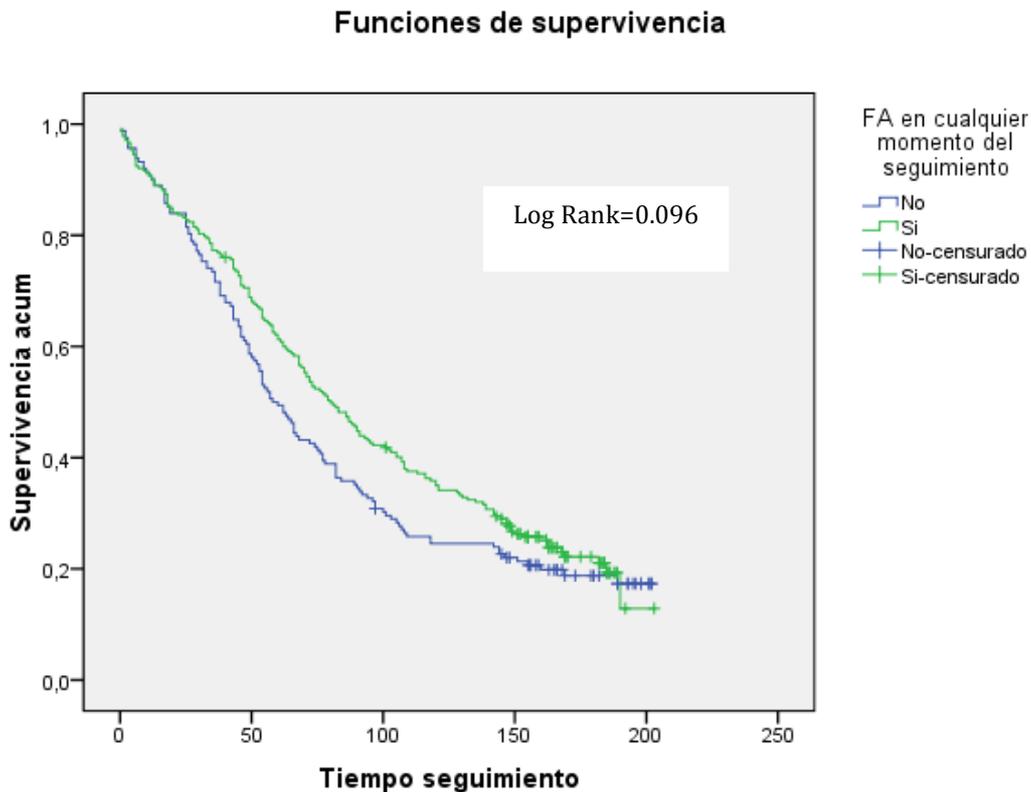


Figura 4.10.1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la presencia o no de fibrilación auricular.
Log Rank test=0.096

Respecto a la causa del fallecimiento, esta no pudo determinarse en el 45.9% de los casos al no contar con información fidedigna del motivo del éxitus. En aquellos casos conocidos, el 31.2% fue por IC, el 10% por causa cardiovascular diferente a la IC, un 3.2% por infección, 2.9% causa digestiva, 2.2% causa neoplásica, 1.8% por cardiopatía isquémica y 1.4% por EPOC. No hubo diferencias entre los pacientes con y sin FA.

4.11. Análisis univariante.

A continuación se detallan las variables que resultaron asociadas a la ocurrencia de muerte en el análisis univariante de forma separada en función de la presencia o no de FA. La asociación estadística se expresa mediante la OR y su intervalo de confianza del 95%.

4.11.1. Insuficiencia Cardíaca en pacientes sin fibrilación auricular.

	OR (IC 95%)	p
Edad (años)	1,04 (1,02-1,06)	<0,001
Estancia media (días)	1,07 (1,04-1,10)	<0,001
NYHA III-IV previa al ingreso	1,49 (1,08-2,06)	0,03
Diabetes mellitus	1,62 (1,14-2,29)	0,006
Cardiopatía isquémica	1,46 (0,96-2,21)	0,07
Insuficiencia renal previa al ingreso	2,28 (1,60-3,26)	<0,001
Anemia	1,91 (1,28-2,83)	0,001
Urea >50mgr/dl	2,18 (1,51-3,16)	<0,001
Creatinina >0,95mgr/dl	1,57 (1,04 - 2,32)	0,03
Aclaramiento creatinina <60ml/min	2,06 (1,29 - 3,29)	0,002
Aclaramiento creatinina <30ml/min	5,71 (3,04 - 10,72)	<0,001
Fibrilación auricular respuesta rápida	0,45 (0,27 - 0,74)	0,02
Diámetro Aurícula Izquierda (mm)	1,02 (1,01 - 1,04)	0,04
Tratamiento antiagregante Clopidogrel	2,04 (1,05 - 4,01)	0,03
beta-bloqueantes	0,44 (0,29 - 0,65)	<0,001
NTG parches	1,83 (1,29 - 2,60)	<0,001
Reingreso hospitalario primeros 90 días	1,86 (1,13 - 3,07)	0,01
Reingreso hospitalario primer año	2,45 (1,69 - 3,53)	<0,001

Tabla 4.10.1. ICC sin FA. Variables relacionadas con la mortalidad en el análisis univariante.

4.11.2. Insuficiencia Cardíaca en pacientes con fibrilación auricular.

	OR (IC 95%)	p
Edad (años)	1,05 (1,03-1,07)	<0,001
Estancia media (días)	1,02 (1,003-1,037)	0,018
Diabetes mellitus	2,44 (1,66-3,59)	<0,001
Cardiopatía isquémica previa al ingreso	1,89 (1,27-2,81)	0,01
Insuficiencia renal previa al ingreso	2,10 (1,43-3,07)	<0,001
Insuficiencia Renal Crónica severa previo al ingreso	7,68(3,26-18,05)	<0,001
Anemia	1,75 (1,14-2,56)	0,009
Urea >50mgr/dl	1,52 (1,03-2,25)	0,03
Creatinina >0,95mgr/dl	1,81 (1,15 - 2,84)	0,01
Aclaramiento creatinina <30ml/min	4,14 (2,21 - 7,76)	<0,001
Isquemia ECG	1,57 (1,02 - 2,41)	0,03
Diuréticos ahorradores K	0,66 (0,45 - 0,96)	0,03
beta-bloqueantes	0,54 (0,37 - 0,8)	0,001
NTG parches	1,83 (1,24 - 2,71)	0,002
Reingreso hospitalario primeros 30 días	1,85 (1,15 - 2,97)	0,01
Reingreso hospitalario primer año	2,25 (1,49 - 3,42)	0,001

Tabla 4.11.2. ICC con FA. Variables relacionadas con la mortalidad en el análisis univariante.

4.12. Análisis multivariante.

Con los datos obtenidos se llevó a cabo un análisis multivariante mediante regresión múltiple de Cox (para el tiempo hasta la aparición del evento muerte por cualquier causa o censura), con el fin de investigar el efecto de los diferentes factores pronósticos en la mortalidad de los pacientes con IC.

4.12.1. Análisis multivariante para el total de la muestra.

En la tabla 4.12.1. se detallan las variables relacionadas con el pronóstico vital de los pacientes incluidos en nuestro estudio, de forma independiente al tipo de insuficiencia cardíaca.

	HR (IC 95%)	p
Edad	1,028(1,016 - 1,039)	<0.001
Género	1.094(0,856- 1,399)	0,471
Diabetes Mellitus	1.505(1,187- 1,909)	0,001
Cardiopatía isquémica	1.147(0,872- 1,509)	0,326
Fibrilación auricular	1.074(0,796- 1,450)	0,639
FEVI Preservada	0.591(0,464- 0,752)	<0.001
Tratamiento con Beta-bloqueantes	0.708(0,558- 0.898)	0,004
ACO total	0.836(0,618- 1,131)	0,246
CHA2DS2VASc	0.999(0,960- 1,040)	0,958
Hasbleed	1.211(1,065- 1,376)	0,004

Tabla 4.12.1. Variables relacionadas con el pronóstico en los pacientes incluidos en el estudio.

4.12.2. Análisis multivariante en pacientes con Insuficiencia Cardíaca sin Fibrilación auricular.

Los predictores de mortalidad en el grupo de pacientes con ICC sin FA fueron la edad y la diabetes mellitus, mientras que la cardiopatía isquémica no tiene impacto pronóstico. La fracción de eyección preservada, así como el uso beta-bloqueantes, se relacionaron con una menor mortalidad.

	HR (IC 95%)	p
Edad	1,017(1,001-1,032)	0,035
Género	1,150(0,800-1,653)	0,450
Diabetes mellitus	1,628(1,133- 2,340)	0,008
Cardiopatía isquémica	1,058(0,726- 1,540)	0,770
Fracción de eyección preservada	0,642(0,446- 0,925)	0,017
Tratamiento con beta-bloqueantes	0,695(0,484- 0,998)	0,049

Tabla 4.12.2.1. ICC sin FA: Variables relacionadas con la mortalidad.

4.12.3. Análisis multivariante en pacientes con Insuficiencia Cardíaca en Fibrilación auricular.

Al igual que en los pacientes con ICC sin FA, los pacientes con ICC con FA presentan una mayor mortalidad si son de mayor edad, diabéticos o con antecedentes de cardiopatía isquémica. La fracción de eyección preservada se relaciona con una menor mortalidad.

	HR (IC 95%)	p
Edad	1,048(1,033- 1,064)	<0.001
Género	1,255(0,914- 1,722)	0,160
Diabetes mellitus	1,456(1,075- 1,971)	0,015
Cardiopatía isquémica	1,125(0,765- 1,655)	0,549
Fracción de eyección preservada	0,611(0,445 - 0,838)	0,002
Tratamiento con beta-bloqueantes	0,785(0,571- 1,079)	0,136

Tabla 4.12.3.1 ICC con FA: Variables relacionadas con la mortalidad.

4.13.- Incidencia de Fibrilación auricular en pacientes con un primer ingreso por Insuficiencia cardíaca.

En el momento del primer ingreso por IC, 174 pacientes (43.5%) presentaban FA. Durante el seguimiento, de los 226 pacientes en ritmo sinusal, 64 desarrollan FA, resultando en una incidencia del 28.3% (Gráfico 4.13.1).

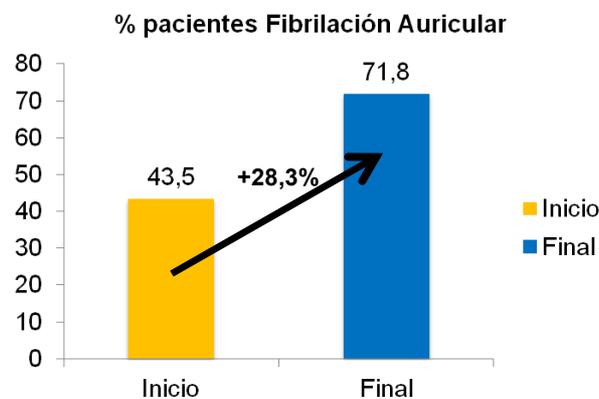


Gráfico 4.13.1. Incidencia de FA en pacientes con un primer ingreso por IC.

El tiempo medio en meses hasta desarrollar la arritmia fue de 44.5 meses (IC 95%: 33.7--55.3). No hubo diferencias significativas en la edad al inicio del seguimiento entre los pacientes que desarrollaron FA y los que no (66.9 vs 68.4, $p=0.4$). Tampoco diferencias en el género de los pacientes, prevalencia de hipertensión arterial, valvulopatía, cardiopatía isquémica previa, diabetes o dislipemia. El porcentaje de pacientes que presentan FEVI preservada era similar en ambos grupos. Los niveles de aclaramiento de creatinina fueron superiores en los pacientes que desarrollaban FA (65.0 vs 55.7, $p=0.01$). El diámetro de la aurícula izquierda no mostró diferencias entre grupos (42.3 mm en pacientes que desarrollan FA vs 41.2, $p=0.34$).

Finalmente, finalizado el periodo de seguimiento no existía diferencias en el porcentaje de fallecidos entre grupos, 73.4% en pacientes que desarrollan FA vs 80.9% en aquellos que permanecían en ritmo sinusal, $p=0.27$ (Figura 4.12.2).

