



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Mortalidad y Fibrilación Auricular en el Estudio FIACA:
Evidencia de un Efecto Diferencial
según el Diagnóstico al Alta Hospitalaria**

D. Francisco Guillermo Clavel Ruipérez

2021



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Mortalidad y fibrilación auricular en el estudio FIACA: evidencia de un efecto diferencial según el diagnóstico al alta hospitalaria

D. Francisco Guillermo Clavel Ruipérez

2021



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**MORTALIDAD Y FIBRILACIÓN AURICULAR EN EL
ESTUDIO FIACA: EVIDENCIA DE UN EFECTO
DIFERENCIAL SEGÚN EL DIAGNÓSTICO AL ALTA
HOSPITALARIA**

Directores:

Prof. Dr. D. Luciano Consuegra Sánchez,

Dr. D. Daniel Jorge Fernández-Bergés Gurrea,

Prof. Dr. D. Federico Soria Arcos

Doctorando:

D. Francisco Guillermo Clavel Ruipérez

AGRADECIMIENTOS (primera página)

AGRADECIMIENTOS (segunda página)

RESUMEN

Introducción y objetivos: la fibrilación auricular es un conocido factor de riesgo de mortalidad en diferentes patologías. Sin embargo, los datos publicados en insuficiencia cardiaca descompensada son contradictorios. El objetivo es investigar el impacto en la mortalidad de la fibrilación auricular en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada, comparativamente con otras causas.

Métodos: estudio retrospectivo de cohortes, en el que durante 10 años se reclutó a todos los pacientes que ingresaron por insuficiencia cardiaca descompensada, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, con una mediana de seguimiento de 6,2 años.

Resultados: se reclutó a 6.613 pacientes (74 ± 11 años; 54,6% varones); 2.177 con infarto agudo de miocardio, 2.208 con insuficiencia cardiaca descompensada y 2.228 con accidente cerebrovascular. La mortalidad cruda tras el alta de los pacientes con fibrilación auricular e infarto agudo de miocardio (razón de tasas de incidencia, 2,48; $p < 0,001$) y accidente cerebrovascular (razón de tasas de incidencia, 1,84; $p < 0,001$) fue superior a aquellos sin fibrilación auricular. En los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada no hubo diferencias (razón de tasas de incidencia, 0,90; $p = 0,12$). En modelos ajustados, la fibrilación auricular no fue un predictor de mortalidad hospitalaria en función del diagnóstico; sin embargo, sí fue un predictor independiente de mortalidad tras el alta en pacientes con infarto agudo de miocardio (hazard ratio = 1,494; $p = 0,001$) y accidente cerebrovascular (hazard ratio = 1,426; $p < 0,001$) no siendo así en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada (hazard ratio = 0,964; $p = 0,603$).

Conclusiones: la fibrilación auricular se comporta como factor de riesgo independiente de mortalidad tras el alta en pacientes con un ingreso previo por infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, no así para aquellos con insuficiencia cardiaca descompensada.

ABSTRACT

Introduction and objectives: atrial fibrillation is an independent risk factor for mortality in several diseases. However, data published in acute decompensated heart failure are contradictory. Our objective was to investigate the impact of atrial fibrillation on mortality in patients admitted to hospital for decompensated heart failure compared with those admitted for other reasons.

Methods: this retrospective cohort study included all patients admitted to hospital within a 10-year period due to decompensated heart failure, acute myocardial infarction, or ischemic stroke, with a median follow-up of 6.2 years.

Results: we included 6613 patients (74 ± 11 years; 54.6% male); 2177 with acute myocardial infarction, 2208 with decompensated heart failure, and 2228 with ischemic stroke. Crude postdischarge mortality was higher in patients with atrial fibrillation hospitalized for acute myocardial infarction (incident rate ratio, 2.48; $P < .001$) and ischemic stroke (incident rate ratio, 1.84; $P < .001$) than in those without atrial fibrillation. No differences were found in patients with decompensated heart failure (incident rate ratio, 0.90; $P = .12$). In adjusted models, atrial fibrillation was not an independent predictor of in-hospital mortality by clinical diagnosis. However, atrial fibrillation emerged as an independent predictor of postdischarge mortality in patients with acute myocardial infarction (hazard ratio, 1.494; $P = .001$) and ischemic stroke (hazard ratio, 1.426; $P < .001$), but not in patients admitted for decompensated heart failure (hazard ratio, 0.964; $P = .603$).

Conclusions: atrial fibrillation was as an independent risk factor for postdischarge mortality in patients admitted to hospital for acute myocardial infarction and ischemic stroke but not in those admitted for decompensated heart failure.

ÍNDICE

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	13
ÍNDICE DE FIGURAS	14
SIGLAS Y ABREVIATURAS	15
1. INTRODUCCIÓN	17
2. ESTADO DE LA CUESTIÓN	21
2.1. Conocimiento actual acerca del origen y curso de la fibrilación auricular	23
2.1.1. Epidemiología	23
2.1.2. Etiología	25
2.1.3. Mecanismos electrofisiológicos	26
2.1.4. Diagnóstico	29
2.1.5. Clasificación	30
<u>Patrones de la fibrilación auricular</u>	30
<u>Según la condición clínica asociada</u>	31
<u>Según la carga sintomática</u>	31
2.1.6. Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico	32
<u>Evaluación del riesgo tromboembólico</u>	32
<u>Evaluación del riesgo hemorrágico</u>	35
2.1.7. Tratamiento	36
<u>Tratamiento antitrombótico</u>	37
<u>Estrategia de control de ritmo cardiaco o control de frecuencia cardiaca</u>	38
<u>Tratamiento de comorbilidades</u>	38

2.2. Impacto pronóstico de la fibrilación auricular	39
2.2.1. Fibrilación auricular en población sin enfermedad cardiovascular establecida	39
2.2.2. Fibrilación auricular en población con cardiopatía isquémica	41
2.2.3. Fibrilación auricular en población con accidente cerebrovascular	44
2.2.4. Fibrilación auricular en población con insuficiencia cardíaca	46
3. HIPÓTESIS	51
4. OBJETIVOS	55
5. MATERIAL Y MÉTODOS	59
5.1. Diseño del estudio	61
5.2. Población de referencia	61
5.3. Población de estudio. Criterios de inclusión y exclusión	61
5.4. Recogida de datos	62
5.5. Variables recogidas	62
5.6. Análisis estadístico	64
6. RESULTADOS	67
6.1. Características basales de la muestra	69
6.2. Mortalidad durante la hospitalización	75
6.3. Mortalidad tras el alta	79
7. DISCUSIÓN	85
8. CONCLUSIONES	109
9. LIMITACIONES	113
BIBLIOGRAFÍA	117
ANEXO	151
PUBLICACIONES	157

ÍNDICE DE TABLAS

		Página
Tabla 1.	Factores clínicos de riesgo de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y embolia sistémica en la escala de riesgo CHA ₂ DS ₂ -VASc.	34
Tabla 2.	Distribución de sujetos según diagnóstico al alta.	69
Tabla 3.	Características basales de la muestra: edad y sexo.	70
Tabla 4.	Características basales de la muestra: factores de riesgo cardiovascular.	71
Tabla 5.	Características basales de la muestra: comorbilidades.	72
Tabla 6.	Características basales de la muestra: tratamiento al alta.	73
Tabla 7.	Características basales de los pacientes en función de la presencia de fibrilación auricular.	74
Tabla 8.	Mortalidad hospitalaria en función del diagnóstico de alta.	76
Tabla 9.	Relación entre las características de la muestra y la mortalidad hospitalaria.	76
Tabla 10.	Mortalidad hospitalaria en función de la presencia de fibrilación auricular.	77
Tabla 11.	Mortalidad hospitalaria, expresada como n (%), en función del diagnóstico al alta y de la presencia de fibrilación auricular.	77
Tabla 12.	Modelo de regresión logística binaria para muerte hospitalaria.	78
Tabla 13.	Mortalidad tras el alta en función del diagnóstico de alta.	80
Tabla 14.	Relación entre las características de la muestra y la mortalidad tras el alta.	80
Tabla 15.	Mortalidad tras el alta en función de la presencia de fibrilación auricular.	81
Tabla 16.	Mortalidad tras el alta en función del diagnóstico al alta y de la presencia de fibrilación auricular.	82
Tabla 17.	Modelo de regresión de Cox para muerte tras el alta.	83
Tabla 18.	Trabajos publicados con ausencia de impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC.	88
Tabla 19.	Tiempo de seguimiento e impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC en las diferentes cohortes comparativas.	91
Tabla 20.	Características basales de los pacientes con FA en las diferentes cohortes comparativas.	92
Tabla 21.	Tiempo de seguimiento e impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC en las diferentes cohortes comparativas.	94
Tabla 22.	Características basales de los pacientes con FA en las diferentes cohortes comparativas.	97
Tabla 23.	Impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC en los diferentes metaanálisis publicados.	98
Tabla 24.	Impacto pronóstico de la FA en pacientes con IAM en las diferentes cohortes comparativas.	103
Tabla 25.	Impacto pronóstico de la FA en pacientes con ACV en las diferentes cohortes comparativas.	105

ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 1.	Representación esquemática de diferentes teorías electrofisiológicas sobre el origen de la fibrilación auricular. A: Reentrada funcional. B: Espiral en un esquema bidimensional. C: Rotor en un esquema tridimensional.	27
Figura 2.	Tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular, resultados cardiovasculares deseados y beneficios para los pacientes.	36
Figura 3.	Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en sujetos entre 55 y 74 años (panel A) y entre 75 y 94 años (panel B).	40
Figura 4.	Mortalidad cruda a los 5 años de seguimiento en supervivientes a infarto agudo de miocardio en función de la presencia de fibrilación o flutter auricular (AF/AFL) o sin ella.	42
Figura 5.	Curva de Kaplan-Meier para supervivencia en sujetos con ictus asociado o no a fibrilación auricular (AF).	44
Figura 6.	Gráfico de forest plot en el que se compara la mortalidad ajustada tras análisis multivariable de los estudios aleatorizados.	47
Figura 7.	Gráfico de forest plot en el que se compara la mortalidad ajustada tras análisis multivariable de los estudios observacionales.	47
Figura 8.	Asociación entre FA y mortalidad en adultos con IC y FEVI conservada.	48
Figura 9.	Asociación entre FA y mortalidad en adultos con IC y FEVI reducida.	48
Figura 10.	Curva de Kaplan-Meier para supervivencia en grupos emparejados (338 parejas) de pacientes con FA y en ritmo sinusal. A) Análisis del objetivo compuesto de muerte cardiovascular y necesidad de trasplante cardíaco. B) Análisis del objetivo de muerte por cualquier causa.	50
Figura 11.	Método de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia según el diagnóstico al alta y la presencia de fibrilación auricular.	84

SIGLAS Y ABREVIATURAS

Abreviatura	Descripción
AAS	Ácido acetilsalicílico
ACO	Anticoagulantes orales
ACV	Accidente cerebrovascular
AHA	American Heart Association
ANOVA	Análisis de la varianza
ARA-II	Bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina-2
AVK	Antagonista de la vitamina K
BB	Bloqueadores beta
CI	Cardiopatía isquémica
DM	Diabetes Mellitus
EAC	Enfermedad arterial coronaria
EAP	Enfermedad arterial periférica
ECG	Electrocardiograma
EHRA	European Heart Rhythm Association
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad renal crónica
ESC	European Society of Cardiology
ETE	Ecocardiografía transesofágica
ETEV	Enfermedad tromboembólica venosa
ETT	Ecocardiografía transtorácica
FA	Fibrilación auricular
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FLA	Flutter auricular

FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia cardiaca
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
ICD	Insuficiencia cardiaca descompensada
IECA	Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina
INR	International Normalized Ratio
IRC	Insuficiencia renal crónica
ND	No disponible
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NYHA	New York Heart Association
OI	Orejuela izquierda
OR	Odds ratio
RR	Riesgo relativo
SAHS	Síndrome de apnea - hipopnea del sueño
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
TI	Tasa de incidencia
VP	Venas pulmonares
VS	Versus

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente a nivel mundial. En 2010 se estimaba que existían 20,9 millones de varones y 12,6 de mujeres afectados por esta patología (1). Se prevé que en la Unión Europea, en 2030, existan entre 14 y 17 millones de personas con FA, con una incidencia anual de 120.000-215.000 nuevos casos, pudiendo situarse entre los 13,6 y 23,7 millones de afectados en 2060 (2,3). Estos datos sitúan la prevalencia de FA en el 3% de los adultos mayores de 20 años (4,5), siendo este porcentaje mayor en pacientes de edad avanzada (6), con hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad, insuficiencia cardiaca (IC), valvulopatías, enfermedad coronaria o enfermedad renal crónica (ERC) (7–11). Respecto a España, la prevalencia de FA es del 4,4% en la población mayor de 40 años (12).

El desarrollo de FA conlleva un importante impacto en la morbimortalidad de los pacientes. Si bien es cierto que un porcentaje significativo de los pacientes con FA se muestran asintomáticos, oscilando la prevalencia de esta FA subclínica entre el 3 y el 35% según las series (13–17), la mayoría de los pacientes desarrollan síntomas como palpitaciones, disnea o intolerancia al ejercicio, lo que supone un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en aquellos con cardiopatía estructural (18–21). Sin embargo, la forma de presentación de FA, clínica o subclínica, no influye en el pronóstico de la misma (22).

En cuanto al impacto pronóstico en términos de mortalidad, la literatura evidencia que el desarrollo de FA se asocia con un aumento de mortalidad tanto en la población sin

enfermedad cardiovascular establecida (23–28), como en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) (29–31), o con accidente cerebrovascular (ACV) (32).

Bien es sabido que FA e IC están íntimamente relacionadas, presentando ambas entidades un aumento de su incidencia en las últimas décadas y compartiendo factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos. La FA es, a su vez, causa de IC debido a alteraciones de las funciones sistólica y diastólica cardiacas, como consecuencia de las alteraciones estructurales y de los mecanismos neurohormonales que acontecen con el desarrollo de IC (33,34). Sin embargo, los datos publicados en cuanto a mortalidad en pacientes con FA e IC resultan contradictorios. Numerosos estudios han encontrado un incremento del riesgo de muerte (35–52), mientras que en otros tantos trabajos no se ha hallado influencia pronóstica en la coexistencia de FA e IC (53–63). Incluso existe un estudio publicado en el que señala una disminución del riesgo de muerte ante la coexistencia de ambas patologías (64). Hay, por tanto, un debate abierto en la comunidad científica respecto a la influencia pronóstica de la FA en el riesgo de muerte según el escenario clínico concomitante.

El presente estudio ha sido diseñado para examinar la hipótesis de si la presencia de FA se asocia a un pronóstico vital adverso, tanto durante la hospitalización como tras el alta, en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada (ICD), ACV e infarto agudo de miocardio (IAM).

2. ESTADO DE LA CUESTIÓN

2. ESTADO DE LA CUESTIÓN

2.1. Conocimiento actual acerca del origen y curso de la fibrilación auricular

2.1.1. Epidemiología

La FA es la arritmia sostenida más frecuente a nivel mundial y la que conlleva mayor número de consultas en los servicios de Urgencias y más ingresos hospitalarios (1,65). La prevalencia global de FA se sitúa en el 3% de los adultos mayores de 20 años (4,5), por lo que se calcula que en 2010 existían 20,9 millones de varones y 12,6 de mujeres afectados por esta patología (1). Se espera que estas cifras se incrementen progresivamente, previendo que en la Unión Europea, en 2030, existan entre 14 y 17 millones de personas con FA, con una incidencia anual de 120.000-215.000 nuevos casos, pudiendo situarse entre los 13,6 y 23,7 millones de afectados en 2060 (2,3). Este aumento de la prevalencia va de la mano del aumento de la longevidad de la población, debido en parte a una disminución de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, así como de un aumento de la prevalencia de los principales factores asociados a la FA, especialmente HTA y obesidad (66–68), y de un mayor desarrollo de las tecnologías de detección de episodios de FA asintomáticos (68).

A nivel europeo destacan 3 importantes estudios epidemiológicos. El estudio de Rotterdam publicado en 2006 en el que, incluyendo 7.983 pacientes mayores de 55 años, la prevalencia de FA fue del 5,5% en el total de la cohorte, oscilando desde el 0,7% en la franja de edad de 55-59 años hasta el 17,8% en los pacientes de 85 años o más. En este trabajo se estimó que, en 2010, existían 8,8 millones de personas con FA en Europa (69), cifra que se podría doblar en 2060, pudiendo alcanzar los 19,9 millones de enfermos (3). El segundo de estos estudios es el FAMA, llevado a cabo por Bonhorst et al. en Portugal, en el que la prevalencia de FA en una cohorte de 10.447 personas mayores de 40 años se situó en el 2,5%,

incrementándose igualmente con la edad (70). Por último, el estudio francés desarrollado por Guize et al. que incluyó 154.070 personas mayores de 30 años, arrojó una prevalencia de FA del 0,05% de los varones y del 0,01% de las mujeres menores de 50 años, y entre los mayores de 80 años, del 6,5% y 5,2% respectivamente (71).

En España se han realizado 5 grandes estudios poblacionales en las últimas dos décadas. El estudio REGICOR, analizando una población entre 25 y 74 años, encontró una prevalencia de FA del 0,7%, más baja en comparación con otros trabajos, fundamentalmente debido a que excluyó a la población mayor de 74 años en la que la prevalencia de la FA es mayor (72). En el estudio PREV-ICTUS se incluyeron adultos mayores de 60 años, con una prevalencia de FA del 8,5%, alcanzando el 16,5% en la población mayor de 85 años (66). En el estudio AFABE se analizó una población idéntica al PREV-ICTUS, sujetos mayores de 60 años, hallando una prevalencia en la cohorte total del 10,9% (73). El estudio DARIOS calculó, a partir de los datos de 6 estudios realizados en varias comunidades autónomas, que la prevalencia de FA fue del 1,5%. En este trabajo, al igual que en el REGICOR, la principal limitación fue la exclusión de población mayor de 75 años, lo que justifica la discordancia de cifras (74). Por último, el estudio OFRECE publicado en 2014, estimó la prevalencia de FA en un 4,4%, ascendiendo hasta el 17,7% en población mayor de 80 años. Este trabajo incluyó 8.343 personas con edad igual o superior a 40 años, lo que estima que en España existen 1.025.846 personas mayores de 40 años con FA (12).

Todo hace indicar que la prevalencia de FA sufrirá un incremento en los próximos años, como indica el estudio de Schnabel et al. en el que analizan los datos de 50 años de seguimiento del estudio de Framingham, evidenciando que la prevalencia e incidencia de FA se multiplicó por 4 (75). Este aumento está especialmente ligado al envejecimiento de la población (76), así como al aumento de la prevalencia de los FRCV (77–80), fundamentalmente la obesidad, DM y HTA, mucho más prevalentes en países desarrollados, lo que justifica que este aumento de prevalencia sea mayor que en países en desarrollo. Por último, el uso cada vez más frecuente de dispositivos como marcapasos, registradores de eventos o smartphones conlleva un aumento del número de diagnósticos de FA subclínica, lo que contribuye al aumento de prevalencia e incidencia de FA en los últimos tiempos.

2.1.2. Etiología

La FA suele debutar en pacientes con aurículas dilatadas, con procesos que elevan la presión intracavitaria de las mismas o que afectan a la pared auricular (81). Existen numerosas entidades clínicas relacionadas con el desarrollo de FA, siendo la cardiopatía hipertensiva y la enfermedad arterial coronaria (EAC) las más frecuentemente asociadas al desarrollo de FA en los países desarrollados. La presencia HTA conlleva un aumento de 1,42 veces el riesgo de desarrollar FA (82), por lo que constituye la causa subyacente más frecuente de FA, mientras que en la EAC se ha observado que el riesgo de padecer FA se presenta fundamentalmente cuando el evento isquémico coronario debuta como IAM - debido a isquemia auricular - o con IC - debido a dilatación auricular - (30,31,83,84), presentando una incidencia entre el 6 y el 21% de los pacientes que ingresan con IAM, con una notable disminución de la misma en los últimos tiempos, dadas las mejoras terapéuticas disponibles para el tratamiento de la fase aguda del IAM (85). En cambio, en EAC estable, la incidencia de FA es mucho menor, como se evidenció en el estudio CASS en el que se incluyeron 18.000 pacientes con EAC estable, siendo ésta causa de FA únicamente en el 0,6% de los casos, aunque la presencia de dicha arritmia sí se ha asociado de manera independiente a un incremento de la mortalidad en dicho perfil de pacientes (86).

La presencia de otras cardiopatías también se ha asociado con el desarrollo de FA, como son las enfermedades de las válvulas cardiacas - fundamentalmente si afectan a las válvulas aurículo-ventriculares y causan estenosis o regurgitaciones significativas (87) -, cardiopatía reumática - causa infrecuente de FA en países desarrollados, cuya incidencia está experimentando un alza debido al auge de la inmigración (88-90)- , miocardiopatía hipertrófica (91) u otras miocardiopatías como miocardiopatía dilatada idiopática o miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (92), cardiopatías congénitas - especialmente aquellas con afectación del septo interauricular (93,94) -, miocarditis, pericarditis, etc.

Así mismo, otras situaciones clínicas también se han relacionado con un aumento del riesgo de padecer FA, como la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) (95), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (96), síndrome de apnea / hipopnea del sueño (SAOS / SAHS) (97), obesidad (98,99), DM (100), ERC (101), cirugía cardiaca (102,103) y no cardiaca (104-106), hipertiroidismo (incluido el hipertiroidismo subclínico)

(107,108), procesos infecciosos o inflamatorios (109), consumo de alcohol (110,111), medicamentos (112,113) y la práctica deportiva excesiva (114).

Por otra parte, amén de todos los factores de riesgo previamente descritos, el grado de parentesco es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA, como se evidenció en el estudio de Lubitz et al. publicado en 2010 basado en datos del estudio Framingham, en el que los familiares de primer grado de pacientes con FA presentaban un 40% más de riesgo de padecer dicha arritmia (115). Sin embargo, el papel de los factores genéticos en la génesis de la FA no está claro, considerándose el modelo de herencia poligénica como la hipótesis más aceptada para explicar el incremento de riesgo de padecer FA en familiares de primer y segundo grado, especialmente aquellos casos de FA con debut precoz (116,117). Entre las múltiples variantes genéticas descritas, las más importantes se sitúan próximas al gen *Pitx2*, en el cromosoma 4q25, incrementando el riesgo de padecer FA hasta en 7 veces (118–120).

2.1.3. Mecanismos electrofisiológicos

Teorías

La FA se describió por primera vez en los trabajos de Mackenzie y Einthoven a principios del siglo XX (121), postulándose por primera vez, en 1914, que la FA podría ser debida a un mecanismo de reentrada (122). La primera teoría comúnmente aceptada acerca del mecanismo que da origen a la FA data de 1962, en la que Gordon Moe formuló la hipótesis de la coexistencia de múltiples frentes de reentrada funcional que colisionan entre sí, autopropagándose por la generación y desaparición de nuevos circuitos, no precisando un circuito establecido para el desarrollo del fenómeno de reentrada (123). Posteriormente, en 1998, en el trabajo de Jalife J. “*Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both?*” se propuso que la génesis y mantenimiento de la FA eran debidos a la existencia de formas peculiares de reentrada en espiral, denominadas rotores, sin un núcleo orgánico, sino que es la propia rotación del rotor quien lo constituye, y que no permanece fijo (124). Más recientemente, Narayan et al. en 2012, en su trabajo “*Focal impulse and rotor modulation ablation of sustaining rotors abruptly terminates persistent atrial fibrillation to sinus rhythm with elimination on follow-up: A video case study*” encontraron que, en la mayoría de los pacientes estudiados existían circuitos de movimiento circular en las aurículas, especialmente en la izquierda, a los que denominaron igualmente

rotoros. Sin embargo, estos circuitos, por sus características electrofisiológicas, se asemejan más a la definición de un circuito de reentrada circular clásica que a la de un rotor, dado que se encuentran en una situación estacionaria y pueden ser suprimidos con aplicaciones focales de radiofrecuencia (125).

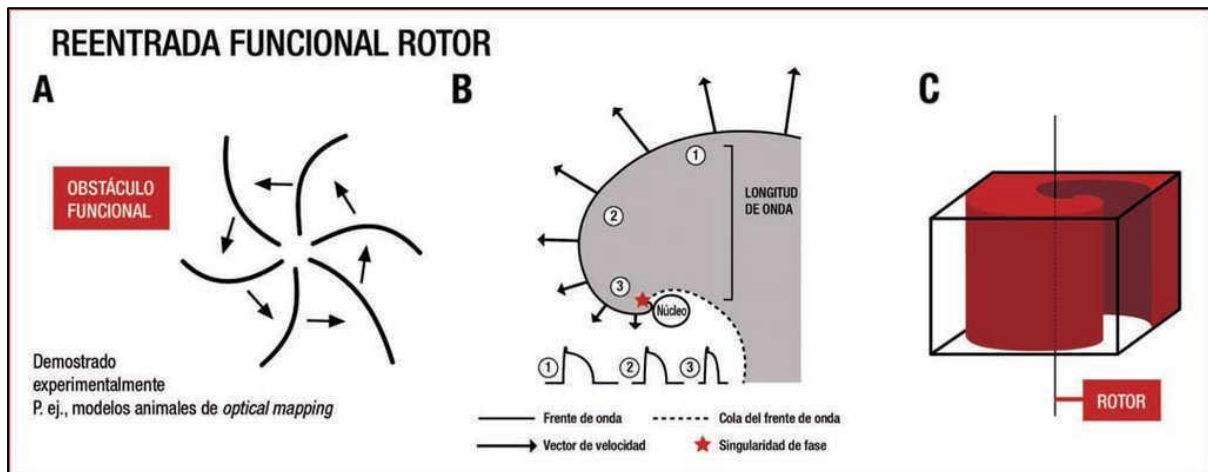


Figura 1. Representación esquemática de diferentes teorías electrofisiológicas sobre el origen de la fibrilación auricular. A: Reentrada funcional. B: Espiral en un esquema bidimensional. C: Rotor en un esquema tridimensional.