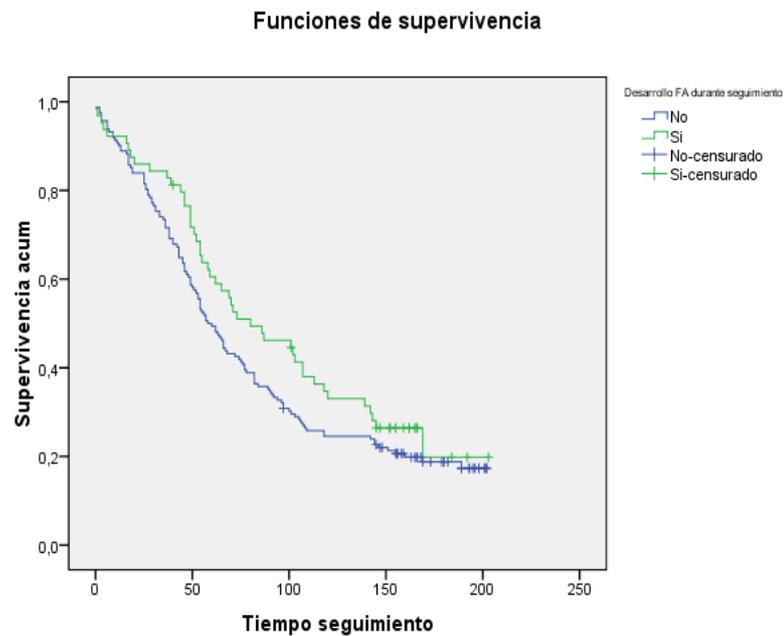


Figura 4.13.2. Análisis de la supervivencia en función del desarrollo o no de fibrilación auricular durante el seguimiento.

4.14. Incidencia de eventos cardiovasculares, en forma de Ictus cardioembólico durante el seguimiento.

El 74.8%, 178 de los pacientes en FA, reciben tratamiento anticoagulante, de los cuales, 6 pacientes desarrollaron complicaciones embólicas, fundamentalmente en forma de Ictus, asumido como cardioembólico por el clínico responsable. Al analizar el INR que presentaban estos pacientes, 4 de ellos presentaban niveles infraterapéuticos, y 2 de ellos, con niveles mayores a 3, con lo cual ninguno de los pacientes que presento complicaciones estaba correctamente anticoagulado. El INR promedio en este grupo de 6 pacientes que desarrolla complicaciones embolígenas fue de 1.635.

4.15.- Complicaciones asociadas al tratamiento anticoagulante en pacientes con Insuficiencia cardíaca y Fibrilación auricular: Eventos hemorrágicos.

50 de los 178 pacientes anticoagulados presentaron complicaciones secundarias a la ACO, resultando en una incidencia del 28.08%. La incidencia de complicaciones mayores fue del 14% del total.

El tipo de complicación mayor fue: 6 ictus hemorrágicos, 10 hemorragia digestiva alta (HDA) y 5 hemorragia digestiva baja (HDB). 4 pacientes tuvieron una complicación mayor y menor (la mayor fue HDA o HDB). El tipo de complicación menor fue: 4 hematomas, 8 epístaxis y 13 hematurias. Comparando según la presencia o no de complicaciones, no hubo diferencias en la edad (67.4 vs 66.7, $p>0.05$), puntuación en la escalas CHA2DS2-VASc (3.9 vs 3.8, $p>0.05$) y HAS-BLED (1.1 vs 1.0), uso antiagregación (36% vs 47.7%, $p>0.05$). Sí hubo diferencias en el género, siendo las complicaciones más frecuentes en varones (64% vs 43%, $p=0.01$) (Tabla 4.15.1).

	Con complicaciones	Sin complicaciones	p
Edad (años)	67,4	66,7	>0,05
CHA2DS2-VASc	3,9	3,8	>0,05
HAS-BLED	1,1	1	>0,05
Antiagregantes (%)	36	47,7	>0,05
Género (hombres)	64%	33%	0,01

Tabla 4.15.1. Diferencias entre los pacientes que desarrollan complicaciones con el tratamiento anticoagulante y los que no.

El INR de los pacientes en el momento del desarrollo de complicaciones mayores fue de 3.37 (IC 95%: 1.93--4.81). 6 pacientes fallecen a causa de una complicación, un 3.3% del total de los pacientes con ACO. 4 casos por hemorragia cerebral, uno por HDB y otro por HDA.

Durante el seguimiento 3 pacientes cambiaron su tratamiento ACO con antivitaminas K a dabigatrán debido al desarrollo de complicaciones o mal control de INR.

El análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan Meier no mostró diferencias significativas en pacientes que desarrollan complicaciones frente a los que no, Log Rank=0.289.

4.16. Pacientes con insuficiencia cardíaca en fibrilación auricular que no reciben anticoagulación: ¿quién, por qué, con qué consecuencias?

De los 238 pacientes con FA incluidos en el estudio, 60 pacientes, no recibieron tratamiento ACO (25.2%). La edad media fue mayor en este grupo (69.9 vs 66.9, $p=0.008$), al igual que la puntuación en las escala HAS-BLED (1.45 vs 1.1, $p=0.007$). En pacientes sin ACO era mayor la proporción de varones (63.3% vs 48.9, $p=0.07$), rozando la significación estadística, al igual que en la escala CHA2DS2-VASc (4.3 vs 3.8, $p=0.07$). No hubo diferencias en el porcentaje de diabetes (35% vs 40%, $p=0.54$), hipertensión arterial (46.7% vs 53.9%, $p=0.37$), dislipemia (11.7% vs 8.4%, $p=0.62$), cardiopatía isquémica (18.3% vs 17.4%, $p=0.84$), enfermedad cerebrovascular previa (11.7% vs 8.4%, $p=0.47$) o deterioro cognitivo (sólo tres casos en pacientes ACO) (Tabla 4.16.1).

	ACO	No ACO	p
Edad	66.9	69.9	0.008
Género (Hombre)	48.9%	63.3%	0.07
Comorbilidad			
- HTA	46.7%	53.9%	0.37
-Diabetes mellitus	35%	40%	0.54
- Dislipemia	8.4%	11.7%	0.62
- C. Isquémica	17.4%	18.3%	0.84
- ACV	8.4%	11.7%	0.47
-Deterioro cognitivo	3		
CHA2DS2 VASc	3.8	4.3	0.07
HAS-BLED	1.1	1.45	0.007

Tabla 4.16.1. Características demográficas y comorbilidad en ambos grupos de pacientes.

Las causas descritas en la historia clínica para no iniciar tratamiento con ACO fueron: hemorragia previa que desaconsejaba el tratamiento en 2 casos (3.3%), decisión del paciente en 5 ocasiones (8.3%), amplia comorbilidad en 19 casos (31.7%). En un 56.7% de los pacientes no se pudo identificar la causa para no recibir tratamiento con ACO (Figura 4.16.2).

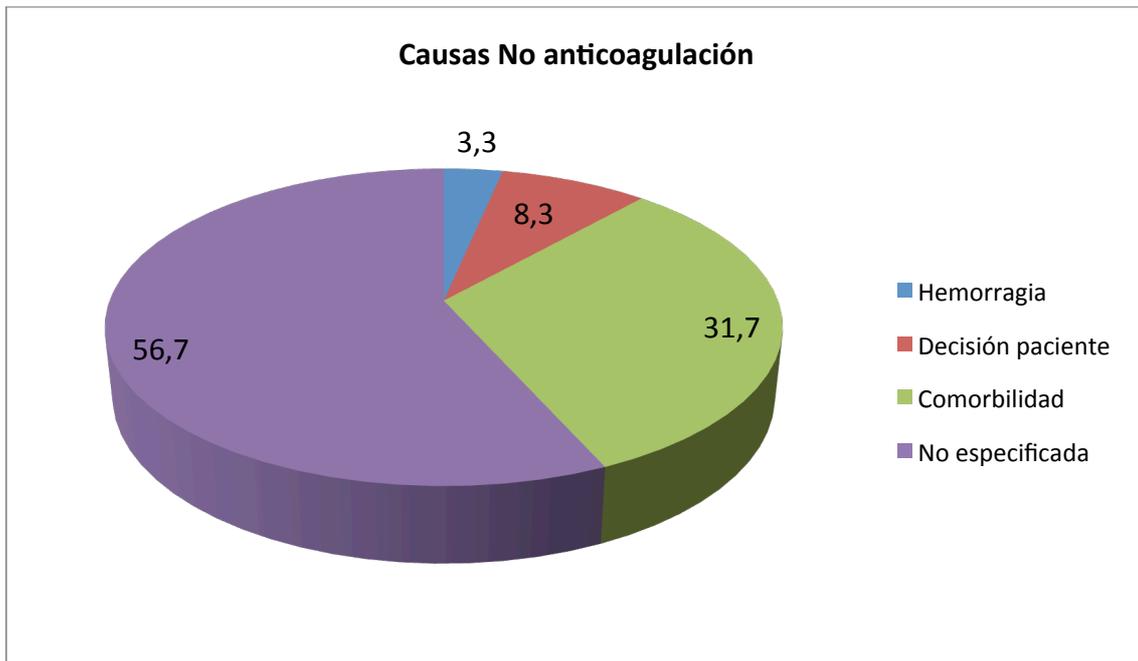


Figura 4.16.2. Datos de la causas para el NO inicio del tratamiento anticoagulante.

El porcentaje de pacientes fallecidos en el grupo IC+FA+ACO fue del 74.7% y en pacientes sin ACO del 83.3%. Éstas diferencias resultaron significativas en el análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan Meier (Log Rank=0.01) (Figura 4.16.3).

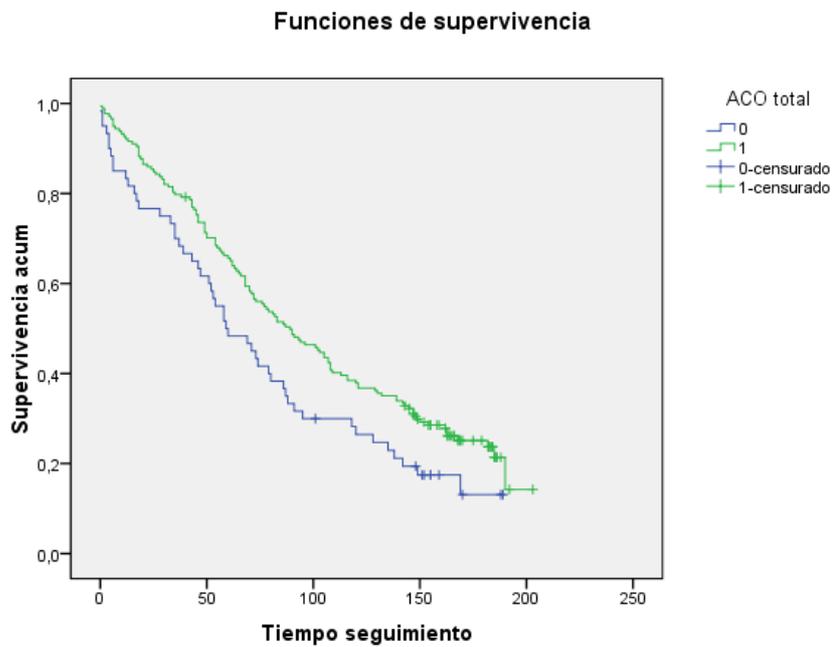


Figura 4.16.3. Análisis de la supervivencia en función de la presencia de tratamiento anticoagulante en el seno de Fibrilación auricular.

5. DISCUSIÓN

5.1. Limitaciones del estudio.

5.1.1. Error aleatorio.

El error aleatorio, siempre presente, ha podido afectar a la precisión de nuestras estimaciones. Este tipo de error se produce cuando el estudio se realiza sobre una muestra probabilística de la población. De esta forma, los resultados obtenidos a partir de dicha muestra podrían sobre o infraestimar las relaciones de tipo causal.

Los instrumentos que aporta la estadística para controlar la presencia del error aleatorio fueron utilizados en nuestro estudio:

- Cálculo del tamaño de muestra: en base a la experiencia, datos y publicaciones previas en cuanto a la probabilidad de muerte en pacientes con IC en ritmo sinusal y con IC en FA.
- Contrastes de hipótesis: cuantificando la compatibilidad entre nuestra hipótesis inicial y los resultados obtenidos en nuestro estudio.
- Cálculo de los intervalos de confianza para las estimaciones obtenidas.

5.1.2. Error sistemático. Control de sesgos.

El error sistemático desplaza artificialmente las diferencias observadas en el estudio de las verdaderas, se muestree o no. Ese desplazamiento se produce siempre en alguna dirección, en algunas ocasiones en el sentido de aumentarlas; cuando esto ocurre el estudio exagera las verdaderas diferencias e incluso detecta algunas que en realidad no existen. Otras veces, tiende a minimizarlas, y entonces el estudio detecta diferencias menores a las reales o no encuentra las que realmente existen. En cualquier caso, la presencia de errores sistemáticos afecta a la validez interna del diseño, es decir, la credibilidad de las conclusiones respecto a los individuos analizados.

En general se acepta que los sesgos pueden agruparse en tres categorías, sesgos de selección, clasificación o información y confusión.