Luis Merino J. *Mecanismos electrofisiológicos y diagnóstico de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol Supl.* 2016 Jan 1;16:12–9.

Remodelado auricular

Un aspecto fundamental a la hora de comprender la fisiopatología y mecanismo de la FA es el remodelado auricular. Se ha demostrado que diversos factores desencadenan un remodelado estructural auricular progresivo, entre ellos el estrés, la HTA, la existencia de una cardiopatía estructural, posiblemente la DM e incluso la propia FA (126). Esta última aseveración, que la propia FA genera FA, fue descrita en 1995 por Wijffels en su trabajo “*Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats*”, en el que evidenció que la FA se retroalimentaba, facilitando su perpetuación. Esto era debido al remodelado auricular inducido por las altas frecuencias auriculares, proceso que se inicia a nivel metabólico y eléctrico, con una disminución del periodo refractario de los miocitos auriculares, facilitando que aparezcan fenómenos de reentrada. Si la agresión continua, suceden a continuación cambios ultraestructurales a nivel celular, conocidos como remodelado contráctil. Finalmente, si a este remodelado auricular se une una situación de

sobrecarga hemodinámica de la aurícula, como sucede en pacientes con HTA o valvulopatías, se inician cambios extracelulares, con muerte celular y fibrosis auricular (127,128). En esta última fase del proceso de remodelado auricular interviene la activación de los fibroblastos, con aumento del depósito de tejido conectivo y de la fibrosis (129,130). Esto conduce a una disociación eléctrica entre los haces musculares y a una heterogeneidad de la conducción local, favoreciendo el mecanismo de reentrada y la perpetuación de la FA (131). En algunos casos, este proceso puede ocurrir antes de que debute clínicamente la FA (126).

Así mismo, este remodelado auricular, tanto funcional como estructural, junto con la estasis sanguínea, especialmente en la orejuela izquierda (OI), el daño endotelial inducido por la propia FA, la expresión de factores protrombóticos en la superficie endotelial auricular y la activación de plaquetas y células inflamatorias, tanto a nivel auricular como sistémico, conducen a un estado protrombótico generalizado (132,133).

Venas pulmonares

Las venas pulmonares (VP) desempeñan un papel fundamental en la FA. Por un lado en la génesis de la arritmia, pues se las considera el origen de las extrasístoles desencadenantes de FA. Por otro lado en el mantenimiento de la FA, ya que se considera que los periodos refractarios de las VP, más cortos que los auriculares, las discontinuidades musculares existentes en las VP, y la estructura anatómica del propio ostium de las mismas, facilitan el desarrollo de circuitos de reentrada que perpetúan la FA (134).

Fibrosis y escara auriculares

Aunque durante muchos años se había considerado la fibrosis como una consecuencia del remodelado auricular inducido por la FA, considerándolo un fenómeno difuso, actualmente se acepta, a raíz de un estudio publicado en 2009, que esta fibrosis auricular presenta una distribución que puede ser segmentaria (135), y que el tratamiento de estas zonas de fibrosis tras un procedimiento de ablación con catéter se asocia a una mejor evolución en el seguimiento (136). Dado que es sabido que las zonas de fibrosis están íntimamente relacionadas con los fenómenos de reentrada, todo ello respaldaría que, en última instancia, es un mecanismo de reentrada orgánica fija relacionado con esas áreas de fibrosis el que mantiene la FA, y no un mecanismo de reentrada funcional dinámica.

Por todo lo anterior, y a pesar de que se desconoce actualmente el mecanismo último de la FA, se considera que son los mecanismos de reentrada los que figuran detrás de la fisiopatología de esta arritmia. Además de lo previamente comentado sobre la importancia de la fibrosis auricular en el mantenimiento de la FA, otros datos apuntan hacia esta teoría. Por un lado, el hecho de que FA y flutter auricular (FLA) estén íntimamente relacionados, siendo el FLA un modelo clásico de reentrada orgánica, lo que podría sugerir que existe un mecanismo fisiopatológico similar en ambas entidades o, incluso, ser diferentes manifestaciones de la misma enfermedad. Por otro lado, el desencadenamiento de la FA mediante estimulación eléctrica y su terminación con cardioversión eléctrica, lo que descarta prácticamente los fenómenos de automatismo y actividad focal desencadenada como mecanismos de la FA, así como la finalización de la FA mediante radiofrecuencia sin compartimentar las aurículas, lo que apoya la teoría de la reentrada fija sobre las de reentrada funcional (137).

2.1.4. Diagnóstico

Para el diagnóstico de FA se precisa la realización de un electrocardiograma de superficie (ECG) en el que se cumplan las siguientes condiciones (1):

- Intervalos R-R totalmente irregulares, a excepción de coexistencia de FA con bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado.
- Ondas P indistinguibles o no definidas, aunque puede existir cierta actividad auricular, conocida como ondas f, de morfología, amplitud, longitud de ciclo y relación con el QRS totalmente variables.
- Cuando el ciclo auricular es discernible, su longitud de ciclo es variable y suele ser menor a 200 milisegundos.

En cuanto a la duración del episodio, cualquiera de ellos con una duración superior a 30 segundos se considera diagnóstico (1). Este límite temporal es totalmente arbitrario, y se sabe que no es infrecuente el hallazgo de episodios autolimitados de taquicardia auricular o de actividad auricular desorganizada tanto en grabadoras de eventos, u otras pruebas complementarias, como en sucesos almacenados en marcapasos, que no cumplen el criterio de duración para ser catalogados como FA, y cuyo significado clínico es desconocido dado que aún no se ha evaluado el efecto de la anticoagulación en este perfil de pacientes.

Una vez alcanzado el diagnóstico de FA, es preciso analizar en el ECG de 12 derivaciones la presencia de defectos de conducción o cardiopatía estructural. Así mismo se deberá realizar una ecocardiografía transtorácica (ETT) con el objetivo de identificar la presencia de cardiopatía estructural, evaluar el tamaño y función biventricular y el tamaño auricular (138). Por último, es preciso una determinación analítica para evaluar la función renal y tiroidea, iones, recuento sanguíneo completo y, eventualmente, algunos biomarcadores como péptidos natriuréticos o marcadores de daño miocárdico según proceda.

Adicionalmente, los pacientes con FA pueden precisar otras pruebas complementarias como monitorización ambulatoria mediante ECG para evaluar el grado de control de frecuencia cardíaca, ecocardiografía transesofágica (ETE) para el estudio más preciso de valvulopatías o descartar la presencia de trombos intracardiacos previo a cardioversión o ablación con catéter, test de isquemia o coronariografía en caso de clínica sugestiva de isquemia miocárdica concomitante, etc.

2.1.5. Clasificación

Patrones de la fibrilación auricular

Según la presentación, duración y finalización de los episodios, la FA se puede clasificar como (1):

- FA de novo o diagnosticada por primera vez: FA que no había sido diagnosticada antes.
- FA paroxística: episodios de FA autolimitados, la mayoría en las primeras 48 horas, aunque puede durar hasta 7 días.
- FA persistente: episodio de FA que se mantiene más de 7 días, incluidos aquellos episodios que se revierten eléctrica o farmacológicamente tras dicho periodo.
- FA persistente de larga duración: FA presente de manera continua durante más de 1 año, en el momento de adoptar la estrategia de control de ritmo.
- FA permanente: FA que se asume, tanto por el paciente como por el médico, como definitiva, por lo que no se adoptan medidas de control de ritmo cardíaco.

Según la condición clínica asociada (1)

- FA valvular: pacientes con valvulopatía mitral reumática o prótesis valvular mecánica. La American Heart Association (AHA) delimita este subgrupo a pacientes con estenosis mitral reumática moderada-severa, excluyendo al grado ligero, y portadores de prótesis mecánicas (139).
- FA no valvular: resto de pacientes, incluyendo a aquellos con valvulopatía aórtica, o insuficiencia/estenosis mitral leve no reumática. Dentro de esta definición, la AHA incluye a los pacientes con reparaciones valvulares, valvuloplastias y prótesis biológicas (139).

En las últimas recomendaciones de la European Society of Cardiology (ESC) se ha decidido sustituir el término “FA no valvular” por la enfermedad subyacente específica (1).

Según la carga sintomática

En función de si el paciente con FA lo manifiesta clínicamente o no, se cataloga como FA manifiesta o FA silente respectivamente, pasando ésta última frecuentemente inadvertida, teniendo consecuencias igualmente graves como ACV o muerte (140,141). En el caso de FA manifiesta, generalmente los pacientes presentan una serie de síntomas que impactan de manera significativa en su calidad de vida, como son palpitaciones, disnea, dolor torácico, estrés psicosocial, etc (1,142). Para la evaluación de la gravedad de esta sintomatología existe una escala validada, propuesta por la European Heart Rhythm Association (EHRA) (21,143–147), en la que se clasifica a los pacientes en 5 subgrupos en función de la severidad de sus síntomas:

- Clase 1: asintomáticos.
- Clase 2a: síntomas leves. La presencia de FA no afecta a la actividad diaria normal.
- Clase 2b: síntomas moderados. Los síntomas derivados de la FA, aun no afectando a la actividad diaria normal del paciente, resultan un problema para el mismo.
- Clase 3: síntomas graves. La actividad diaria normal se ve afectada por la sintomatología derivada de la FA.
- Clase 4: síntomas incapacitantes. La FA imposibilita la actividad normal del paciente.

Esta escala se debe utilizar para, en función de la sintomatología de los pacientes, guiar la estrategia óptima de tratamiento de manera individualizada (1). Se ha evidenciado que los

pacientes con síntomas moderados, aquellos que se encuadran en la clase 2b, son los que más se beneficiarían de una estrategia de control de ritmo cardiaco (21), aunque esta afirmación está pendiente de validación.

2.1.6. Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico

Desde que se publicara el trabajo de Wolf, “*Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*” en 1991, quedó patente la asociación de la FA con el desarrollo de ACV isquémico y otros eventos tromboembólicos, con un aumento de hasta 5 veces el riesgo de los mismos y el consiguiente aumento en la morbimortalidad de estos pacientes (148). Por ello, el tratamiento antitrombótico es la piedra angular del abordaje terapéutico de la FA, observándose una reducción relativa del riesgo de ACV del 64% con anticoagulación oral, y del 22% bajo tratamiento antiagregante, ambos comparados frente a placebo (149). Sin embargo, el tratamiento antitrombótico conlleva un exceso del riesgo de complicaciones hemorrágicas, siendo similar tanto con tratamiento antiagregante como bajo tratamiento anticoagulante (150,151). Por ello, es fundamental evaluar el perfil de riesgo isquémico - hemorrágico de cada paciente de manera individual para seleccionar la terapia antitrombótica más adecuada, para lo cual se han desarrollado diversas escalas de estratificación del riesgo tromboembólico y hemorrágico.

Evaluación del riesgo tromboembólico

Para la estratificación del riesgo tromboembólico en pacientes con FA existen escalas en las que se evalúan diversos factores que se asocian con un aumento de este riesgo, con el fin de identificar a los pacientes que se beneficiarían de iniciar un tratamiento anticoagulante. La escala de riesgo CHADS₂ fue la primera de ellas, basada en la presencia, en pacientes con FA, de determinados factores en los que existe evidencia de un aumento del riesgo de ictus (152,153). En ella se asigna un punto si el paciente tiene IC, HTA, edad ≥ 75 años o DM, y dos puntos si tiene antecedentes de ictus. Esta escala fue validada en 2001 en el trabajo de Gage “*Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation*” (154), clasificando a los pacientes, en función de su riesgo trombótico, en riesgo bajo (CHADS₂ = 0), riesgo moderado (CHADS₂ = 1) y alto riesgo (CHADS₂ ≥ 2). Sin embargo, aunque esta escala identifica bien a los pacientes de alto

riesgo, clasifica a más de la mitad de pacientes dentro del grupo de riesgo moderado, y los etiquetados de bajo riesgo presentan un riesgo de eventos embólicos superior al 3,2% (155).

En 2009, el grupo de Birmingham propuso, en su trabajo “*Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation*” (156) una nueva escala de riesgo, denominada CHA₂DS₂-VASc. En ella se asigna un punto si el paciente presenta IC, HTA, DM, enfermedad vascular (entendida como IAM, enfermedad arterial periférica o placa aórtica complicada), edad 65-75 años o sexo femenino (no se tiene en cuenta si el sexo es el único factor de riesgo presente), y dos puntos si presenta edad ≥ 75 años o antecedente de ACV. Esta nueva escala presentó mayor poder predictivo para ACV isquémico que la escala CHADS₂, ésta última con un estadístico C de 0,561 (IC95%; 0,450-0,672) frente a un estadístico C de 0,606 (IC95%; 0,513-0,699) para la escala CHA₂DS₂-VASc. Así mismo, la escala CHA₂DS₂-VASc se mostró superior a CHADS₂ en la identificación de los pacientes de bajo riesgo, de modo que en la misma cohorte de pacientes, el esquema CHADS₂ clasificó como grupo de bajo riesgo al 20,4% de la población, de los que un 1,4% presentaron eventos tromboembólicos en el seguimiento, frente al esquema CHA₂DS₂-VASc que clasificó como bajo riesgo al 9,2%, de los que ningún paciente presentó eventos tromboembólicos en el seguimiento. La capacidad para identificar a los pacientes de bajo riesgo de eventos tromboembólicos es de suma importancia, pues son estos pacientes los que no se beneficiarían del inicio de un tratamiento anticoagulante, habiéndose evidenciado la superioridad de la escala CHA₂DS₂-VASc sobre la escala CHADS₂ en numerosos estudios (157–160). Por otro lado, la escala CHA₂DS₂-VASc también se ha mostrado superior a la hora de clasificar a los pacientes de riesgo tromboembólico intermedio, como se observó en el estudio de Coppens et al. en 2013 (161), en el que, de los 4.670 pacientes estratificados como riesgo intermedio con una puntuación de 1 en la escala CHADS₂, un 26% se mantuvieron en este estrato con la nueva escala (CHA₂DS₂-VASc = 1), mientras que reclasificó al 74% como pacientes de alto riesgo (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2). En el seguimiento, el 0,9% (IC95%; 0,6-1,3) y el 2,1% (IC95%; 1,8-2,5) de los pacientes con una puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc de 1 punto y ≥ 2 puntos respectivamente, presentaron eventos tromboembólicos.

Por ello, actualmente todas las guías de práctica clínica recomiendan el uso de la escala CHA₂DS₂-VASc para la estratificación del riesgo tromboembólico en los pacientes

con FA no valvular (1,139) - tabla 1 -, recomendando la anticoagulación oral crónica en aquellos pacientes con puntuación ≥ 2 (recomendación clase I) y con puntuación = 1 (recomendación clase IIa según ESC, IIb según AHA), contraindicando la anticoagulación en pacientes de bajo riesgo (CHA₂DS₂-VASc = 0).

Tabla 1.

Factores clínicos de riesgo de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y embolia sistémica en la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc.

Factor de riesgo CHA ₂ DS ₂ -VASc	Puntos
<i>Insuficiencia cardíaca congestiva.</i>	
Signos/síntomas de IC o evidencia objetiva de FEVI reducida.	+ 1
<i>Hipertensión.</i>	+ 1
Presión arterial en reposo > 140/190 mmHg en al menos dos ocasiones o tratamiento antihipertensivo en curso.	
<i>Edad ≥ 75 años.</i>	+ 2
<i>Diabetes mellitus.</i>	+ 1
Glucosa en ayunas > 125 mg/dl (7 mmol/l) o tratamiento hipoglucemiante oral y/o insulina.	
<i>ACV, AIT o tromboembolia previos.</i>	+ 2
<i>Enfermedad vascular.</i>	+ 1
Infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aortica previos.	
<i>Edad entre 65 y 74 años.</i>	+ 1
<i>Categoría de sexo (femenino).</i>	+ 1

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IC: insuficiencia cardíaca.

Por otro lado, aunque hay datos que sugieren que el deterioro de la función renal se asocia a un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos y cardiovasculares en pacientes con FA (162,163), diversos estudios han demostrado que la adición de la función renal a los esquemas existentes para la predicción del riesgo tromboembólico (CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc) no suponen una mejora en el poder predictivo para ACV o embolismo sistémico (163–165).

Evaluación del riesgo hemorrágico

La terapia anticoagulante, al igual que cualquier otro tratamiento, conlleva efectos secundarios indeseados, siendo el aumento del riesgo de hemorragia, especialmente la hemorragia intracraneal, el efecto adverso más temido asociado a este tratamiento. Por ello es necesario establecer el riesgo hemorrágico individual de cada paciente antes de iniciar cualquier tratamiento anticoagulante. Para ello se han desarrollado varias escalas de estratificación de riesgo hemorrágico, siendo la escala HAS-BLED la más empleada y validada (166). En ella se asigna un punto ante la presencia de cada uno de los factores de riesgo hemorrágico que forman el acrónimo HAS-BLED (“hypertension” [hipertensión arterial entendida como presión arterial sistólica > 160 mmHg], “abnormal renal / liver function” [alteración de la función renal o hepática entendidas como cifras de creatinina > 200 µmol/l (2,26 mg/dl), diálisis, trasplante renal, bilirrubina por encima de 2 veces el límite de la normalidad, enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite de la normalidad], “stroke” [ACV previo], “bleeding history or predisposition” [historia de sangrado previo o predisposición a ello], “labile INR” [INR lábil, entendido como rango en tiempo terapéutico menor del 60% para pacientes en tratamiento con anticoagulantes antivitaminas K], “elderly” [edad > 65 años], “drugs / alcohol concomitantly” [tratamiento concomitante con fármacos como antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes, y consumo excesivo de alcohol]). Se catalogan como pacientes de bajo riesgo de sangrado aquellos con una puntuación ≤ 1, riesgo moderado si presentan 2 puntos, y alto riesgo para aquellos con puntuación ≥ 3 puntos. La escala HAS-BLED, en comparación con otras escalas de predicción de riesgo hemorrágico (ATRIA, HEMORR₂HAGES), se ha mostrado como la de mayor poder predictivo de hemorragia intracraneal (167,168), como la de mayor poder predictivo de cualquier sangrado clínicamente relevante (169), y además está validada para predecir el riesgo de sangrado en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos (170). Además de presentar el

mayor poder predictivo para complicaciones hemorrágicas, la escala HAS-BLED resulta de gran utilidad en la práctica clínica porque identifica los factores de riesgo hemorrágico que son modificables (HTA, uso concomitante de fármacos o consumo de alcohol) y que, actuando sobre ellos, se puede reducir el riesgo hemorrágico del paciente. Por todo ello, la escala HAS-BLED es la recomendada en la mayoría de las guías de práctica clínica para la evaluación del riesgo hemorrágico (1,139). Hay que destacar que, aunque una puntuación elevada en la escala HAS-BLED implique un alto riesgo de eventos hemorrágicos, ésta no debe ser razón, o no la única, para no iniciar o suspender el tratamiento anticoagulante en pacientes con FA, sino que debe servir de guía para identificar y corregir posibles factores o situaciones que incrementen el riesgo hemorrágico del paciente.

2.1.7. Tratamiento

El manejo de los pacientes con FA se fundamenta en 2 pilares, el tratamiento antitrombótico para la prevención de ACV y embolias sistémicas, y el manejo de la arritmia en sí, decidiendo entre una estrategia de control de frecuencia cardiaca o una estrategia de control del ritmo cardiaco mediante cardioversión y mantenimiento en ritmo sinusal. Así mismo, resulta fundamental la detección y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular y enfermedades asociadas al desarrollo y perpetuación de la FA (figura 2).

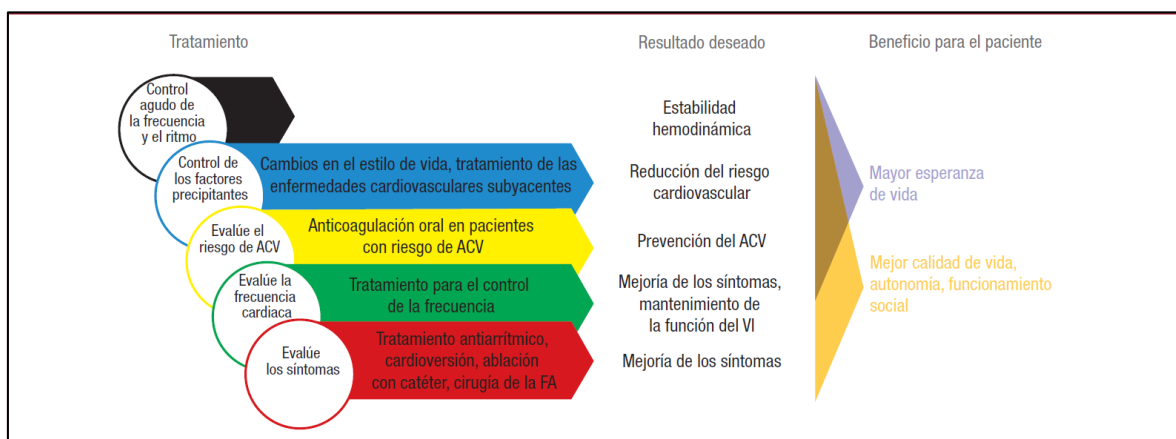


Figura 2. Tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular, resultados cardiovasculares deseados y beneficios para los pacientes.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation developed in collaboration with the EACTS. Rev Esp Cardiol. 2017 Jan 1;70(1):50.e1-50.e8

Tratamiento antitrombótico

Como se ha comentado previamente, a la hora de iniciar un tratamiento antitrombótico en pacientes con FA es fundamental determinar, de manera individual, el beneficio clínico neto en cada paciente, ponderando el riesgo de fenómenos tromboembólicos y hemorrágicos, especialmente los episodios de sangrado intracraneal. En la literatura existe evidencia demostrada de que el riesgo de hemorragia intracraneal es similar en pacientes con FA tratados con anticoagulación oral o con ácido acetilsalicílico (AAS), pero únicamente el tratamiento anticoagulante proporciona un beneficio clínico neto con una disminución del riesgo de eventos tromboembólicos(150,171–173). Por ello, actualmente no se recomienda la antiagregación en pacientes con FA en las guías de práctica clínica europeas, independientemente de la puntuación CHA₂DS₂-VASc (1). Sin embargo, en las guías americanas de 2014 se aceptaba la prescripción de antiagregación en monoterapia con AAS en pacientes con CHA₂DS₂-VASc = 1 (sin considerar el factor sexo) como alternativa a la anticoagulación o a la abstención terapéutica (174). En un reciente documento de actualización de dicha guía americana, se ha cambiado la indicación en ese perfil de pacientes, recomendando la anticoagulación oral con una clase de recomendación IIb (139).

Respecto al beneficio de la anticoagulación, éste se observa en la mayoría de pacientes con FA, excepto en aquellos con bajo riesgo de eventos tromboembólicos (CHA₂DS₂-VASc = 0) y con riesgo hemorrágico moderado (175). Por ello, en pacientes con CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 hay unanimidad en la recomendación de anticoagulación en las diferentes guías de práctica clínica, aunque difieren en el nivel de recomendación en función de la puntuación CHA₂DS₂-VASc. En pacientes con CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 en hombres o ≥ 3 en mujeres, tanto las guías europeas como las americanas recomiendan la anticoagulación oral con una clase de recomendación I, nivel de evidencia A. En caso de pacientes con CHA₂DS₂-VASc = 1 en hombres o = 2 en mujeres, se recomienda, del mismo modo, la anticoagulación oral, aunque con una clase de recomendación IIa y nivel de evidencia B en las guías europeas, y clase de recomendación IIb y nivel de evidencia C-LD según las americanas. Finalmente, dado el bajo riesgo de eventos embólicos en pacientes con CHA₂DS₂-VASc = 0, las guías europeas contraindican la anticoagulación en este perfil de pacientes (clase de recomendación III, nivel de evidencia B), mientras que las guías americanas recomiendan omitir la anticoagulación (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B) (1,139,174).

Estrategia de control de ritmo cardiaco o control de frecuencia cardiaca

La decisión de adoptar una estrategia basada en el control únicamente de la frecuencia cardiaca frente a intentar una reversión de la FA a ritmo sinusal, conocida como estrategia de control de ritmo, es uno de los aspectos más controvertidos actualmente en cuanto al manejo de esta patología. La evidencia disponible demuestra la eficacia de los fármacos antiarrítmicos frente a placebo en la consecución y mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA (176–180). Sin embargo, todos los trabajos que han comparado estrategias de control del ritmo frente a control de frecuencia han arrojado resultados neutros (178,181–184), incluso con cierta tendencia favorable hacia el control de frecuencia cardiaca, posiblemente relacionada con los efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos. A pesar de lo anterior, existen indicios que señalan que el mantenimiento del ritmo sinusal podría resultar beneficioso en estos pacientes. En primer lugar, el metaanálisis publicado en 2013 por Chatterjee et al. corroboró dicha ausencia de beneficio en la estrategia de control del ritmo en la cohorte general, aunque en el subgrupo de pacientes menores de 65 años sí halló una reducción de la mortalidad total entre los pacientes del grupo de control del ritmo (182). Por otro lado, en un subanálisis del estudio AFFIRM se evidenció un mejor pronóstico en los pacientes que persistían en ritmo sinusal, independientemente de que se hubiera establecido una estrategia de control de frecuencia o del ritmo (185). Por último, la falta de beneficio pronóstico del control del ritmo en los trabajos publicados podría estar en relación con un corto periodo de seguimiento, dado que análisis con un seguimiento más prolongado han mostrado una disminución de la mortalidad con la estrategia de control del ritmo (186). Por tanto, la decisión de adoptar una u otra estrategia debe ser individualizada, resultando aceptable optar por el control del ritmo en pacientes menores de 65 años y en aquellos que, a pesar de un adecuado control de la frecuencia cardiaca, persistan sintomáticos (1).