5.1.2.1. Sesgo de selección.

Este sesgo aparece cuando las personas incluidas en un estudio difieren en alguna característica relevante de la población a la que se pretende aplicar las conclusiones. En nuestro estudio, los casos de insuficiencia cardíaca fueron recogidos a través del CMBD. El posible error en la selección de los pacientes, es decir, constar como caso de insuficiencia cardíaca sin realmente serlo, se eliminó de nuestro estudio al revisar las historias clínicas y los juicios diagnósticos al alta hospitalaria, emitidos por personas expertas y entrenadas en el diagnóstico y manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca (médicos especialistas en Medicina Interna y Cardiología) con un alto seguimiento de las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de las guías vigentes.

En nuestro estudio no hemos podido incluir los valores de péptidos natriuréticos, utilizados para el diagnóstico de IC, si bien no es una condición imprescindible para el mismo. La inclusión de los pacientes desde el año 1997 a 2001 limitó la capacidad de contar con este valor analítico, el cual ha día de hoy si esta disponible en la cartera de servicios del centro.

La exclusión de nuestro estudio de los pacientes sin residencia habitual en la zona de influencia de nuestro centro hospitalario con el objetivo de minimizar el número de pérdidas en el seguimiento pudo conllevar un sesgo de selección; de esta forma, eliminada en gran parte la población extranjera pudo seleccionarse un tipo de pacientes con factores de riesgo y comorbilidades distintos a los reales. No obstante, tal y como se ha expuesto previamente, las características basales y comorbilidades de los pacientes incluidos en nuestro estudio no difieren de las publicadas en otras series analizadas en otros países.

La mayor proporción de pacientes con primer ingreso por IC y con FA coincidente con dicho primer ingreso, así como el elevado porcentaje de pacientes que al final del seguimiento se encuentran en FA, descrito en nuestra cohorte, es concordante con los datos publicados en la literatura.

5.1.2.2. Sesgo de clasificación.

Este sesgo, también conocido como sesgo de información, es producto de cualquier ejercicio de medición.

En nuestro estudio este sesgo pudo estar presente en los hallazgos del ECG, dato a partir del cual se clasificó a los pacientes en IC con o sin FA. No obstante, en nuestro centro el ECG es siempre realizado por personal de enfermería entrenado para ello, y su lectura también fue realizada por cardiólogos y médicos internistas expertos y entrenados en esta técnica.

La determinación de la situación vital de los pacientes de nuestro estudio mediante la información de historias clínicas, consulta telefónica y acceso al Índice Nacional de Defunciones permitió conocer con exactitud qué pacientes habían fallecido, con un porcentaje ínfimo de pérdidas. De este modo, solo en un 4% de los pacientes de nuestra cohorte no se conoció la situación final, frente a la mayoría de los estudios pronósticos a largo plazo en la IC, donde el porcentaje de pérdidas es cercano al 10%^{167,211}.

Respecto a la causa de muerte, ésta solo fue recogida en los pacientes fallecidos en nuestro centro a partir de los informes de defunción, no analizándose la causa de muerte referida por los familiares de los fallecidos en la consulta telefónica.

5.1.2.3. Sesgo de confusión.

Este sesgo se trata de una distorsión en las estimaciones del estudio, producida por la distribución desigual, en los grupos de comparación, de otra variable (tercera variable o variable confundente). Si esa variable es a su vez predictora del efecto, entonces, su distribución no balanceada o desigual contamina la verdadera relación entre la exposición y el efecto que se están evaluando. La distorsión que introduce un factor de confusión puede ir en el sentido de exagerar diferencias, existan o no en la realidad. Pero también puede actuar en el sentido contrario, y disminuirlas o diluirlas.

El análisis de supervivencia mediante el modelo de Cox permitió investigar el efecto simultáneo de las diferentes variables pronósticas en los sujetos de nuestro estudio, controlando el sesgo de confusión. Sin embargo, podrían existir otras variables confundentes no contempladas en nuestro estudio.

5.2. Impacto pronóstico de la Fibrilación Auricular en pacientes con Insuficiencia Cardíaca.

En nuestro estudio, tras un periodo de seguimiento máximo de 17 años la presencia de FA no se asoció a un peor pronóstico de los pacientes en IC, con una mortalidad del 80.9% en el grupo en ritmo sinusal y del 76.9% en el grupo de pacientes con FA, $p=0,386$.

Referido al total de la muestra, en el análisis multivariante ajustado por edad y género las variables relacionadas con la supervivencia fueron la edad, la diabetes mellitus, fracción de eyección y el tratamiento con b-bloqueantes. En el análisis por grupos, las variables relacionadas con el pronóstico vital en el grupo FA fueron la edad y presencia de diabetes mellitus. En los pacientes en ritmo sinusal la mortalidad fue mayor en aquellos de mayor edad, diabéticos, con disfunción sistólica y sin tratamiento con b-bloqueantes. Por tanto, ni en el conjunto de la muestra global ni en el análisis por subgrupos la FA tuvo impacto pronóstico.

El hallazgo de la ausencia de impacto pronóstico de la FA en el seno de IC se ha descrito en otras cohortes, como la del registro RICA, el estudio de Juanatey et al y Tveit et al, como queda reflejado en la tabla 5.2.2. En contraposición, numerosas cohortes sí atribuyen un peor pronóstico a los pacientes que presentan la arritmia (Meta-análisis de Mamas et al, Oludamilola et al, Tribouilloy et al, Jakob Raunso et al en el estudio ECHOS, Prakash et al)^{241,250-254}. Dichas cohortes se caracterizan en su mayoría por ser fruto de subanálisis de ensayos clínicos o grandes estudios poblacionales no diseñados de forma específica para analizar el impacto pronóstico de la fibrilación auricular en el seno de insuficiencia cardíaca, por lo que sus resultados no son comparables con los de nuestro estudio. Sólo la cohorte de Ahmed et al⁶⁴, tiene una metodología similar, por lo que incluimos sus resultados en nuestras tablas comparativas.

Estudio	Tiempo seguimiento (meses)	Mortalidad (%)		P
		RS	FA	
Tveit ²⁴³	28	52	44	0.311
*González Juanatey ⁶⁰	36	75	83	0.276
RICA ²⁵⁵	12	19.1	22.8	0.094
Ahmed ⁶⁵	48	62	71	0.009
Núñez	85.5	80.9	76.9	0,386

Tabla 5.2.2. Tiempo de seguimiento y mortalidad en las diferentes cohortes comparativas. *En el estudio de González Juanatey se han utilizado los datos de supervivencia publicados a los 3 años de seguimiento.

En el estudio de Tveit et al²⁴³, después de ajustar por edad, género, clase funcional NYHA, cardiopatía isquémica, niveles de Hb y creatinina sérica, así como uso de diuréticos, la FA no se asoció a una mayor mortalidad.

En la cohorte de González Juanatey et al⁶⁰, para el total de la muestra, no se encontraron diferencias significativas con respecto a la supervivencia (Log rank= 0.276), sin embargo al clasificar a los pacientes en función de la fracción de eyección, si que observaron que aquellos pacientes con FA e ICFER tenían una menor supervivencia que aquellos con ICFER que se encontraban en ritmo sinusal (supervivencia media 4.47 y 5.31 años respectivamente, Log Rank= 0.014). En el grupo de pacientes con ICFEP no se encontraron tales diferencias.

En el registro RICA²⁵⁵, tras un año de seguimiento, la mortalidad en los pacientes con FA fue discretamente superior a la de los pacientes en ritmo sinusal, pero sin que estas diferencias tuvieran significación estadística (22.8% vs 19.1%, p= 0.094).

En el estudio de Ahmed et al⁶⁵, la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que se encontraban en FA (71%), en comparación con aquellos que permanecieron durante el estudio en ritmo sinusal (62%). En el análisis multivariante, la presencia de FA, tras ajustar por los diferentes factores de confusión, se asoció a un peor pronóstico (HR 1.52, IC 95%: 1.11- 2.07).

Con respecto a las características demográficas, en nuestro estudio partimos de una población relativamente joven (edad promedio de de 67.67 años), con una elevada

prevalencia de FA, ya desde el inicio del seguimiento. La prevalencia de las distintas comorbilidades asociadas a la FA fue similar a la descrita en la literatura, encontrando diferencias significativas en la prevalencia de hipertensión arterial así como de cardiopatía isquémica en el grupo de pacientes en ritmo sinusal, siendo el resto de las variables comparadas similares para ambos grupos de pacientes (Tabla 5.2.3).

Estudio	Tveit ²⁴³ .		González Juanatey ⁶⁰		RICA ²⁵⁵		Ahmed et al ⁶⁵		Núñez et al	
	RS	FA	RS	FA	RS	FA	RS	FA	RS	FA
N	2657	1391	1096	540	851	622	711	233	162	238
Edad (años)	68	74	69.9	69.9	82.47	82.16	78.4	79.7	68.48	67.67
Mujer (%)	32	25	38.8	42,8	59.5	55.6	57	63	45.7	47.5
HTA (%)	7.7	10.8	55	52.4	86.8	87	19	13	63.6	52.1
C. isquémica (%)	61.6	44	59.3	32.6	20	25.9	26	25	31.5	17.6
Valvulopatía (%)	4.6	8.8	12.7	31.8	ND	ND	ND	ND	36.4	43.7
DM (%)	ND	ND	ND	ND	40.8	42.4	28	18	42.6	39.1
Dislipemia (%)	ND	ND	ND	ND	42.7	46.9	ND	ND	22.2	14.7
EPOC (%)	ND	ND	ND	ND	26.8	25.4	31	34	11.1	12.6
ICTUS-AIT (%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7.4	9.2
Insuf. renal (%)	ND	ND	ND	ND	33.3	32.5	ND	ND	48.8	44.5

Tabla 5.2.3. Características demográficas de los pacientes incluidos en los diferentes estudios.

El estudio realizado por Tveit et al²⁴³, en población Noruega, parte de una cohorte de pacientes de edad discretamente superior a la nuestra, 74 años de media, y en la que llama la atención distintos aspectos. Por una parte la baja prevalencia de HTA, que no supera el 10%, hallazgo claramente distintivo a lo descrito previamente en la literatura, y por otra parte la elevada prevalencia de cardiopatía isquémica, incluso en los pacientes con FA, en los que la tasa de esta patología duplica a la de nuestra cohorte, más aún teniendo en cuenta que la inclusión de pacientes en el estudio no sólo provenía de Medicina Interna, sino también de Cardiología.

La cohorte de González Juanatey⁶⁰, es probablemente la más parecida a la nuestra, con respecto a la edad de los pacientes, edad media de 69 años, así como en la proporción de mujeres e HTA, aunque en esta cohorte la prevalencia de Cardiopatía isquémica es muy

superior a la registrada en nuestro estudio, especialmente en el grupo de pacientes que se encuentra en ritmo sinusal, lo cual se podría explicar por el hecho de que los pacientes incluidos en el estudio pertenecían únicamente al servicio de Cardiología.

En el Registro RICA²⁵⁵, recientemente publicado, se analizaron las características de una cohorte de pacientes > 75 años, con IC (la mayoría de ellos con ICFEP), en función de la presencia de FA. No se encontraron diferencias con respecto a las tasas de HTA, diabetes mellitus, insuficiencia renal, etc, entre ambos grupos. Se trata de una población de edad más avanzada (edad media de 82 años), y con una mayor prevalencia de HTA, que supera el 80%, así como de dislipemia. La prevalencia de diabetes mellitus fue muy elevada, en torno al 40%, cifras muy similares a las registradas en nuestra cohorte; la prevalencia de cardiopatía isquémica y EPOC también son superponibles a las obtenidas en nuestro estudio.

La prevalencia de insuficiencia renal (variable con importante peso pronóstico en Insuficiencia Cardíaca y poco representada en otros estudios pronósticos) también fue muy elevada, lo cual es lógico teniendo en cuenta la elevada edad de los sujetos; sin embargo estas cifras son inferiores a las de nuestro estudio, en el que casi el 50% de los sujetos presentaban insuficiencia renal, a pesar de tratarse de una población más joven (no se describe en el artículo publicado por el registro RICA la metodología para definir qué se considera insuficiencia renal).

En el estudio de Ahmed et al⁶⁵ se incluyeron pacientes mayores de 65 años, con un primer ingreso por IC, con el objetivo de analizar la mortalidad así como la tasa de reingresos. Se incluyeron un total de 944 pacientes, de los cuales 233 (24.68%) se encontraban en FA en el momento del ingreso. La edad media fue significativamente mayor en el grupo de pacientes en RS, sin que se encontrasen diferencias con respecto al género. Llama la atención en este estudio la prevalencia de hipertensión arterial, significativamente mayor en el grupo de pacientes en ritmo sinusal; también en este grupo la prevalencia de diabetes mellitus fue superior a la encontrada en el grupo de pacientes en FA. No se encontraron diferencias significativas con respecto a la prevalencia de cardiopatía isquémica ni de EPOC.