Tratamiento de comorbilidades

Es bien sabido que numerosos factores de riesgo cardiovascular y otras enfermedades concomitantes incrementan el riesgo de FA, dificultando el control de estos pacientes. Entre estas entidades figuran la HTA, DM, disfunción tiroidea - tanto hipo como hipertiroidismo -, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol, ERC, IAM, IC, valvulopatías, EPOC, SAOS / SAHS. Es fundamental la detección y tratamiento adecuados de estas comorbilidades para la consecución de un tratamiento óptimo de los pacientes con FA.

2.2. Impacto pronóstico de la fibrilación auricular

La FA se asocia con un aumento de la probabilidad de eventos adversos cardiovasculares y renales, así como de la mortalidad total y cardiovascular (187–189). En términos de mortalidad, la mayoría de los estudios señalan la FA como un factor de riesgo independiente en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida, con cardiopatía isquémica y con enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, los datos publicados en cuanto a la mortalidad en pacientes con FA e insuficiencia cardíaca resultan contradictorios, con trabajos que señalan un incremento del riesgo de muerte en estos pacientes frente a otras publicaciones en las que no se ha hallado influencia pronóstica entre los pacientes con FA.

2.2.1. Fibrilación auricular en población sin enfermedad cardiovascular establecida

El impacto pronóstico de la FA ya fue descrito por Benjamin et al. en 1998 en su trabajo “*Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death The Framingham Heart Study*” (26). Partiendo de la cohorte inicial del estudio Framingham, que incluyó a 5209 personas, analizaron el seguimiento a 40 años de los sujetos comprendidos entre los 55 y los 94 años, de los cuales 296 hombres y 325 mujeres desarrollaron FA. La tasa cruda de mortalidad fue superior en los sujetos con FA respecto a los que permanecían en ritmo sinusal, independientemente del sexo y de la edad, como se muestra en la figura 3. Para estimar el exceso de mortalidad atribuible a la FA llevaron a cabo un modelo multivariable ajustado por los principales FRCV y enfermedades cardiovasculares, en el que la FA se mostraba como un factor de riesgo independiente para mortalidad, con una odds ratio (OR) de 1,5 (intervalo de confianza al 95% (IC95%), 1,2 - 1,8) en hombres y OR 1,9 (IC95%; 1,5 - 2,2) en mujeres. Así mismo, en dicho modelo ajustado, los autores analizaron el impacto pronóstico de la FA entre los pacientes que no presentaban enfermedad valvular u otra enfermedad cardiovascular establecida, mostrándose igualmente como un factor de riesgo independiente, con más del doble de riesgo de muerte respecto a los pacientes en ritmo sinusal (OR 2,4 (IC95%; 1,8 - 3,3) en hombres y OR 2,2 (IC95%; 1,6 - 3,1) en mujeres).

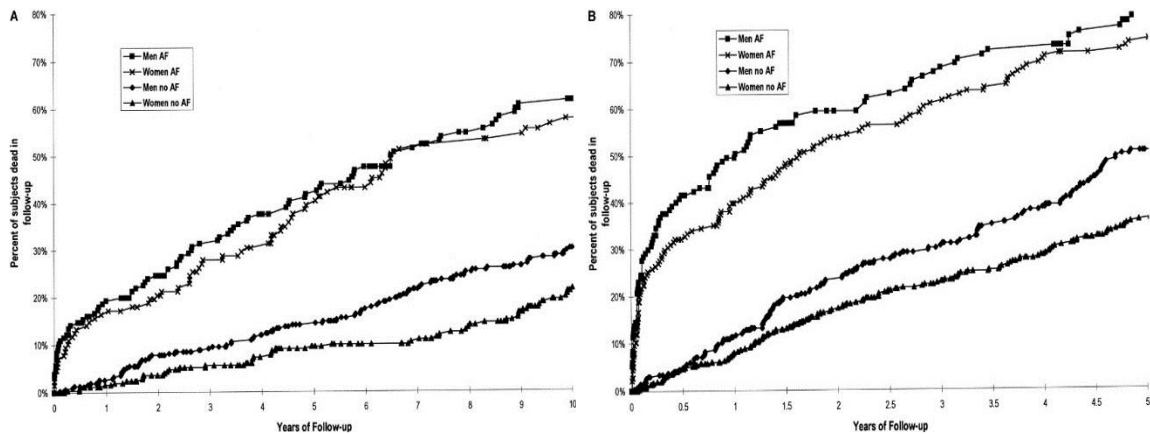


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en sujetos entre 55 y 74 años (panel A) y entre 75 y 94 años (panel B).

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. Circulation. 1998 Sep 8;98(10):946-52.

Esta diferencia en el riesgo de mortalidad entre hombres y mujeres con FA se ha visto refrendada en trabajos posteriores. El metaanálisis publicado por Emdin et al. en 2016 (190), analizando 30 estudios que incluyeron a 4.371.714 pacientes, mostró que la FA se asocia con un mayor riesgo de mortalidad en mujeres respecto a hombres (ratio de riesgos relativos 1,12 (IC95% 1,07-1,17)), así como un mayor riesgo de ACV e IC. Entre las posibles causas de este exceso de riesgo en mujeres los autores señalan que las diferencias fisiológicas o psicosociales entre sexos pueden influir en los efectos de la FA en el riesgo cardiovascular, como por ejemplo el hecho de que las mujeres presentan mayor riesgo de torsade de pointes, o el mayor riesgo de sangrado de las mismas bajo tratamiento anticoagulante.

La evidencia de que la FA comporta un aumento del riesgo de muerte en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida se ha visto apoyada por los hallazgos de numerosos trabajos. Conen et al. (28) evidenciaron que, en una cohorte de 34.722 mujeres sin enfermedad cardiovascular, el desarrollo de FA se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa (hazard ratio (HR) 1,70 (IC95%; 1,30 - 2,22)), mortalidad cardiovascular (HR 2,57 (IC95%; 1,63 - 4,07)) y mortalidad de causa no cardiovascular (HR 1,42 (IC95%; 1,02 - 1,98)) tras realizar un adecuado ajuste por los principales FRCV y enfermedades cardiovasculares. El estudio publicado por el grupo sueco en 2014 aporta datos similares (191). Analizaron 9519 pacientes con FA sin enfermedad cardiovascular de base y los compararon con 12.468 controles no hospitalarios. De nuevo la presencia de FA se asoció a un incremento de la mortalidad (HR 1,4 (IC95%; 1,3 - 1,6) en mujeres, HR 1,2 (IC95%; 1,0 - 1,3) en hombres).

Dos metaanálisis recientes confirman los hallazgos presentes en la literatura. En el trabajo del grupo de Oxford publicado en 2016 (189), Odutayo et al. incluyeron 104 estudios de cohortes que incluían un total de 9.686.513 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 3,1 años y tras un adecuado ajuste por los distintos FRCV y enfermedades cardiovasculares, la presencia de FA se confirmó nuevamente como un factor de riesgo independiente de mortalidad (riesgo relativo (RR) 1,46 (IC95%; 1,39 - 1,54)), así como para mortalidad cardiovascular (RR 2,03 (IC95%; 1,79 - 2,30)), ACV (RR 2,42 (IC95%; 2,17 - 2,71)), CI (RR 1,61 (IC95%; 1,38 - 1,87)), IC (RR 4,99 (IC95%; 3,04 - 8,22)), ERC (RR 1,64 (IC95%; 1,41 - 1,91)) y enfermedad arterial periférica (RR 1,31 (IC95%; 1,19 - 1,45)). En el metaanálisis de Ruddox et al. (192), el grupo noruego incluyó 15 estudios de cohortes con un total de 220.928 pacientes, todos ellos con enfermedad cardiovascular en fase estable o sin ella. La presencia de FA, tras una mediana de seguimiento de 4,9 años y ajuste por los principales FRCV y enfermedades cardiovasculares, se asoció con casi el doble de mortalidad respecto a los pacientes en ritmo sinusal (RR 1,95 (IC95%; 1,50 - 2,54)). Del mismo modo, la FA se asoció con un aumento del riesgo de IAM (RR 1,54 (IC95%; 1,28 - 1,85)) y de IC (RR 4,62 (IC95%; 3,13 - 6,83)).

Por tanto, parece que hay consenso en la literatura médica a la hora de señalar a la FA como un factor pronóstico adverso en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida, con un mayor impacto entre mujeres, así como un incremento del riesgo de cardiopatía isquémica, ictus isquémico e insuficiencia cardíaca.

2.2.2. Fibrilación auricular en población con cardiopatía isquémica

El desarrollo de FA tras un IAM es una complicación frecuente, dado que presentan factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos comunes, con una incidencia entre el 6 y el 21% según las series (85,193). En comparación con otras complicaciones asociadas a la cardiopatía isquémica como la IC o las arritmias ventriculares, la aparición de FA durante la fase aguda del IAM no suele ser percibido como un evento crítico, sin embargo, sumado al daño miocárdico debido a la isquemia, el desarrollo de FA contribuye a un incremento de la morbimortalidad en estos pacientes (29,85,202,194–201). Diversos mecanismos han sido sugeridos como causa del exceso de mortalidad en pacientes con IAM que desarrollan FA, como son el incremento en la demanda de oxígeno por el miocardio, la reducción del gasto

cardíaco debido a la pérdida de contracción auricular y el ritmo rápido e irregular, así como una mayor predisposición a presentar taquicardia ventricular y muerte súbita (203).

El trabajo publicado en 1999 por el grupo danés de Pedersen et al. (29) “*The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction*” incluyó a 6676 pacientes con IAM, de los cuales un 21% presentaron FA durante el seguimiento. La mortalidad cruda fue significativamente superior en los pacientes con FA respecto a los que se mantuvieron en ritmo sinusal, tanto durante la hospitalización (18% vs 9%, $p < 0,001$) como tras un periodo de seguimiento de 5 años tras el alta (56% vs 34%, $p < 0,001$) como se muestra en la figura 4. Tras un exhaustivo ajuste por los principales FRCV y enfermedades cardiovasculares, este estudio puso en evidencia que el desarrollo de FA tras un IAM se comportaba como un factor de riesgo independiente tanto de mortalidad intrahospitalaria (OR 1,5 (IC95%; 1,2 - 1,9)) como de mortalidad a largo plazo (RR 1,3 (IC95%; 1,2 - 1,4)).

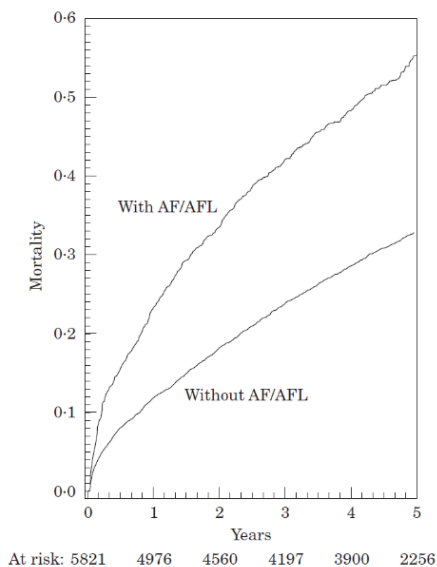


Figura 4. Mortalidad cruda a los 5 años de seguimiento en supervivientes a infarto agudo de miocardio en función de la presencia de fibrilación o flutter auricular (AF/AFL) o sin ella.

Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1999 May;20(10):748–54.

En 2015, un grupo de trabajo francés publicó varios trabajos en los que ponía el foco en los episodios de FA silentes (199,200), señalando que ninguna forma de FA debería ser ignorada en el seno de un IAM, haciendo especial énfasis en la detección de los episodios de FA asintomáticos. Stamboul et al. evidenciaron que, en el seno de un IAM, la incidencia de FA silente es tres veces superior a los episodios de FA sintomáticos (16% vs 5%). Así mismo, señalaron que la FA silente se comportaba como un predictor independiente de mortalidad del mismo modo que la FA sintomática, con una mortalidad intrahospitalaria del

10,4% y del 5,7% al año de seguimiento, frente a la FA sintomática con una mortalidad intrahospitalaria del 17,8% y del 18,8% al año de seguimiento.

Los dos únicos metaanálisis enfocados en el impacto pronóstico de la FA en pacientes con IAM se han publicado en la última década, y corroboran los hallazgos descritos hasta el momento en la literatura. En 2011 Jaber et al. (196) llevaron a cabo un metaanálisis que incluyó 43 estudios y 278.854 sujetos, situándose la incidencia de FA en el 13%. En este trabajo la presencia de FA en pacientes con IAM se asoció con un incremento del 46% del riesgo de muerte en este perfil de pacientes (OR 1,46 (IC95%; 1,35 - 1,58)) tras el ajuste por los principales factores confusores. Este incremento del riesgo de mortalidad se constató tanto en pacientes con FA de nueva aparición tras el IAM (OR 1,37 (IC95%; 1,26 - 1,49)) como en pacientes con FA previa (OR 1,28 (IC95%; 1,16 - 1,40)). En 2012 el grupo de trabajo italiano liderado por Angeli et al. (197) publicó un metaanálisis en el que incluyeron 24 estudios para evaluar el impacto pronóstico de la FA en pacientes con IAM en términos de mortalidad intrahospitalaria. Mostraron nuevamente que la presencia de FA conlleva un aumento del riesgo de mortalidad, con un incremento de más del doble en comparación con los pacientes en ritmo sinusal (OR 2,40 (IC95%; 2,05 - 2,80)). Estratificando en función del tipo de FA, el riesgo de mortalidad en los pacientes con FA de novo fue mayor (OR 3,38 (IC95%; 2,98 - 3,83)) que en aquellos con FA permanente (OR 2,01 (IC95%; 1,70 - 2,38)) en comparación con los que mantenían el ritmo sinusal. Así mismo evidenciaron que, a diferencia de los resultados del trabajo de Jabre et al., sí existía una diferencia pronóstica en función del subtipo de FA, presentando los pacientes con FA de novo un incremento del riesgo de mortalidad del 87% en comparación con aquellos con FA permanente (OR 1,87 (IC95%; 1,16 - 3,04)).

A la vista de estos hallazgos, se puede concluir que la presencia de FA en pacientes que sufren un IAM, independientemente de que se trate de una FA preexistente o de un episodio de nueva aparición, se asocia con un peor pronóstico vital a corto y medio-largo plazo, si bien los episodios de FA de nueva aparición conllevan un incremento mayor del riesgo de mortalidad. Así mismo, es de destacar que incluso los episodios asintomáticos de FA ensombrecen el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica.

2.2.3. Fibrilación auricular en población con accidente cerebrovascular

La presencia de FA se ha documentado en el 13 - 31% de los casos de ACV isquémicos en diversos estudios poblacionales, incrementando cinco veces el riesgo de ictus (148,204,205). En la literatura, numerosos trabajos han evidenciado que los pacientes con ACV isquémico asociado a FA, en comparación con otras etiologías de ictus isquémico, presentan mayor severidad en fase aguda, mayor discapacidad, mayor recurrencia de ACV en el seguimiento y mayor mortalidad a corto y largo plazo (32,206–208).

En 1996 Lin et al. publicaron los datos obtenidos tras 40 años de seguimiento a la cohorte de Framingham (32). Entre los 5070 sujetos iniciales, sin enfermedad cardiovascular establecida todos ellos, 508 presentaron ACV isquémico durante el seguimiento, el 20% de ellos asociados a FA. La severidad del ictus fue mayor en aquellos relacionados con FA en comparación con los asociados a otras etiologías, presentando un desenlace fatal el 25% de los ictus en pacientes con FA frente al 14% en pacientes sin FA ($p=0,048$). En el seguimiento a 30 días, en un modelo multivariable ajustado por edad, tabaquismo y enfermedad coronaria, la FA se mostró como un factor de riesgo independiente de mortalidad, con una OR 1,84 (IC95%; 1,04 - 3,27). Al año de seguimiento, la supervivencia fue significativamente peor entre los pacientes con FA como se aprecia en la figura 5, constatándose que el 63% de los pacientes con ictus asociado a FA y el 34% de los ictus de otra etiología habían fallecido. Así mismo, los autores evidenciaron que los ictus relacionados con FA presentaban peor situación funcional en el momento agudo, presentando dependencia severa el 73,3% de los pacientes con ACV y FA frente al 32,5% de los pacientes sin FA ($p<0,001$). Al año de seguimiento, continuaban con peor situación funcional los pacientes con FA, aunque sin alcanzar significación estadística.

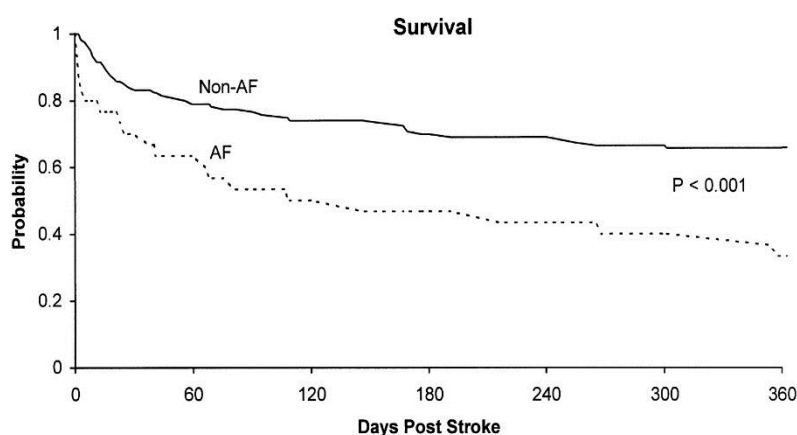


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia en sujetos con ictus asociado o no a fibrilación auricular (AF).

Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation: The Framingham study. Stroke. 1996;27(10):1760–4.

En 2005 el grupo de trabajo italiano de Marini et al. (206) publicó el análisis de un registro de base poblacional en el que incluyeron a 3.530 pacientes que habían sufrido un primer episodio de ictus isquémico. En el 24,6% de dicha cohorte se documentó la presencia de FA, constatándose que estos pacientes presentaban mayor edad y comorbilidades cardiovasculares que los pacientes en ritmo sinusal. La mortalidad de los pacientes con FA en los primeros 30 días (32,5% vs. 16,2%) y durante el primer año (49,5% vs. 27,1%) fue superior a los pacientes sin arritmia, así como la recurrencia de ACV en el primer año de seguimiento (6,9% vs. 4,7%). Con una mediana de seguimiento de 45 meses, el seguimiento a largo plazo también evidenció una peor evolución de los pacientes con FA, hallando que la presencia de FA, tras un adecuado ajuste en un modelo multivariable, fue un factor predictor independiente de mortalidad a los 30 días y al año tras el evento índice (HR 1,47 (IC95%; 1,25 - 1,72) y HR 1,51 (IC95%; 1,30 - 1,74)) respectivamente.

En la misma línea que los trabajos anteriores, Hannon et al. (207) realizaron un análisis prospectivo de una cohorte de 294.592 individuos, de los cuales 568 presentaron ACV, estando el 31,2% de ellos asociado a la presencia de FA. Este subgrupo de pacientes presentaban mayor edad y mayor frecuencia de enfermedad coronaria que aquellos individuos sin FA, así como mayor frecuencia de ictus previo (21,9% vs. 12,8%). Los investigadores analizaron la severidad del ACV y sus secuelas en las cohortes de pacientes con FA y sin ella. Se constató que los pacientes con ACV asociado a FA presentaban mayor daño neurológico según la escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), con una mediana de 6 ($p=0,008$) en comparación con la mediana de 4 de los pacientes sin FA. Así mismo se evidenció que los ACV asociados a FA presentaban mayor nivel de discapacidad en fase aguda (primeras 72 horas) evaluados según la escala modificada de Rankin (mediana de 4 vs. 3, $p<0,001$) en comparación con los pacientes en ritmo sinusal. Durante el seguimiento, los pacientes con ACV secundarios a FA presentaban mayor nivel de discapacidad a los 7, 28 y 90 días tras el ictus ($p<0,001$), comportándose ésta como un factor predictor independiente de discapacidad severa (definida como una puntuación en la escala modificada de Rankin mayor de 3) a los 90 días, con una OR 2,1 (IC95%; 1,3 - 3,7).

A tenor de las evidencias disponibles, parece demostrado que los ACV asociados a FA presentan mayor gravedad inicial y peor situación funcional en los supervivientes durante el seguimiento, mayor mortalidad tanto en fase aguda como a medio-largo plazo, y mayor riesgo de recurrencia de ACV.

2.2.4. Fibrilación auricular en población con insuficiencia cardiaca

Mientras que la asociación entre FA e insuficiencia cardiaca está bien documentada (33,34,209), los datos publicados respecto al impacto de la FA en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardiaca resultan contradictorios, a diferencia de lo descrito en población con enfermedad coronaria o cerebrovascular. En esto contexto, hay trabajos que muestran un incremento del riesgo de muerte en este perfil de pacientes (35–42,45,46,48,51,52,209,210), otros, sin embargo, no hallaron influencia pronóstica de la FA en esta cohorte de pacientes (53,54,63,212–214,55–62) e, incluso, existe un trabajo que señala una disminución del riesgo de muerte en los pacientes con FA (64).

Existen numerosas publicaciones que señalan a la FA como un factor pronóstico adverso en este tipo de pacientes. En 1990, Middlekauff et al. (37) señalaron que la presencia de FA en pacientes ingresados por IC avanzada (en estadios III-IV de la New York Heart Association - NYHA -) se asoció a disminución de la supervivencia al año de seguimiento en comparación con los pacientes en ritmo sinusal, comportándose como un factor de riesgo independiente tanto de mortalidad total como de muerte súbita en un modelo multivariable ajustado. Hallazgos similares mostraron Dries et al. (38) en un análisis retrospectivo de los estudios SOLVD, aunque incluyendo pacientes en NYHA I-II. En este trabajo hallaron que los pacientes con FA, con un seguimiento medio de 33 meses, presentaron mayor mortalidad por cualquier causa (34% vs. 23%, $p < 0,001$) en comparación con los pacientes en ritmo sinusal, comportándose la FA como un factor de riesgo independiente de mortalidad en el análisis multivariable (RR 1,34 (IC95%; 1,12 - 1,62)). En la misma línea se sitúan los estudios DIG (39) y Val-HeFT (40), publicados en el año 2000 y 2005 respectivamente. Más recientemente (2017), un grupo sueco ha publicado un análisis de los pacientes incluidos en el registro sueco de insuficiencia cardiaca (52). El objetivo del trabajo fue evaluar el impacto pronóstico de la FA en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada, reducida o en rango intermedio, en comparación con los pacientes en ritmo sinusal. El registro incluía 41.446 pacientes, de los cuales el 23% presentaba FEVI conservada, 22% intermedia y 55% FEVI reducida. Hallaron que, con una mediana de seguimiento de 2,2 años, la presencia de FA se asociaba a un aumento de la mortalidad en los 3 grupos de pacientes, con un HR 1,11 (IC95%; 1,02 - 1,21) en pacientes con FEVI conservada, 1,22 (IC95%; 1,12 - 1,33) con FEVI intermedia y 1,17 (IC95%; 1,11 - 1,23) con FEVI reducida.

En consonancia con los datos anteriores, en la última década se han publicado varios metaanálisis y revisiones sistemáticas. En 2009, Mamas et al. (41), del grupo de Manchester, publicaron su metaanálisis en el que incluyeron 16 estudios, siete de ellos eran estudios aleatorizados y nueve estudios observacionales, con un total de 53.969 pacientes con insuficiencia cardiaca. Del total de estudios analizados, cinco de los trabajos aleatorizados y otros cinco de los observacionales incluyeron pacientes con FEVI reducida exclusivamente, los 2 estudios aleatorizados restantes y 3 trabajos observacionales incluyeron pacientes con IC independientemente de la FEVI, y un único estudio observacional incluyó solamente pacientes con IV con FEVI conservada. La prevalencia de FA se situó entre el 13,7% de los estudios aleatorizados y el 29% de los observacionales. En este trabajo se analizaron por separado los resultados provenientes de estudios aleatorizados de los observacionales. Como se puede observar en las figura 6 y 7, en ambos análisis, y tras realizar un ajuste multivariable por los principales factores confusores, la presencia de FA se mostró como un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes con IC, con una OR 1,40 (IC95%; 1,32 - 1,48) para el análisis de los estudios aleatorizados, y con una OR 1,14 (IC95%; 1,03 - 1,26)

en los trabajos observacionales.