Es destacable que ninguno de los estudios analizados aparecen recogidos datos acerca de la prevalencia de enfermedad cerebrovascular, porcentaje de pacientes con ictus previo, o AIT, etc, más aún teniendo en cuenta que se trata de estudios que analizan la mortalidad por FA; como sabemos, la principal causa de muerte en los pacientes con FA

son los eventos embólicos, y entre ellos, los más frecuentes, son los embolismos cerebrales.

5.2.1. ¿Por qué la fibrilación auricular no se relaciona con un peor pronóstico vital en nuestro estudio?

Existen cohortes en la literatura donde la presencia de fibrilación auricular implica una menor supervivencia. En nuestro estudio, en cambio, la presencia de la arritmia no conllevó un peor pronóstico vital. ¿Cómo explicamos estos hallazgos?.

5.2.1.1. Tratamiento médico y uso de anticoagulación oral.

Una primera razón pudo ser el tratamiento recibido por los pacientes. En la tabla 5.2.1.1 mostramos una comparativa de los diferentes estudios en base al tratamiento médico recibido por las diferentes cohortes.

En nuestro estudio el uso de IECAs fue del 86.6%, de ARA II del 19.7%, diuréticos 97.1%, antagonistas del receptor de la aldosterona del 50% y betabloqueantes 47.9%, y antagonistas del calcio 34%. El uso de fármacos antiarrítmicos en nuestro estudio fue muy bajo, 29%, lo que explicaría la aceptación de la arritmia por parte del paciente así como del médico, adoptándose una estrategia de control de la frecuencia cardíaca. El porcentaje de pacientes anticoagulados fue elevado, del 74.8%, recibiendo tratamiento antiagregante un 52.5%.

Estudio	Tveit et al ²⁴³	González Juanatey ⁶⁰	RICA ²⁵⁵	Núñez et al.
IECAS (%)	75.7	56.3	ND	86.6
ARAII (%)	14.2	ND	ND	19.7
IECAS/ARAII	88	ND	75	ND
Betabloqueantes (%)	80.2	19.9	59.2	47.9
Ahorradores K (%)	24.5	17.1	34.3	50
Diuréticos (%)	89.8	81.1	90.6	97.1
AntagonistasCa (%)	ND	15.5	21.5	34
Digoxina (%)	ND	57.3	39	66
Estatinas (%)	ND	ND	37.7	21
NTG parche (%)	ND	36.7	ND	40.3
Amiodarona (%)	ND	ND	ND	29
Antiagregación (%)	ND	36.7	24.6	52.5
Anticoagulación (%)	85.9	52	72.7	74.8

Tabla 5.2.1.1. Tratamiento médico recibido al alta en los diferentes estudios. *En estudio de Núñez el tratamiento es el recibido al alta e implementado en atención en consultas externas (máximo a los seis meses del alta).

En el estudio Noruego²⁴³, la adherencia a las guías fue muy elevada. En esta cohorte el uso de IECAS/ARA II fue del 88%, de betabloqueantes del 80%, de diuréticos, del 89.9%, de antagonistas del receptor de aldosterona del 24.5%, recibiendo tratamiento anticoagulante un 85.9% de los pacientes con FA.

En el estudio de González Juanatey⁶⁰ la adherencia a las guías clínica fue mucho menor que la descrita en otros estudios previos, con un uso de IECAS del 56.3%, betabloqueantes en el 19.9%, diuréticos en el 81%, antagonistas del receptor de la aldosterona del 17.1%. Recibieron tratamiento anticoagulante el 52% de los pacientes de FA (no se especifica en el estudio las causas por las que aproximadamente la mitad de los pacientes con FA no recibían tratamiento anticoagulante, tratándose además de una población de edad no avanzada), y un 36.7% recibió tratamiento antiagregante.

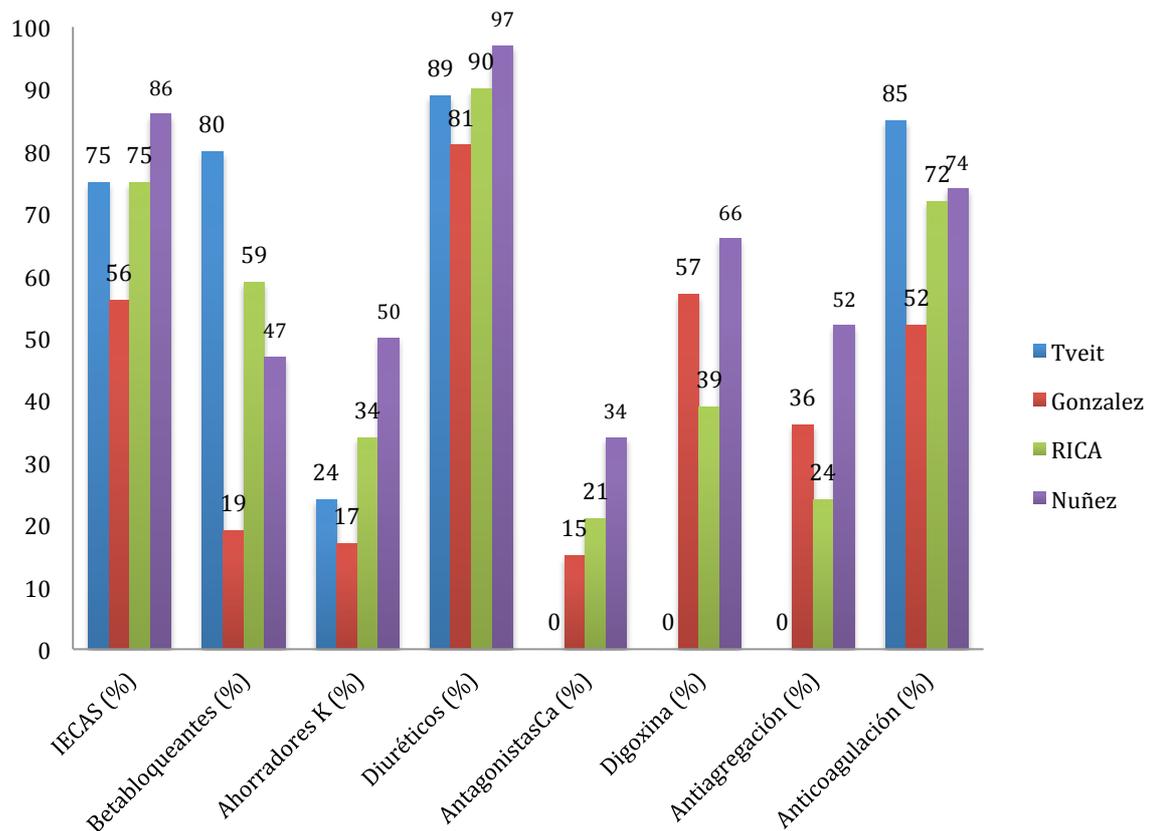


Gráfico 5.2.2.1. Tratamiento médico recibido al alta en los diferentes estudios. *En estudio de Núñez el tratamiento es el recibido al alta e implementado en atención en consultas externas (máximo a los seis meses del alta).

Datos similares a los de nuestro estudio se obtuvieron en el Registro RICA²⁵⁵, en el que el 75% de los pacientes recibían tratamiento con IECAS/ARA II, un 59.2% betabloqueantes, un 90.6% diuréticos, espironolactona el 34.3%, y a pesar de tratarse de

una población de mayor edad, el 72.7% de los pacientes con FA recibieron tratamiento anticoagulante.

En la cohorte de Ahmed et al⁶⁵, no se hace referencia al tratamiento prescrito al alta, ni durante el seguimiento de los pacientes, por esto no aparece descrita en la tabla comparativa. Sólo se hace referencia al uso de IECAS que fue del 38% en ambos grupos, y de digoxina, que fue significativamente mayor en el grupo de pacientes en FA (67%), vs al grupo de pacientes en ritmo sinusal (50%), $p < 0.001$.

Los beneficios antifibrilares y antifibróticos de los IECAS/ARAI han quedado demostrados en diferentes estudios clínicos. Así mismo, el beneficio en reducción de la mortalidad y/o hospitalización por IC, al menos en pacientes con disfunción sistólica, asociado al uso de IECAS/ARAI, betabloqueantes, y antagonistas de la aldosterona también ha sido ampliamente demostrado en la literatura. En la IC-FEP no podemos establecer una comparación con las recomendaciones de las guías clínicas, al apenas existir dichas directrices. En cualquier caso, de nuevo, nuestra serie muestra un elevado uso de los diferentes grupos terapéuticos, lo que pone de relieve la tendencia a tratar de forma muy similar a los pacientes, independientemente del tipo de IC²⁵⁶.

Por otra parte, los pacientes con IC y FA representan una cohorte con muy alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, y en este sentido, los fármacos anticoagulantes orales han cambiado la historia natural de la FA, al reducir los eventos tromboembólicos y la mortalidad. En estudios previos las tasas de anticoagulación oscilaban entre el 39.7%- 58.7% en pacientes de todas las edades, siendo este porcentaje menor en pacientes ancianos (5.7- 11.5%)^{257,258}. En este sentido destacar, que los estudios en los que la FA no tenía impacto pronóstico, el uso de anticoagulación fue muy elevado, superior al 70% de los pacientes, incluso en aquellos estudios, como es el caso del Registro RICA, realizados en población más anciana.

En nuestra cohorte aquellos pacientes en FA que no recibieron ACO tuvieron una mortalidad del 83.3% frente al 74.7% de la registrada en los anticoagulados, $p < 0.001$.

De lo anterior podría deducirse que en el seno de la insuficiencia cardíaca, un tratamiento médico optimizado junto con un elevado porcentaje de uso de anticoagulación oral podría diluir el posible impacto pronóstico de la fibrilación auricular.

5.2.1.2. Perfil de riesgo embólico y hemorrágico.

Otra posible razón para la falta de impacto pronóstico en relación a la presencia de FA puede ser el haber analizado una población con bajo riesgo de desarrollo de complicaciones embólicas o hemorrágicas. Hemos podido calcular para todos los pacientes de nuestra cohorte el riesgo embólico mediante las escalas CHADS2 y CHAD2 DSV2VASC así como el riesgo hemorrágico mediante la escala HAS-BLED. Estas escalas están poco representadas en otros estudios, ya que fueron incorporadas con posterioridad en las guías de práctica clínica^{259, 216}. No obstante, sí podemos comparar nuestros datos con los obtenidos en los ensayos clínicos pivotaes de los anticoagulantes orales directos en comparación con warfarina. Tal y como muestra la tabla 5.2.1.2.1, la puntuación en la escala CHADS2 fue superior en nuestra cohorte en comparación con las cohortes de los ensayos ARISTOTLE, RELY (en ambos estudios se utiliza el score CHADS2), y cercana a la obtenida en el estudio ROCKET AF (apixabán, dabigatrán ,rivaroxabán respectivamente frente a warfarina)^{216, 260-262}.

Respecto al riesgo de complicaciones hemorrágicas, medido por la escala HAS-BLED²¹⁶, la puntuación promedio fue de 1.2 puntos, no aportándose en los otros estudios este dato (tabla 5.2.1.1).

	CHAD2DS2VASCc	HAS-BLED
Núñez et al.	4.1 (IC 95%: 3.9- 4.2)	1.2 (IC 95%: 1.1- 1.3)
ARISTOTELE	2.1	ND
RE-LY	2.1	ND
ROCKET	3.48	ND

Tabla 5.2.1.2.1. Puntuaciones promedios en los score CHAD2DS2VASC y HAS-BLED en los diferentes estudios comparativos. ND: no disponible.

Como podemos observar en la Tabla 5.2.1.2.2 los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban un alto riesgo de sufrir complicaciones embólicas, la mayoría de ellos, 77.5%, con una puntuación de alto riesgo (superior a 2 puntos), un 22.5% con una puntuación de riesgo intermedio (1 punto), y ningún paciente con puntuación de bajo riesgo (0 puntos). Con respecto al score HAS-BLED la mayoría de nuestros pacientes, el 70.1%, presentaban un riesgo intermedio de sufrir complicaciones hemorrágicas, un 19.3% un riesgo bajo, y sólo el 10.6% de los pacientes de nuestra cohorte presentaban un alto riesgo.

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	Mortalidad	AUC
CHAD2DS2-VASc	--	22,5%	77,5%	Alto vs Intermedio 80.5% vs 57.1% Log Rank =0.001	0.646 (IC 95%: 0.57--0.71), p<0.001
HAS-BLED	19,3%	70,1%	10,6%	Bajo vs Intermedio vs Alto 54.5% vs 83.5% vs 90.5%, Log Rank <0.001	0.657 (IC 95%: 0.58--0.72), p<0.001

Tabla 5.2.1.2.2. Análisis del riesgo de presentar complicaciones cardioembólicas, y hemorrágicas de nuestra cohorte de pacientes.