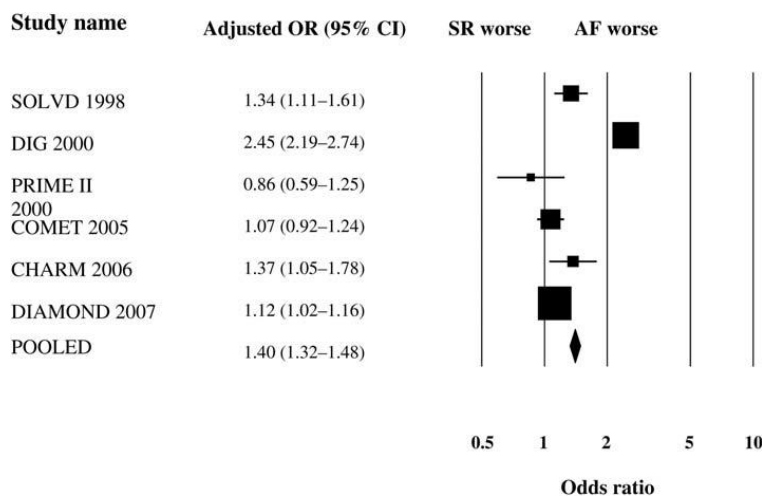


Figura 6. Gráfico de forest plot en el que se compara la mortalidad ajustada tras análisis multivariable de los estudios aleatorizados.

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 Jul;11(7):676–83.

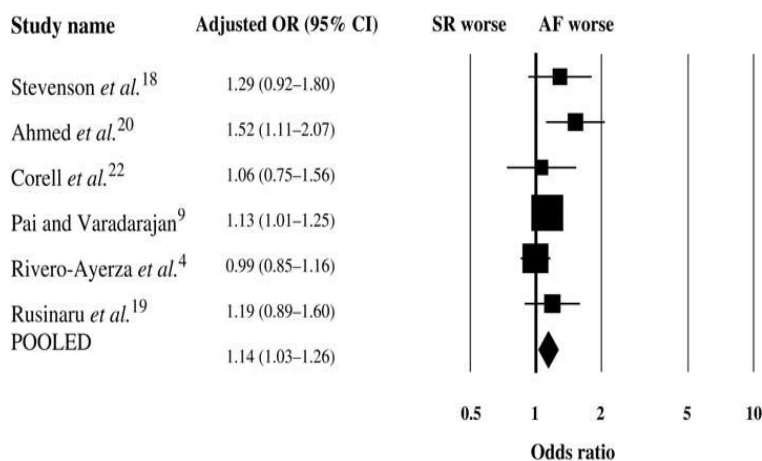


Figura 7. Gráfico de forest plot en el que se compara la mortalidad ajustada tras análisis multivariable de los estudios observacionales.

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 Jul;11(7):676–83.

En 2017, Oduyayo et al. publicaron su trabajo “*Prognostic Importance of Atrial Fibrillation Timing and Pattern in Adults With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis*” en el que incluyeron 114.204 pacientes con IC procedentes de 33 estudios observacionales (51). Nuevamente los autores hallaron que la FA se mostraba como un factor de riesgo independiente de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular, independientemente de que la presencia de FA fuera previa (FA prevalente) o posterior al diagnóstico de IC (FA incidente), o de si la IC era con FEVI conservada o reducida. En función del patrón de FA, este trabajo muestra que el RR para mortalidad por cualquier causa es superior en caso de que la FA se desarrolle posteriormente a la IC, siendo del 1,19 (IC95%; 1,03 - 1,38) en caso de FA prevalente, y del 2,21 (IC95%; 1,96 - 2,49) en FA incidente. En función de la FEVI, el RR para mortalidad por cualquier causa es del 1,24 (IC95%; 1,10 - 1,41) en FEVI conservada (figura 8), y 1,12 (IC95%; 1,05 - 1,19) en pacientes con FEVI reducida (figura 9).

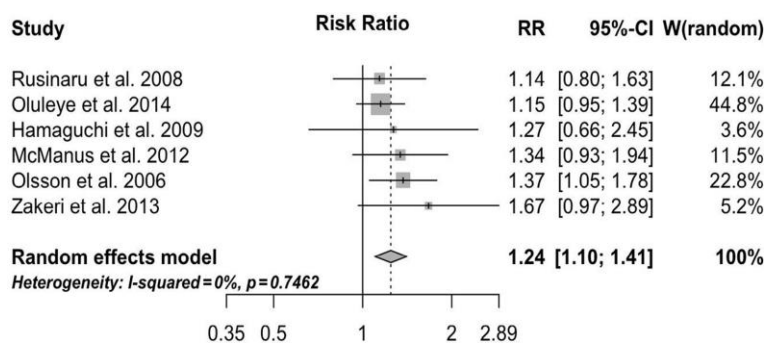


Figura 8. Asociación entre FA y mortalidad en adultos con IC y FEVI conservada.

Oduyayo A, Wong CX, Williams R, Hunn B, Emdin CA. *Prognostic Importance of Atrial Fibrillation Timing and Pattern in Adults With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Card Fail. 2017 Jan 1 [cited 2020 Mar 10];23(1):56–62.*

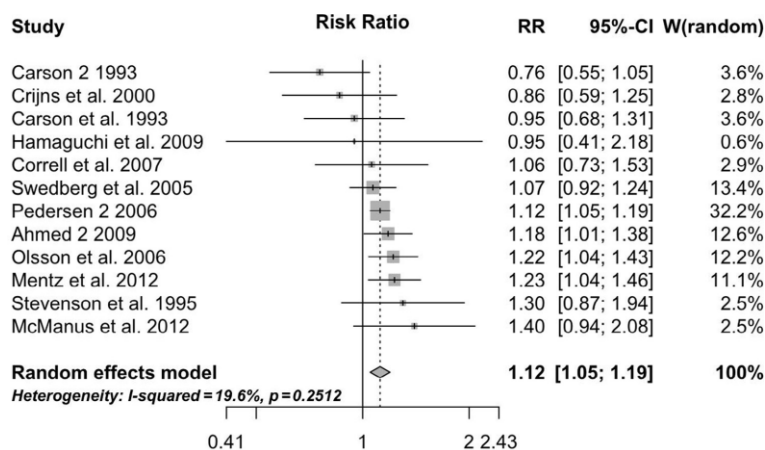


Figura 9. Asociación entre FA y mortalidad en adultos con IC y FEVI reducida.

Oduyayo A, Wong CX, Williams R, Hunn B, Emdin CA. *Prognostic Importance of Atrial Fibrillation Timing and Pattern in Adults With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Card Fail. 2017 Jan 1 [cited 2020 Mar 10];23(1):56–62.*

En la vertiente opuesta se sitúan numerosas publicaciones que señalan la ausencia de impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC. En 1993 Carson et al. publican los estudios V-HeFT I y II (53). En ellos incluyen 1427 pacientes con IC (632 en el V-HeFT I y 795 en el V-HeFT II). La proporción de FA en dichos estudios fue del 15,6% y el 13,5% respectivamente. Con

una mediana de seguimiento de 2,5 años en ambos trabajos, la mortalidad cruda fue similar en los pacientes con FA en comparación con los que se mantenían en ritmo sinusal. Tras realizar un análisis multivariable utilizando un modelo de regresión de Cox, la presencia de FA no mostró influencia pronóstica en la mortalidad de los pacientes en comparación con los que permanecieron en ritmo sinusal (RR 0,95; $p=0,81$ en V-HeFT I, RR 0,756; $p=0,18$ en V-HeFT II).

En la misma línea se sitúan las conclusiones que se extraen del estudio COMET publicado en 2005 (212). Este trabajo incluyó 3.029 pacientes con IC, de los cuales el 19,8% presentaban FA en el momento de la inclusión. Tras un seguimiento medio de 58 meses, los pacientes con FA presentaban un incremento significativo de la mortalidad (RR 1,29; IC95% 1,12 - 1,48). Sin embargo, en un modelo de regresión de Cox ajustado por diversas covariables, el impacto pronóstico de la FA en la mortalidad desaparece (RR 1,069; IC95% 0,921 - 1,242).

Más recientemente, el grupo de trabajo italiano liderado por Paolillo et al (63). en su estudio “Prognostic role of atrial fibrillation in patients affected by chronic heart failure. Data from the MECKI score research group” evidenció nuevamente la ausencia de influencia pronóstica de la FA en una cohorte de pacientes con IC. En este trabajo los investigadores incluyeron 3.447 pacientes con IC y FEVI reducida, con una prevalencia de FA del 16%. Los pacientes con FA, en un análisis no ajustado, presentaron mayor tasa de muerte cardiovascular y trasplante cardiaco en comparación con los pacientes en ritmo sinusal (20% vs. 16%, $p=0,026$), con un HR 1,235 (IC95% 1,017 - 1,5), así como mayor mortalidad por cualquier causa (23% vs. 19,2%), con un HR 1,284 (IC95% 1,047 - 1,574). Sin embargo, cuando realizaron un análisis multivariable con un modelo de Cox, la FA desapareció como factor predictor independiente tanto para mortalidad cardiovascular, necesidad de trasplante cardiaco y mortalidad por cualquier causa. Así mismo, los investigadores establecieron 338 parejas de pacientes balanceadas por diversas variables (entre ellas edad, sexo, FEVI y consumo pico de oxígeno). En este análisis la mortalidad por cualquier causa fue similar en pacientes con FA en comparación con ritmo sinusal (21% vs. 23,6%, $p=0,406$), poniendo nuevamente de manifiesto que la presencia de FA no supone un peor pronóstico en esta cohorte de pacientes (figura 10).

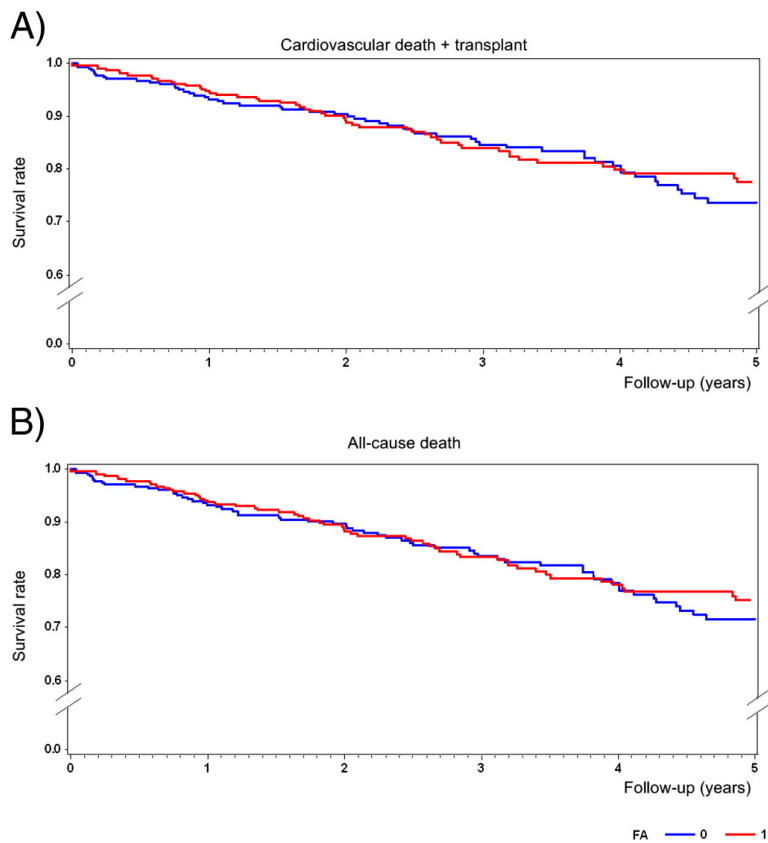


Figura 10. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia en grupos emparejados (338 parejas) de pacientes con FA y en ritmo sinusal. A) Análisis del objetivo compuesto de muerte cardiovascular y necesidad de trasplante cardiaco. B) Análisis del objetivo de muerte por cualquier causa.

Paolillo S, Agostoni P, Masarone D, Corrà U, Passino C, Scrutinio D, et al. Prognostic role of atrial fibrillation in patients affected by chronic heart failure. Data from the MECKI score research group. Eur J Intern Med. 2015 Sep 1;26(7):515–20

Finalmente, y como dato anecdótico, en 1980 un grupo de trabajo francés liderado por Convert publicó su trabajo “*Prognosis of primary non-obstructive cardiomyopathies*” (64). En este pequeño estudio (132 pacientes), el desarrollo de FA se asoció a una disminución de la mortalidad a 2 años, en comparación con la persistencia en ritmo sinusal (11,1% frente a 37,6%; $p < 0,001$).

En definitiva, los resultados publicados en cuanto a la mortalidad en pacientes con FA e insuficiencia cardiaca resultan contradictorios, por lo que existe un debate abierto en la comunidad científica entre la presencia de FA y el riesgo de muerte según el escenario clínico o el diagnóstico al alta hospitalaria.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La literatura médica recoge diversos estudios en los que se ha evaluado la relación entre la presencia de fibrilación auricular con la mortalidad en pacientes ingresados por diversas patologías cardiovasculares. Esta relación ha quedado demostrada en los pacientes que padecen cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que la presencia de fibrilación auricular se asocia a un peor pronóstico a largo plazo. Sin embargo, la relación entre fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca, en términos de mortalidad, genera controversia por la inconsistencia de los resultados arrojados por los diversos estudios disponibles en la literatura.