Por tanto, a pesar de contar inicialmente con una cohorte de edad no avanzada (con un 65.8% de los pacientes con edad inferior a 75 años) y baja tasa de eventos cerebrovasculares previos (que disminuye la puntuación de las escalas de riesgo) y a realizar el cálculo de la misma al inicio del estudio (teniendo en cuenta el largo tiempo de seguimiento), podemos decir que el riesgo teórico de padecer complicaciones embólicas es al menos equiparable al de otras cohortes de pacientes con fibrilación auricular.

Demostramos, por tanto, no sólo que nuestra cohorte presenta un considerable riesgo de complicaciones embólicas y hemorrágicas, sino que además el desarrollo de las mismas guarda correlación con los datos de los modelos de riesgo.

5.2.2. ¿Tenían nuestros pacientes poca cardiopatía estructural?

Es bien conocido que la IC a largo plazo produce una serie de cambios tanto a nivel estructural como funcional en el corazón lo que conlleva a un deterioro hemodinámico, alteración de los sistemas neuroendocrinos, autonómico, etc. En este sentido, son numerosos los estudios realizados en pacientes con IC, sin embargo no todos aportan datos ecocardiográficos de los pacientes incluidos, entre otras razones porque no a todos los pacientes del estudio se les realiza ecocardiograma. Uno de los requisitos obligatorios para la inclusión de pacientes en nuestro estudio era la realización de un ecocardiograma doppler transtorácico durante el primer ingreso, de tal modo que disponemos de datos acerca de la FEVI, diámetro de la aurícula izquierda, afectación valvular, etc en el total de la muestra.

En la tabla 5.2.2.2 se recogen los principales hallazgos del ECG y ecocardiograma registrados en la cohorte del estudio RICA y en nuestro estudio. Nos llama la atención que en el estudio de González Juanatey, realizado además en pacientes con ingreso en el servicio de Cardiología, no se proporcionen datos acerca de los hallazgos electrocardiográficos, y ecocardiográficos, teniendo en cuenta además el elevado promedio de seguimiento de la cohorte. En el estudio de Tveit et al, y de Ahmed et al, tampoco se proporcionan estos datos, por lo que no podemos saber si la falta de impacto pronóstico en el caso del primer estudio, y el impacto pronóstico negativo en el estudio de Ahmed están relacionados con la presencia de más o menos cardiopatía estructural.

Estudio	RICA ²⁵⁵		Núñez et al.	
	FA	RS	FA	RS
ECG				
Isquemia (%)	ND	ND	8.8	27.8
Bloqueo rama izquierda (%)	18.9	21.2	12.6	26.5
Hipertrofia ventricular izquierda (%)	27.7	28.8	3.8	13.6
Ecocardiograma				
FEVI > 50% (%)	74.6	66.4	63.9	48.8
Diámetro Aurícula izquierda (mm)	49.1	43.8	45.7	41.2
Disfunción valvular (%)	ND	ND	43.7	36.4
Presión salida Arteria Pulmonar (mmHg)	47.64	43.98	47.69	44.58

Tabla 5.2.2.2. Hallazgos del ECG y del ecocardiograma en pacientes con FA y en ritmo sinusal.

En nuestro estudio, los pacientes con FA tenían menos cardiopatía estructural detectada en el ECG en comparación con los pacientes en ritmo sinusal. En los pacientes con FA la presencia de ICFEP fue superior al grupo de pacientes que se encontraban en ritmo sinusal, donde predominaba la cardiopatía isquémica. Los pacientes en FA también mostraron un mayor diámetro de la aurícula izquierda.

En el Registro RICA²⁵⁵, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (27.7%), así como de bloqueo de rama izquierda (18.9%), en el ECG, fue superior a la encontrada en nuestro estudio. Estos hallazgos sin embargo fueron similares en los 2 grupos de pacientes analizados, no encontrándose diferencias significativas. El porcentaje de pacientes con FEP, al igual que en nuestro estudio, fue significativamente superior en el grupo de pacientes con FA (74.6%), con una cifras promedio de FE del 53%. Con respecto al diámetro de la aurícula izquierda, este fue mayor al encontrado en nuestro estudio, 49.12

mm, y también de forma estadísticamente significativa mayor en comparación al que presentaron los pacientes en ritmo sinusal (43.81 mm).

Podríamos concluir que, en números absolutos, los pacientes de nuestra cohorte que se encontraban en FA tenían menos cardiopatía en el ECG, con mayores diámetros de la aurícula izquierda, y una mayor prevalencia de FEP. Estos datos son concordantes a lo descrito en otros estudios, siendo una constante el mayor diámetro de la aurícula izquierda en los pacientes en FA. En el resto de estudios descritos, como ya hemos comentado, no se recogen estos datos, por lo que es difícil predecir si el impacto de la FA en estas cohortes podría estar en relación con la presencia de cardiopatía estructural. También hemos de tener en consideración que los datos ecocardiográficos corresponden a un primer ingreso por IC, por lo que es esperable que el grado de cardiopatía estructural objetivado sea menor al de los estudios de casos prevalentes, como es el estudio RICA (donde se unen casos incidentes y prevalentes de IC), con un promedio de edad al menos 10 años mayor.

No obstante, en términos relativos referente fundamentalmente al ecocardiograma, los datos sobre cardiopatía estructural pueden ser equiparables a los del registro RICA, con presencia mayoritaria de FEVI preservada, aurícula izquierda dilatada e hipertensión pulmonar.

En base a lo anterior podemos concluir que el tipo de cardiopatía estructural de nuestra cohorte es acorde a lo descrito en la literatura, y el grado de la misma el esperado en este grupo de edad.

5.3. Incidencia de la Fibrilación Auricular en pacientes con un primer ingreso por Insuficiencia cardíaca.

La FA se está convirtiendo en una de las principales comorbilidades de los pacientes con IC. En un alto porcentaje de los casos el diagnóstico de la arritmia es previo o concomitante al de la IC, pero en otros ésta precede a la FA²⁶³. No existían hasta el momento datos sobre la incidencia de la FA desde el diagnóstico inicial de la IC. Según los datos de nuestra cohorte, con inclusión de pacientes sin límite de edad o comorbilidad y un prolongado tiempo de seguimiento, uno de cada cuatro pacientes con IC en ritmo sinusal desarrollará FA a lo largo de su vida. Esto supone un alto riesgo de complicaciones añadidas, en especial la posibilidad de progresión de la propia IC, descompensaciones motivadas por la propia FA o los temidos fenómenos embólicos. Otros estudios han situado la incidencia de FA entre el 15% y el 35% de los pacientes con IC durante el curso de su enfermedad, si bien estos datos provienen de cohortes de ensayos clínicos⁷⁰ o de casos prevalentes⁷¹. Por ello, es necesario en el grupo de pacientes con IC en ritmo sinusal hacer una búsqueda pro-activa de la presencia de la arritmia mediante una adecuada anamnesis, exploración física y ECG periódicos, así como advertir al paciente de la posibilidad de síntomas relacionados (fundamentalmente taquicardia y/o palpitaciones, fatigabilidad, etc..) para que consulte en caso de desarrollarlos, si bien hasta el 50% de los pacientes no desarrollan síntomas que puedan ayudarnos a un diagnóstico precoz²⁶⁴.

Otro dato a tener en consideración ofrecido por nuestro estudio es el tiempo promedio para el desarrollo de FA. En nuestra cohorte el tiempo en meses promedio fue de 44.5 meses, siendo la mitad de los nuevos casos detectado en los primeros tres años de seguimiento. El 64% de los pacientes que debutan con FA lo hacen en los primeros 5 años tras el alta hospitalaria del primer ingreso por IC (Figura 5.3.1). Estos hallazgos son equiparables a los descritos en la literatura, donde el tiempo promedio para la aparición de la arritmia fue de 37 meses⁷⁰. Por tanto, no sólo es necesario estar alerta ante el desarrollo de FA, sino que además es especialmente importante hacerlo desde el diagnóstico inicial de la IC.

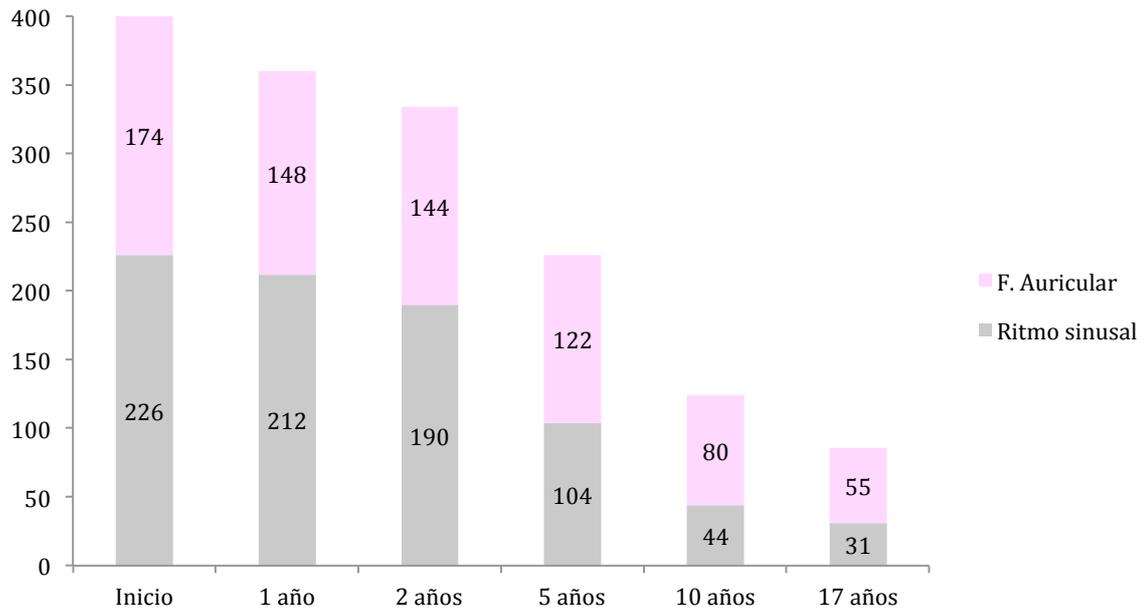


Figura 5.3.1. Progresión del número total de pacientes en fibrilación auricular durante el tiempo de seguimiento frente a los que permanecen en ritmo sinusal. En cada periodo de seguimiento se eliminan los pacientes fallecidos.

No existen a priori en nuestra cohorte características diferenciales que nos ayuden a predecir el desarrollo de la arritmia, más allá de la propia edad, debido probablemente al limitado tamaño de muestra. Otros estudios sí han demostrado un mayor riesgo de padecer FA en pacientes hipertensos, con valvulopatías (en especial sobre la válvula mitral), diabetes mellitus o disfunción tiroidea entre otras²⁶⁵⁻²⁶⁷.

No hemos encontrado una menor supervivencia en aquellos pacientes que desarrollan FA respecto a los que permanecen en ritmo sinusal. La mortalidad en ambos grupos es en cualquier caso muy elevada, pero esperable, dado el prolongado tiempo de seguimiento^{65,243, 245, 28}.

5.4. Incidencia de eventos cardiovasculares (Ictus cardioembólico, Accidente isquémico transitorio).

Como ya hemos citado previamente, de los 178 pacientes de nuestra cohorte que recibieron tratamiento anticoagulante, sólo 6 (3,37%) presentaron complicaciones embólicas, con un INR promedio para estos pacientes de 1.635, por tanto en niveles infraterapéuticos. Estos resultados son similares a los obtenidos en los grandes estudios realizados con los nuevos anticoagulantes orales. En el estudio ARISTOTELE en el que se compara la eficacia y seguridad de Apixabán versus Warfarina, un 2.75% del grupo de pacientes tratados con Warfarina presentaron complicaciones embólicas tipo ICTUS²⁶⁰. En el estudio RE-LY²⁶¹ (Dabigatrán versus Warfarina), un 3.07% de los pacientes tratados con warfarina desarrollaron ICTUS, en el estudio ROCKET AF²⁶² (Rivaroxabán versus warfarina) un 2.4% presentaron un evento embólico (objetivo primario combinado de ICTUS o embolismo sistémico)²⁶³. En ninguno de los anteriores estudios se hace referencia al INR promedio de los pacientes que presentaron la complicación embólica.

5.5. Incidencia de eventos hemorrágicos atribuibles al tratamiento anticoagulante.

Con respecto a la presencia de complicaciones hemorrágicas asociadas al tratamiento anticoagulante, de los 178 pacientes que recibieron tratamiento con warfarina, 50 pacientes presentaron complicaciones secundarias a ACO, resultando en una incidencia del 28.08%. La incidencia de complicaciones mayores fue del 14% del total.

El tipo de complicación mayor fue: 6 ictus hemorrágicos, 10 HDA y 5 HDB. 4 pacientes tuvieron una complicación mayor y menor (la mayor fue HDA o HDB). El tipo de complicación menor fue: 4 hematomas, 8 epístaxis y 13 hematurias.

El INR de los pacientes en el momento del desarrollo de complicaciones mayores fue de 3.37 (IC 95%: 1.93--4.81).

Como consecuencias de dichas complicaciones fallecieron 6 pacientes (3.3% del total de los pacientes con ACO), 4 casos por hemorragia cerebral, uno por HDB y otro por HDA. El análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan Meier no mostró diferencias significativas en pacientes que desarrollan complicaciones frente a los que no, si bien la potencia estadística podría verse influenciada por el limitado número de pacientes que desarrollaron complicaciones.

La incidencia de complicaciones hemorrágicas en números absolutos es mayor en nuestro estudio con respecto a los grandes estudios realizados con los nuevos

anticoagulantes. No obstante, una vez realizado el cálculo del porcentaje de eventos hemorrágicos por mes nos encontramos con unas tasas de complicaciones menores a las descritas en los estudios ROCKET-AF²⁶², RELY²⁶¹ y ARISTOTLE²⁶⁰, tal y como muestran las figuras 5.5.1 y 5.5.2.

Este cálculo se ha realizado para poder comparar nuestra serie con otras cohortes, debido a la diferencia sustancial en el tiempo de seguimiento, mientras que los ensayos pivotaes de los NACOS no superan en ningún caso los 24 meses de seguimiento promedio, nuestro estudio alcanza los 85.52 meses, con un máximo de 204 meses.

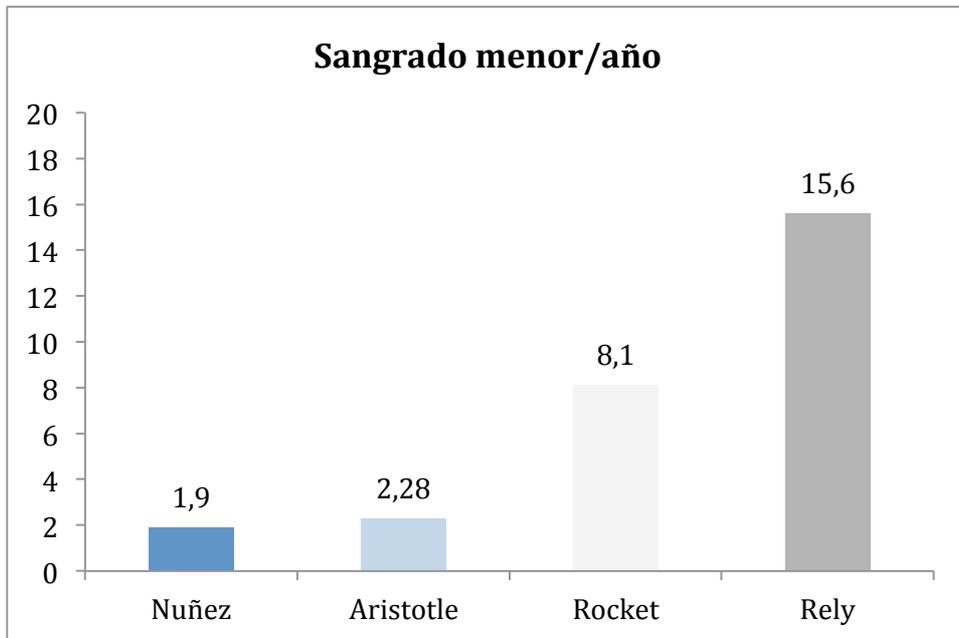


Figura 5.5.1. Porcentaje de sangrado menor por año de seguimiento en cada una de las cohortes.

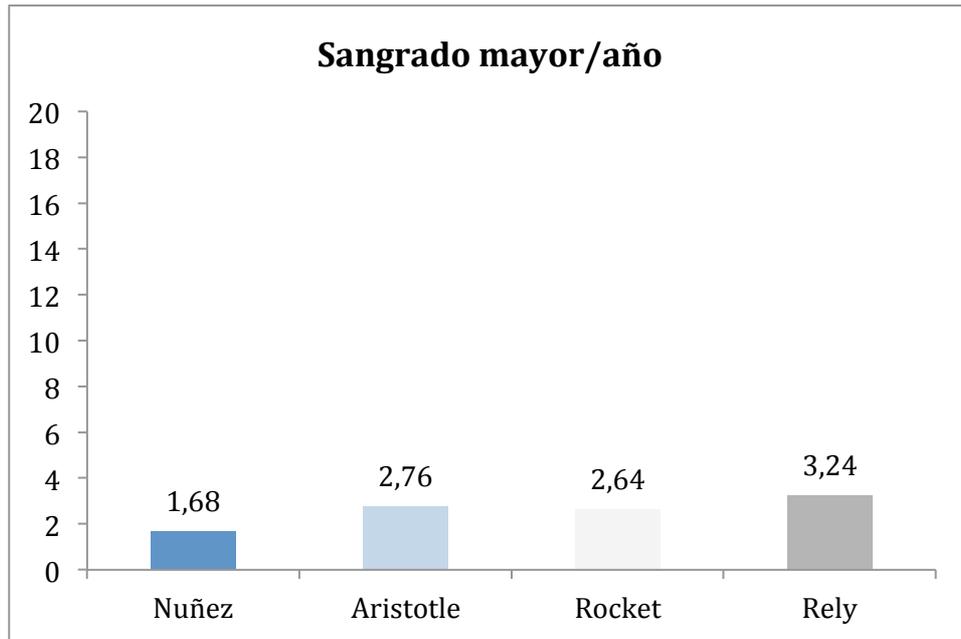


Figura 5.5.2. Porcentaje de sangrado mayor por año de seguimiento en cada una de las cohortes.

Cabe destacar que en ninguno de dichos estudios se hace referencia al nivel de INR, que presentaban los pacientes que presentaron dichas complicaciones, ni tampoco a la tasa de mortalidad asociada a las complicaciones hemorrágicas, al igual que no conocemos la puntuación en la escala HAS-BLED.

En el estudio ROCKET AF²⁶², 1449 pacientes (20.3%) desarrollaron complicaciones hemorrágicas, 386 pacientes (5.4%) en forma de hemorragia mayor, y 1151 pacientes (16.2%) en forma de hemorragia menor no relevante. Dentro de los episodios de hemorragia mayor, 84 pacientes (1.2%), la presentaron en forma de Hemorragia intracraneal. La mortalidad por cualquier causa, en el análisis por intención de tratar fue del 4.9% (632 pacientes).

En el estudio ARISTOTLE²⁶⁰, un 5.10% de los pacientes tratados con warfarina desarrollaron complicaciones hemorrágicas, 1.32% en forma de sangrado intracraneal, 1.32% en forma de sangrado gastrointestinal, y un 3.7% por sangrado en otra localización. La mortalidad por cualquier causa en este grupo de pacientes fue del 7.36%.

En el estudio RE-LY²⁶¹, 397 pacientes (3.36%) desarrollaron complicaciones hemorrágicas mayores, y 1931 pacientes (16.37%) complicaciones hemorrágicas menores. Dentro del grupo de pacientes con hemorragia mayor, 87 (0.74%) lo hicieron en forma de sangrado intracraneal, y 120 (1.02%) en forma de sangrado gastrointestinal. La mortalidad por cualquier causa en los pacientes tratados con warfarina fue del 4.13% (487 pacientes).

7.- CONCLUSIONES.

1. En nuestra cohorte de pacientes con primer ingreso por Insuficiencia Cardíaca, la presencia o el desarrollo de Fibrilación auricular no tuvo impacto pronóstico.
2. Las variables relacionadas con un peor pronóstico vital en los pacientes con Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular de nuestra cohorte fueron la mayor edad, presencia de Diabetes Mellitus y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. En pacientes en ritmo sinusal las variables relacionadas con un peor pronóstico fueron la mayor edad, presencia de Diabetes Mellitus, disfunción sistólica y el no recibir tratamiento con beta-bloqueantes.
3. En nuestra cohorte uno de cada cuatro pacientes desarrolló Fibrilación Auricular.
4. El tiempo promedio para el desarrollo de la arritmia es de 44.5 meses. Por ello consideramos que es especialmente importante la búsqueda proactiva de la presencia de la arritmia desde el diagnóstico inicial de Insuficiencia Cardíaca.
5. En nuestra cohorte el 75% de los pacientes diagnosticados de Fibrilación auricular recibieron tratamiento anticoagulante, siendo la supervivencia en este grupo de pacientes significativamente mayor con respecto al grupo de pacientes no anticoagulados. Esta elevada tasa de anticoagulación, así como el buen grado de adherencia a las recomendaciones de tratamiento especificadas en las guías de práctica clínica, pueden ser los motivos para la ausencia de impacto pronóstico de la Fibrilación Auricular en pacientes con Insuficiencia Cardíaca en nuestra cohorte.
6. La tasa de eventos embólicos entre los pacientes en Fibrilación auricular anticoagulados fue baja y acorde a los datos de otras cohortes. El control de INR fue insuficiente en el momento del desarrollo de la complicación.
7. La incidencia de complicaciones hemorrágicas asociadas al tratamiento anticoagulante en pacientes con Fibrilación Auricular durante todo el periodo de seguimiento fue del 28.08%. La mayoría de las complicaciones fueron menores. Las mayores fueron más frecuentes en varones con control de INR por encima de rango.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed., p. 1514.
2. Hunt SA, for the Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:e1-82.
3. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et AL. 2009 Focused Update: ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Develop in collaboration with the International Society for the Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016.
4. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J.* 1998;19: 990-1003.
5. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation.* 2000;101:2118-21.
6. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al; ACCF/AHA/HRS focused update on the Management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (2):223.
7. Hering HE. Das electrocardiograma del pulses irregularis perpetus. *Deutch Kin Med* 1908; 94:205
8. Lewis T. Auricular fibrillation: 1 common clinical condition. *BMJ* 1909 ; 2 :1528
9. Lewis T, Schleiter HG. A demonstration of circus movement in clinical fibrillation of the auricles. *Heart* 1921; 8: 36.
10. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Develop with the special contribution of the European HeartRhythm Association Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK), Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK), Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindrincks (Germany), Paulus Kirchhof (UK) *European Heart Journal* doi: 10.1093/eurheartj/ehs253 *European Heart Journal Advance Access* published August 24, 2012. Lip GYH, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012; 379: 648-61

11. Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. *Lancet* 2007; 370: 604-18.
Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al. Symptoms and Functional Status of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2012; 125: 2933-43.
12. Fibrilación auricular. De la Fisiopatología al tratamiento. ISBN 978- 84-692-9580-9.
13. Lewis T, Schleiter HG. The relation of regular tachycardias of auricular origin to auricular fibrillation. *Heart* 1912; 3: 173.
14. Larraitz Gaztanaga, Francis E. Marchlinski y Brian P. Betensky. Mecanismos de las arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(2):174-185.
15. Lewis T. The nature of auricular flutter with observations on auricular fibrillation. En Snellen HA. Two pioneers of electrocardiography. Donker Academic Pub. Rotterdam 1983, pag 99.
16. Moe CK, Abidoskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustained arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58:59.
17. Allesie MA, Bouke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III The leading circle concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Cir Res* 1977; 41:9.
18. Swart JF, Pellersl G, Silvers J, et al. A catheter based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 90: 1335.
19. Halssaguerre M, Jals P, Shah DC, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Electrophysiol* 1996; 7: 1132.
20. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile y structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-46.
21. Platonov PG. Interatrial conduction in the mechanism of Atrial fibrillation: form anatomy to cardiac signals and new treatment modalities. *Europace* 2007; 9 Suppl 6: vi10-vi16.
22. Anné W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 655-6.
23. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Lein HU, Lendeckel U. Increased expresion of extracellular signal- regulated kinase and angiotensin converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1669-77.

24. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Watchell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2299-307.
25. Timothy Watson, Eduard shantsila, Gregory YH Lip. Mechanism of thrombogenesis in atrial fibrillation Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009 373 155-166.
26. Boss CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-49.
27. Modificado de Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2263-70.
28. Frustaci A, Chimenti C, Belloci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94: 1600-1606.
29. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 563- 70.
30. Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. 1995. Página 150-151.
31. Elad Anter, Mariell Jessup and David J Callans. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Treatment Considerations for a Dual Epidemic. *Circulation* 2009; 119: 2516-2525.
32. Solti F, Vecsey T, Kékesi V, Juhász-Nagy A. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 920-886.
33. Cha YM, Dzeja PP, Shen WK, Jahangir A, Hart CY, Terzic A, Redfield MM. Failing atrial myocardium: energetic deficits accompany structural remodelling and electrical instability, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1313-H1320.
34. Zupan I, Rakovec P, Budihna N, Breclj A, Kozelj M. Tachycardia induced cardiomyopathy in dogs: relation between chronic supraventricular and chronic ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 1996; 56: 75-81.
35. Zipes DP. Atrial Fibrillation: a tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 562-564.
36. Van Gelder IC, Crijns HJ, Blansma PK, Landsman ML, Posma JL, Van Den Berg MP, Meijler FL, Lie KI. Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 560-566.
37. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104; 1534-9.
38. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratana WP, et al. Trends in incident of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 200,

- and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-25.
39. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370- 5.
 40. Heeringa J, Van der Kuip DAM, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949- 53.
 41. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieve I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31; 2369-429.
 42. Masiáa R, Sala J, Marrugat J, Pena A. Prevalence of atrial fibrillation in the province of Girona, Spain: the REGICOR study. *Investigadores del Estudio REGICOR. Rev Esp Cardiol.* 2001 Oct;54(10):1240.
 43. García-Acuña JM, Gonzalez-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, et al. Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55 (9): 943- 52.
 44. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, González-Esteban J, Aznar J; Investigators of the PREV-ICTUS Study. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study. *Rev Esp Cardiol.* 2007 Jun;60(6):616-24. Spanish.
 45. Juan José Gómez-Doblas, Javier Muñoz, Joaquín J. Alonso Martín, Gustavo Rodríguez-Roca, José María Lobos, Paula Awamleh, Gaietà Permanyer-Miralda, Francisco Javier Chorro, Manuel Anguita y Eulalia Roig, en representación de los colaboradores del estudio OFRECE. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(4):259–269.
 46. Nieuwlaat , Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422-34.
 47. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423- 34.

48. Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *Am J Med* 2010; 123 (3): 198- 204.
49. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948–55.
50. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW et al, for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. *J Am Cardiol* 2006; 47: 76-84.
51. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296: 2209–16.
52. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:768–77.
53. John J.V. McMurray, Peter E. Carson, Michel Komajda, Robert McKelvie Michael R. Zile, Agata Ptaszynska, Christoph Staiger, J. Mark Donovan, Barry M. Massie. Heart failure with preserved ejection fraction: Clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 149–156.
54. Rivero-Ayerza M, Scholte OM, Reimer W, Lenzen M et al. New onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the Euro- Heart Failure Survey. *Eur Heart J* 2008; 29 (13): 1618- 24.
55. M. Montero Pérez-Barquero, P. Conthe Gutiérrez, P. Román Sánchez, J. García Alegría, J. Forteza-Rey y Grupo de trabajo de insuficiencia cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI-IC). Comorbilidad de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina interna. *Rev Clin Esp* 2010; 210 (4): 149- 158.
56. Alfonso López Soto, Francesc Formiga, Xavier Bosch y Javier García Alegría en representación de los investigadores del estudio ESFINGE. Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE. *Med Clin (Barc)* 2012; 138 (6): 231- 237.
57. Raúl Quirós López, Javier García Alegría, María Dolores Martín Escalante, Javier Trujillo Santos, María Ángeles Villena Ruíz y Emilio Perea Milla. Factores

- pronósticos y supervivencia a largo plazo tras el diagnóstico inicial de insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)* 2012; 138 (14): 602-608.
58. Raymond L Benza, José A Tallaj, G. Michael Felker, K. Michael Zabel, Walter Kao, Robert C. Bourge, Douglas Pearce, Jeffrey D. Leimberger, Steven Borzak, Christopher M. O'Connor, Mihai Gheorghide, for the OPTIMIZE-HF investigators. The impact of Arrhythmias in Acute Heart Failure. *J Cardiac Fail* 2004; 10 (4): 279-284.
59. Lilian Grigorian Shamagian, Alfonso Varela Román, Javier García Seara, Jose Luis Martínez Sande, Pedro Rigueiro Veloso, José Ramón González-Juanatey. Atrial fibrillation in patients hospitalized for congestive heart failure: the same prognostic influence independently of left ventricular systolic function?. *Int J Cardiol* 2006; 110: 366-372.
60. Marcelle D. Smit, Marjolein L. Moes, Alexander H. Maass, Ismaël D. Achekar, Peter P. Van Geel, Hans L. Hillege, Dirk J. van Veldhuisen, Isabelle C. Van Gelder. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1030- 1040.
61. David D. McManus, Grace Hsu, Sue Hee Sung, Jane S Saczynski, David H. Smith, David J. Magid, Jerry H. Gurwitz, Robert J. Goldberg, Alan S. Go for the Cardiovascular Research Network PRESERVE study. Atrial fibrillation and outcomes in heart failure with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e005694.
62. Lars G Olsson, Karl Swedberg, Anique Ducharme, Christopher B. Granger, Eric L. Michelson, John J. V. McMurray, Margareta Puu, Salim Yusuf, Marc A. Pfeffer on behalf of the CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction. *JACC* 2006; 47 (10): 1997-2004.
63. Alanna M. Chamberlain, Margaret M. Redfield, Álvaro Alonso, Susan A. Weston and Véronique L. Roger. Atrial fibrillation and mortality in heart failure: a community study. *Circulation* 2011; 124: 740- 746.
64. Ali Ahmed, Gilbert J. Perry. Incident atrial fibrillation and mortality in older adults with heart failure. *The European Journal of Heart Failure* 2005; 7: 1118-1121.
65. Rosita Zakeri, Alanna M. Chamberlain, Véronique L. Roger, Margaret M. Redfield. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction. A community- based study. *Circulation* 2013; 128: 1085-1093.

66. Montes Santiago J, G. Rey G, Mediero A et al. Hospitalizaciones y mortalidad por insuficiencia cardíaca en España. Matizando la paradoja española. *Rev Clin Esp* 2010 (suppl esp); 210: 250.
67. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalizations for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: Implications for primary prevention. *Circulation* 2003; 108: 711-6.
68. Shnabel RB, Rienstra M, Sullivan LM, Sun JX, Moser CB, Levy D, Pencina MJ, Fontes JD, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, Tadros TM, Wang TJ, Ellinor PT, Vasan RS, Benjamin EJ. Risk assessment for incident heart failure in individuals with atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2013 Aug; 15 (8): 843- 9.
69. PE Carson, GR Johnson, WB Dunkman, RD Fletcher, L Farrel, JN Cohn. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. *The V-Heft Studies Circulation (suppl VI:VI) (1993)*, pp. 102-110.
70. HR Middlekauff, WG Stevenson, LW Stevenson. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 84 (1991), pp. 40-48.
71. E.J. Benjamin, D Levy, S.M Vaziri, R.B.D'Agostino, A.J Belanger, P.A Wolf. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population- based cohort. *Jama* 271 (1994), pp. 840-844.
72. MacRae CA. Symptoms in atrial fibrillation: why keep score? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 215-7.
73. Flaker GC, Belew K, Beckman K, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-UP Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005; 149: 657-63.
74. Patten M, Maas R, Karim A, et al. Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 1216-20.
75. José María Lobos Bejarano, José Carlos del Castillo Rodríguez, Amparo Mena González, José J. Alemán Sánchez, Antonio Cabrera de León, Gonzalo Barón Esquivias, Agustín Pastor Fuentes en nombre de los investigadores del estudio FIATE (situación actual de la fibrilación auricular en Atención Primaria en España). *Med Clin (Barc)* 2013; 141 (7): 279-286.
76. Lakshmi Sridharan, Liviu Klein. Prognostic Factors in Patients Hospitalized for Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2013; 10: 380-386.

77. Stuart J. Pocock, Duolao Wang, Marc A. Pfeffer, Salim Yusuf, John J. V. McMurray, Karl B. Swedberg, Jan Östergren, Eric L. Michelson, Karen S. Pieper, Christopher B. Granger on behalf of the CHARM investigators. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65-75.
78. Timothy Watson, Eduard Shantsila, Gregory YH Lip. Mechanism of thrombogenesis in atrial fibrillation Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009 373 155-166.
79. Boss CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27: 136-49.
80. Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346: 1313-14.
81. Brotman DJ, Deitcher SR, Lip GY, Martzdorf AC. Virchow's triad revisited. *South Med J* 2004; 97: 213-14.
82. Choudhury A, Lip GY. Atrial Fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003-2004; 33: 282-89.
83. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155-66.
84. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med* 2003; 349: 1015-6.
85. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm cohort of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967- 75.
86. Vidaillet H, Granada JF, Chyou Po, Maasen K, Ortíz M, Pulido JN, et al. A population based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med* 2002; 113: 365- 70.
87. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
88. Mac Klapholz, Matthew Maurer, April M. Lowe, Frank Messineo, Jay S. Maisner, Judith Mitchell, Jill Kalman, Robert A. Phillips, Richard Steingart, Edward J. Brown, Robert Berkowitz, Robert Moskowitz, Anita Soni, Donna Mancini, Rachel Bijou, Khashayar Sehat, Nikita Varshneya, Marrick Kukin, Stuart D. Katz, Lynn A. Sleeper, Thierry H. Le Jemtel for the New York Heart Failure Consortium. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction. *JACC* 2004; 43 (8): 1432- 8.
89. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(4 Suppl A): 6A-13A.

90. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:1115.
91. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194.
92. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; 137:631.
93. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1753.
94. Labovitz AJ, Pearson AC. Evaluation of left ventricular diastolic function: Clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights. *Am Heart J* 1987; 114:836.
95. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141:367.
96. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105:595.
97. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Abraham WT, Storrow AB, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *Am J Med* 2004; 116:363.
98. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111:274.
99. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26:2277.
100. Jeff S. Healey, M.D., Stuart J. Connolly, M.D., Michael R. Gold, M.D., Carsten W. Israel, M.D., Isabelle C. Van Gelder, M.D., Alessandro Capucci, M.D., C.P. Lau, M.D., Eric Fain, M.D., Sean Yang, M.Sc., Christophe Bailleul, M.D., Carlos A. Morillo, M.D.,

- Mark Carlson, M.D., Ellison Themeles, M.Sc., Elizabeth S. Kaufman, M.D., and Stefan H. Hohnloser, M.D. for the ASSERT Investigators. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120-129.
101. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German atrial fibrillation competence Network (AFNET) and the European heart rhythm association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803- 2817.
 102. Hindricks G, Pokushalow E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, Rieger G, Purerfellner H. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation- results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 141- 147.
 103. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
 104. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 1989;36:682-689.
 105. Sherman LG, Liang CS, Baumgardner S, Charuzi Y, Chardo F, Kim CS. Piretanide, a potent diuretic with potassium-sparing properties, for the treatment of congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40:587-94.
 106. Patterson JH, Adams KF Jr, Applefeld MM, Corder CN, Masse BR. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. *Pharmacotherapy*. 1994;14:514-21.
 107. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet*. 1987;2:709-11.
 108. Wilson JR, Reichel N, Dunkman WB, Goldberg S. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med*. 1981;70:234-9.
 109. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273:1450-6.

110. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. Captopril Multicenter Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:755-763.
111. Sharpe DN, Murphy J, Coxon R, Hannan SF. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Circulation*. 1984;70:271-8.
112. Cleland JG, Dargie HJ, Hodsman GP, Ball SG, Robertson JI, Morton JJ et al. Captopril in heart failure. A double blind controlled trial. *Br Heart J*. 1984; 52: 530-5.
113. Cleland JG, Dargie HJ, Ball SG, Gillen G, Hodsman GP, Morton JJ et al. Effects of enalapril in heart failure: a double blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones, and metabolic state. *Br Heart J*. 1985;54:305-12.
114. Cowley AJ, Rowley JM, Stainer KL, Hampton JR. Captopril therapy for heart failure. A placebo controlled study. *Lancet*. 1982;2:730-2.
115. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
116. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10.
117. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987;316:1429-35.
118. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:685-91.
119. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997;349:747-52.
120. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582-7.
121. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-

- risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*. 2002;360:752-60.
122. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
123. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
124. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
125. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
126. Díez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002;105:2512-7.
127. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832- 1839.
128. Jibrini MB, Molnar J, Arona RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the rennin- angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008; 15: 36-43.
129. Anand K, Mooss An, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217-222.
130. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by

- candesartan in the Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 151: 985-991.
131. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403-411.
 132. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):145-53.
 133. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 27;372(9644):1174-83.
 134. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331- 336.
 135. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090- 2098.
 136. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1544-1548.
 137. Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606- 1617.
 138. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
 139. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.

140. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet*. 1999;353:2001-7.
141. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1659-67.
142. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al . Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
143. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-90.
144. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:351-7.
145. Kim MH, Devlin WH, Das SK, Petruska J, Montgomery D, Starling MR. Effects of beta-adrenergic blocking therapy on left ventricular diastolic relaxation properties in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1999;100:729-35.
146. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709.
147. Pitt, B, Remme, W, Zannad, F, Neaton, J. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309.
148. Zannad F, Mc Murray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
149. Lijnen, P, Petrov, V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32:865.
150. Fullerton, MJ, Funder, JW. Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies. *Cardiovasc Res* 1994;28:1863.
151. Weber, KT, Brilla, CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849.
152. Lacolley P, Safar ME, Lucet B, Ledudal K, Labat C, Benetos A. Prevention of aortic and cardiac fibrosis by spironolactone in old normotensive rats. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:662.

153. Young, M, Funder, JW. Eplerenone, but not steroid withdrawal, reverses cardiac fibrosis in deoxycorticosterone/salt-treated rats. *Endocrinology* 2004; 145:3153.
154. Swdberg K, Komajda M, Bohm M, Borers JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.
155. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:955-62.
156. Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med.* 1993;329:1-7.
157. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med.* 1997;336:525-33.
158. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1403-11.
159. Slatton ML, Irani WN, Hall SA, Marcoux LG, Page RL, Grayburn PA, et al. Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm?. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1206-13.
160. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27 (2): 178- 186.
161. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:1547-52.
162. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:303-10.
163. Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group. *Circulation.* 1990;81:III48-53.

164. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*. 1991;83:52-60.
165. Remme WJ, Swedberg K; European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:11-22.
166. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:1107-14.
167. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1997;96:856-63.
168. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66:981-6.
169. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Short- and long-term effects. *Circulation* 1985;72:853.
170. Hopf, R, Kaltenbach, M. 10-year results and survival of patients with hypertrophic cardiomyopathy treated with calcium antagonists. *Z Kardiol* 1987; 76:137.
171. Horwich, TB, MacLellan, WR, Fonarow, GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:642.
172. Mozaffarian, D, Nye, R, Levy, WC. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:1124.
173. Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 2006;113:1086.

174. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, et al. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326.
175. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:332.
176. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007 29;357:2248-61.
177. Fukuta, H, Sane, DC, Brucks, S, Little, WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005;112:357.
178. Redfield MM. Understanding "diastolic" heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1930–1931.
179. Borghi C. Interactions between hypercholesterolemia and hypertension: implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11:489–496.
180. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, Dettori F, Soro A, Parpaglia PP, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension*. 1999; 34: 1281–1286.
181. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1020–1025.
182. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004; 109 (suppl III): III-39–III-43.
183. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation*. 2002; 105: 213–217.
184. Farrar DJ, Green HD, Wagner WD, Bond MG. Reduction in pulse wave velocity and improvement of aortic distensibility accompanying regression of atherosclerosis in the rhesus monkey. *Circ Res*. 1980; 47: 425–432.
185. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002; 106: 2884–2887.

186. O'Rourke MF. Diastolic heart failure, diastolic left ventricular dysfunction and exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 803-805.
187. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res.* 2004; 94: 1533-1542.
188. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Suematsu N, Kinugawa S, Ide T, et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation.* 2002; 105: 868-873.
189. Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedebegers Arch Pharmacol* 2010; 381: 1-13.
190. Santangeli P, Ferrante G, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, Di Biase L, Crea F, Natale A. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. *Europace* 2010; 12: 649-654.
191. Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW, Wittwer T, Borys M, Madershahian N, Wassmer G, Whalers T. Statin for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 678-686eL.
192. Almroth H, Hoglund N, Boman K, Englund A, Jensen S, Kjellman B, Tornvall P, Rosenqvist M. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study. *Eur Heart J* 2009; 30: 827-833.
193. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kaqmp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermanns AJM, Tijssen JGP, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347 (23): 1834- 1840.
194. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. AFFIRM Investigators. *N Engl J Med* 2002; 347 (23): 1825- 1833.
195. Opolski G, Torbicki A, Kosior D, et al. Rhythm control versus rate control in patients with persistent atrial fibrillation. Results of the HOT CAFÉ Polish study. *Kardiologia polska* 2003; 59 (7): 1-16.

196. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate- control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation: the strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (10): 1690- 1696.
197. Hohnloser SH, Klick KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (9244): 1789.1794.
198. Roy D, Talajiv M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O' Hara G, Pederson OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667- 2677.
199. Guglin M, Chen R, Curtis AB. Sinus rhythm is associated with fewer heart failure symptoms: insights from the AFFIRM trial. *Heart Rhythm* 2010; 7 (5): 596- 601.
200. Kurita T, Motoki K, Yasuoka R, et al. Rhythm control should be better for the management of patients with atrial fibrillation and heart failure—rhythm control vs rate control: which is better in the management of atrial fibrillation? (RhythmSide). *Circ J* 2011; 75 (4): 979- 985.
201. Pederson OD, Bagger H, Keller N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation- flutter in patients with reduced left ventricular function. A Danish Investigations of arrhythmia and mortality ON dofetilide (DIAMOND) substudy. *Circulation* 2001; 104: 292- 296.
202. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short term randomized, double-blind, parallel-gropu study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 597-605.
203. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Elckels M, Gaudin C, Page RL, Torp Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-678.
204. Kober L, Torp Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone on therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678- 2687.
205. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythm drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 349-361.

206. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Ravielle A, Themistoclakis S, Rosillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: the APAF study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340- 2347.
207. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schwieker V, Bonso A, Casella M, Ravielle A, Haissaguerre M, Natale A, for the PABA- CHF Investigators. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778-1785.
208. Dagues N, Varanounis C, Gaspar T, Piorkowski C, Eitel C, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Flevari P, Simeonidou E, Rallidis LS, Tsougos E, Hindricks G, Sommer P, Anastasiou Nana M. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *J Cardiac Fail* 2011; 17: 964e970.
209. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient Versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-1373.
210. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program. *Am Heart J* 2001; 142: 498-501.
211. Sing SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333 (3): 77-82.
212. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Dazik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-999.
213. Kay GN, Ellenbogen KA, Guidici M, Rdfield MM, Jenkins LS, Mianulli M, et al. The ablate and Pace Trial: A prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 121-135.

214. Wood MA, Brown Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000; 101: 1138-1144.
215. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Cirjns HU, Lip GY. A novel user friendly score (HAS-BLED) to assess one year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients. *The Euro Heart Survey*. *Chest* 2010 Nov;138(5):1093-100.
216. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
217. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019.
218. Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Brueckmann M, Fraessdorf M, Reilly PA, Yusuf S, Wallentin L; RE-LY Investigators. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial *Eur J Heart Fail* 2013; 15 (9): 1053- 1061.
219. Van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, Becker RC, Breithardt G, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Nessel CC, Singer DE, Berkowitz SD, Califf RM, Fox KA, Mahaffey KW. Efficacy and safety of Rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013; 6 (4): 740-747.
220. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, Gersh BJ, Van Diepen S, Amerena J, Bartunek J, Commerford P, Oh BH, Harjola VP, Alkhatib SM, Hanna M, Alexander JH, Lopes RD, Wojdyla DM, Wallentin L, Granger CB. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013; 6 (3): 451-460.
221. Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Vaveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parklomenko, Takeshi Yamashita, Elliot M Antman. *The Lancet* 2013; 383: 955- 962.
222. Mant J, Hobbs FE, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study. BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503.

223. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007 Mar;36(2):151-6.
224. Connolly SJ¹, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-17.
225. Connolly S, Pogue J, Hart RG, Pfeffer M, Hohnloser SH, Chrolavicius S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
226. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991 Aug; 84 (2): 527-39.
227. Connolly S, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360; 2066- 2078.
228. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, Mataix L; NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19;44(8):1557-66.
229. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, et al. Indobufen vs warfarin in the secondary prevention of major secondary events in nonrheumatic atrial fibrillation SIFA (studio italiano fibrillazione atriale) investigators. *Stroke* 1997; 28: 1015.
230. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022.
231. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials, studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (3): 695- 703.

232. Maisel W.H, Stevenson L. Atrial fibrillation in heart failure : epidemiology, pathophysiology and rationale therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91 (suppl): 2D-8D.
233. Kober L, swedberg K, McMurray JJ, Pfeffer MA, Velázquez EJ, Díaz R, Maggioni AP, Mareev V, Opolski G, Van de Werf F, Zannad D, Ertl G, Solomon SD, Zelenkofske S, Rouleau JL, Leimberger JD, Califf RM. Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: a major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 591-598.
234. Swedberg K, Olsson LG, Chralesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26 (13): 1303-1308.
235. Pederson OD, Bagger H, Kober L, Torp- Perderson C, for the TRACE study group. Impact of congestive heart failure and left ventricular systolic function on the prognostic significance of atrial fibrillation and atrial flutter following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 100: 65-71.
236. Corell P, Gustafsson F, Schou M, Markenvar J, Nielsen T, Hildebrandt P. Prevalence and prognostic significance of atrial fibrillation in outpatients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 258- 275.
237. Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA et al. Comparison of mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation in heart failure with preserved versus decreased left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1283.1288.
238. Linszen GC, Rienstra M, Jaarsma T, et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart fail* 2011; 13: 1111-1120.
239. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Prognosis of congestive heart failure after prior myocardial infarction in older persons with atrial fibrillation versus sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2001; 87: 224-225.
240. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath- Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J heart fail* 2009; 11 (7): 676- 683.
241. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli mF, Tavazzi L. Predictor of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 197- 204.

242. Tveit A, Flonaes B, Aaser E et al. No impacto of atrial fibrillation on mortality risk in optimally treated heart failure patients. *Clin Cardiol* 2011; 34: 537- 542.
243. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN, for the V-HeFT VA Cooperative studies group. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. *Circulation* 1993; 87 (suppl VI): VI-102-VI-110.
244. Crijns HJGM, Tjeerdsma G, de Kam PJ, Boomsma F, van Gelder IC, van den Berg MP, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of the presence of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1238-1245.
245. Mahoney P, Kimmel S, DeNofrio D, Wahl P, Loh E. Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1544- 1547.
246. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634- 638.
247. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 903- 908.
248. Ho EC, Schull MJ, Lee DS. The challenge of heart failure discharge from the emergency department. *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9: 252- 259.
249. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis* 2011; 54: 86-96.
250. Oludamilola W, Oluleye MD, Thomas S Rector; Sithu Win et al. History of atrial fibrillation as a risk factor inpatients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 960-966.
251. Tribouilloy C, Buiciuc O, Rusinaru D, Malaquin D, Lévy F, Peltier M. Long term outcome after a first episode of heart failure. A prospective 7 year study. *Int J Cardiol* 2010; 140: 309-314.
252. Jakob Raunso, Ole Dyg Pedersen, Helena Dominguez, Morten Lock Hansen, et al of the EchoCardiography and Heart Outcome Study (ECHOS) investigators. Atrial fibrillation in heart failure is associated with an increased risk of death only in patients with ischaemic heart disease. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 692-697.
253. Prakash C Deedwania, Joel A Lardizabal. Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *Am J Med* 2010; 123: 198-204.

254. Urrutia A, Cepeda J.M, Formiga F, Manzano L, Conde A; Aramburi O. Suárez I; González A; Quirós R; Montero Pérez- Barquero M. From the Spanish National Heart Failure Registry (RICA).
255. Montes Santiago. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca aguda. En: insuficiencia cardíaca aguda. Recomendaciones, diagnóstico y terapéuticas. Montero Pérez Barquero M, Conthe Gutiérrez P, Coord. Madrid: Jarpyo: 2007; pp.9-23.
256. Lip GYH, Laroche C, Dan G-A, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. « Real-world » antithrombotic treatment in atrial fibrillation: the EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation General Pilot survey. Am J Med. Elsevier Ltd; 2014 Jan 28 (cited 2014 Apr 11). PMID: 24486284.
257. Tulner LR, Van Campen JPCM, Kuper IMJA, Gijzen GJPT, Koks CHW, Mac Gillavry MR et al. Reasons for undertreatment with oral anticoagulations in frail geriatric outpatients with atrial fibrillation: a prospective, descriptive study. Drugs again. 2010 Jan1 (cited 2014 Apr 11); 27 (1): 39-50. PMID: 20030431.
258. Lip Gy, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. Stroke 2010; 41 (12): 2731-2738.
259. Granger C, Alexander J, McMurray J, Lopes R, Hyleck E, et al for the ARISTOTELE committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.
260. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, Eikelboom J et al for the RE-LY steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139- 1151.
261. Patel M, Mahaffey K, Garg J, Pan G et al for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2001; 365: 883-891.
262. Lardizabal JA; Deedwania PC. Atrial fibrillation in heart failure. Med Clin North Am 2012; 96 (5): 987- 1000.
263. E.J. Benjamin, D Levy, S.M Vaziri, R.B.D'Agostino, A.J Belanger, P.A Wolf. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population- based cohort. Jama 271 (1994), pp. 840-844
264. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Gpette A. Pathophysiological mechanisms os atrial fibrillation: a translational appraisal. Physiol Rev 2011; 91 (4): 1533.

265. Huxley RR, Alonso A, López FL, Filion KB, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Pankow JS, Selvin E. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in communities study. *Heart* 2012; 98 (2): 133-138.
266. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick. Sinus syndrome. *Lancet* 1994; 344 (8936): 1523- 1528.
267. McManus DD, Hsu G, Sung SH, Saczynski JS, Smith DH, Magid DJ, Gurwitz JH, Goldberg RJ, GO AS; Cardiovascular Research Network PRESERVE study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (1); e005694.