Antes estos hechos y teniendo en cuenta los resultados de los estudios anteriormente expuestos, en el presente trabajo se plantea la hipótesis que la fibrilación auricular influye en la mortalidad de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca de forma similar al efecto que presenta sobre otras enfermedades cardiovasculares, tanto durante su estancia hospitalaria como tras el alta.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

En el presente estudio se propone como único objetivo:

- Estudiar el impacto diferencial en el pronóstico vital en la fase hospitalaria y tras el alta de la fibrilación auricular en pacientes ingresados de forma consecutiva, en un Hospital General de Área, con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardiaca descompensada.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

El trabajo desarrollado consiste en un estudio observacional, analítico, de cohortes retrospectivas y unicéntrico. El estudio cumple con los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de Badajoz, Sistema Extremeño de Salud. Los datos de carácter personal fueron tratados de acuerdo con la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

5.2. Población de referencia

Área de salud de Don Benito - Villanueva (Badajoz), con una población de 141.337 habitantes.

5.3. Población de estudio. Criterios de inclusión y exclusión

Desde enero de 2000 hasta diciembre de 2009, y durante un periodo de 10 años, se reclutó de forma retrospectiva a todos los individuos con diagnóstico principal al alta de insuficiencia cardíaca descompensada (códigos de la novena Clasificación Internacional de Enfermedades - anexo 1 - : 428.0, 428.1, 428.20, 428.21, 428.22, 428.23, 428.30, 428.31, 428.32, 428.33, 428.41, 428.43, 428.9) incluidos en el estudio INCA (215), infarto agudo de miocardio

(410.01, 410.10, 410.11, 410.12, 410.21, 410.31, 410.41, 410.51, 410.70, 410.71, 410.72, 410.81, 410.82, 410.91) incluidos en el estudio CASTUO (216) y accidente cerebrovascular (433.0, 433.01, 433.10, 433.11, 433.21, 433.30, 434.00, 434.01, 434.10, 434.11, 434.90, 434.91, 436) incluidos en el estudio ICTUS (217) y que ingresaron consecutivamente en el Hospital de Área, siendo este el único criterio de inclusión. Se excluyó únicamente a aquellos pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada que además presentaban una valvulopatía mitral o aórtica catalogada de gravedad.

5.4. Recogida de datos

El periodo de reclutamiento abarcó diez años, desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2009. El periodo de seguimiento de cada participante comenzó en el momento de la inclusión, y se prolongó hasta el 31 de diciembre de 2011, considerándose evento durante el seguimiento el fallecimiento por cualquier causa. Los datos demográficos y referentes a los antecedentes personales de los pacientes se extrajeron de la historia clínica informatizada y del servicio de codificación del Servicio Extremeño de Salud. Posteriormente, en el año 2011, a través del Índice Nacional de Defunciones, se obtuvieron los datos de mortalidad por confrontación con dicho índice en el 100% de los pacientes.

5.5. Variables recogidas

A continuación, se enumeran las variables recogidas en nuestra base de datos:

Datos demográficos

- Sexo: el que refleja su Documento Nacional de Identidad. Definido como mujer u hombre.
- Edad: años que tiene el paciente en el momento del ingreso hospitalario según su Documento Nacional de Identidad.

Factores de riesgo cardiovascular

Se definieron según figurasen como diagnóstico previo documentado en la historia clínica.

- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus.
- Hipercolesterolemia.
- Tabaquismo.

Diagnóstico de fibrilación auricular

Se documentó mediante la realización de un electrocardiograma (ECG) en el momento del ingreso o durante la hospitalización que debía cumplir los siguientes requisitos:

- Intervalos R-R irregulares.
- Ausencia de ondas P.
- Longitud de ciclo auricular variable.

Así mismo se consideró FA si aparecía como diagnóstico secundario en el informe de alta - independientemente de su tipo o momento de aparición - y además se confirmaba en el informe del ECG al alta.

Ecocardiografía doppler

Se registró la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en aquellos pacientes en los que esta información estuvo documentada en su historia clínica.

Antecedentes de enfermedad cardiovascular

Se definieron según figurasen como diagnóstico previo documentado en la historia clínica.

- Insuficiencia cardiaca descompensada.
- Accidente cerebrovascular.
- Infarto de miocardio previo.
- Enfermedad arterial periférica.

Comorbilidades

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: definida en aquellos pacientes con diagnóstico de enfisema o bronquitis crónica documentado en la historia clínica.
- Insuficiencia renal crónica: definida en aquellos pacientes con diagnóstico previo documentado en la historia clínica.

- Enfermedad arterial periférica: definida en aquellos pacientes con diagnóstico documentado en la historia clínica.

Tratamiento al alta

- Antiagregantes plaquetarios.
- Anticoagulación oral crónica.
- Bloqueadores beta.
- Estatinas.
- Diuréticos.
- Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA).
- Bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina-2 (ARA-II).
- Digoxina.

Eventos durante el seguimiento

Se consideró evento durante el seguimiento la muerte por cualquier causa, siendo las variables principales del estudio la mortalidad hospitalaria y tras el alta por cualquier causa.

- Mortalidad hospitalaria: definida como fallecimiento del paciente por cualquier causa entre el momento del ingreso y el alta hospitalaria.
- Mortalidad tras el alta: definida como fallecimiento del paciente por cualquier causa a partir del momento del alta hospitalaria.

5.6. Análisis estadístico

Inicialmente, se realizó un análisis descriptivo de la cohorte global. Las variables categóricas se presentan como valor absoluto y porcentaje, y se compararon mediante la prueba de Chi cuadrado, aplicando la prueba exacta de Fisher, según lo apropiado. Las variables continuas se expresan como media y desviación típica, o mediana y rango intercuartílico, y se compararon, en el caso de variables con distribución normal, mediante test de t de Student o mediante un análisis de la varianza (ANOVA), según lo apropiado, en función de comparación de dos o más grupos, respectivamente. En el caso de variables con distribución

no normal, se empleó el test de U Mann-Whitney o el test de Kruskal Wallis, en función de que se comparasen dos o más grupos, respectivamente.

Se comprobó la normalidad de la distribución de las variables continuas con un método gráfico (gráfico Q-Q) y el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables asociadas a la mortalidad durante la hospitalización (por cualquier causa) se estudiaron mediante el RR, con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%), en un modelo de regresión logística binaria ajustado por edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo activo, antecedentes de ACV, EPOC, IRC, enfermedad arterial periférica y diagnóstico. Asimismo, se evaluó la calibración mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow y la discriminación utilizando el estadístico C. Las variables asociadas a la aparición de mortalidad (por cualquier causa) tras el alta se estudiaron a través de la HR en un modelo de Cox ajustado por diversos factores de riesgo (edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo activo, antecedentes de ACV, EPOC, IRC, enfermedad arterial periférica y diagnóstico). Se presenta la HR con su correspondiente IC95%. En ambos modelos se eligió el método «introducir». Además, en el modelo jerárquico se estudió la interacción de primer grado entre FA y diagnóstico (ICD, IAM o ACV) mediante el estadístico de verosimilitud y el método por pasos hacia atrás (chunk test). La condición de proporcionalidad de riesgos fue válida para los análisis. Las tasas de incidencia se calcularon con el método de supervivencia de Kaplan-Meier y se estimaron utilizando la macro COI V 2008.02.29 JM Domenech (Universidad Autónoma de Barcelona). Se comparó la distribución de los eventos mortales entre los grupos mediante un análisis de Kaplan-Meier y el correspondiente test de rangos logarítmicos. Se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 20 (IBM, Estados Unidos).

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Características basales de la muestra

El presente trabajo incluye una población constituida por 6.613 pacientes ingresados, de manera consecutiva, con diagnóstico de IAM, ICD o ACV isquémico en el Hospital Don Benito (Villanueva de la Serena, Badajoz), entre enero de 2000 y diciembre de 2009.

De la cohorte total, el 32,9% (2.177 pacientes) ingresaron por IAM, el 33,4% (2.208 pacientes) lo hicieron por ICD y el 33,7% (2.228 pacientes) por ACV isquémico, como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2.
Distribución de sujetos según diagnóstico al alta.

	Total	IAM	ICD	ACV
<i>Sujetos, n (%)</i>	6.613	2.177 (32,9%)	2.208 (33,4%)	2.228 (33,7%)

ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICD: insuficiencia cardiaca descompensada.

Como se muestra en la tabla 3, en la cohorte general, la edad media de los pacientes fue de 74 ± 11 años. La edad media de los pacientes que ingresaron por ICD fue mayor (76 ± 10 años), seguido por los pacientes que ingresaron por ACV isquémico (74 ± 10 años) y finalmente por los que ingresaron por IAM (71 ± 13 años). En cuanto a la distribución por sexos, en la cohorte global, el 54,6% de los pacientes fueron varones. En función del

diagnóstico, el 67,2% de los pacientes con IAM fueron varones, el 50,8% de los que sufrieron un ACV isquémico y el 46,1% de los que presentaron ICD.

Tabla 3.
Características basales de la muestra: edad y sexo.

	Total	IAM (n = 2.177)	ICD (n = 2.208)	ACV (n = 2.228)	P
<i>Edad, años</i>	74 ± 11	71 ± 13	76 ± 10	74 ± 10	< 0,001
<i>Varones, n (%)</i>	3.612 (54,6)	1.463 (67,2)	1.017 (46,1)	1.132 (50,8)	< 0,001

ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICD: insuficiencia cardiaca descompensada.

Respecto a la distribución de los FRCV (tabla 4), el 38,1% de los pacientes de la cohorte total padecían DM, siendo ésta más prevalente entre los pacientes con insuficiencia cardiaca (43,9%), en comparación con los que padecieron infarto agudo de miocardio (35%) o ictus isquémico (35,3%). El 43% de los pacientes presentaba hipercolesterolemia, siendo muy superior la prevalencia de este factor de riesgo en los pacientes que padecieron infarto agudo de miocardio (58,6%), que en los que ingresaron por accidente cerebrovascular isquémico (40,1%) o lo hicieron por insuficiencia cardiaca (30,6%). El 86% presentaba hipertensión arterial, siendo ésta más frecuente en los pacientes que ingresaron por infarto agudo de miocardio (88,6%) e insuficiencia cardiaca (88,9%) que en los que lo hicieron por accidente cerebrovascular isquémico (80,6%). El 13,9% era fumador activo, porcentaje que resultaba superior en los pacientes con infarto agudo de miocardio (22,9%), que en los que ingresaron por accidente cerebrovascular isquémico (12,4%) o insuficiencia cardiaca (6,5%).

Tabla 4.**Características basales de la muestra: factores de riesgo cardiovascular.**

	Total	IAM (n = 2.177)	ICD (n = 2.208)	ACV (n = 2.228)	P
<i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	2.518 (38,1)	761 (65,0)	970 (43,9)	787 (35,3)	< 0,001
<i>Hipercolesterolemia, n (%)</i>	2.845 (43,0)	1.276 (58,6)	676 (30,6)	893 (40,1)	< 0,001
<i>HTA, n (%)</i>	5.687 (86,0)	1.929 (88,6)	1.962 (88,9)	1.796 (80,6)	< 0,001
<i>Fumador, n (%)</i>	919 (13,9)	499 (22,9)	143 (6,5)	277 (12,4)	< 0,001

ACV: accidente cerebrovascular; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ICD: insuficiencia cardiaca descompensada.

En la tabla 5 se muestra la distribución de las diferentes comorbilidades de nuestra cohorte. De los 6.613 pacientes, el 25,5% presentaba fibrilación auricular, siendo esta patología más frecuente entre los que ingresaron por insuficiencia cardiaca (42,4%), frente a los que lo hicieron por infarto agudo de miocardio (10,7%) o accidente cerebrovascular (23,2%). El 13% presentaba antecedente de accidente cerebrovascular, siendo esta condición más frecuente entre los pacientes que ingresaron por un nuevo accidente cerebrovascular (16,7%), respecto a los que lo hicieron por infarto agudo de miocardio (12,1%) o insuficiencia cardiaca (10,2%). Respecto a la enfermedad arterial periférica, el 3,5% de la cohorte global presentaba esta patología como diagnóstico previo, siendo ligeramente más frecuente entre los pacientes que presentaron infarto agudo de miocardio (4,5%), con respecto a los que padecieron insuficiencia cardiaca (2,8%) o accidente cerebrovascular (3,3%), aunque sin alcanzar la significación estadística. Un 17,7% del total (1.168 pacientes) padecían EPOC, siendo esta patología respiratoria mucho más prevalente entre los pacientes con insuficiencia cardiaca (29,3%), que entre los que padecían infarto agudo de miocardio (13%) o accidente cerebrovascular (10,6%). El 9,7% padecía insuficiencia renal crónica, siendo, igualmente, más frecuente entre los pacientes con insuficiencia cardiaca (17,7%) que entre los que padecieron infarto agudo de miocardio (6,9%) o accidente cerebrovascular (4,6%).

Tabla 5.

Características basales de la muestra: comorbilidades.

	Total	IAM (n = 2.177)	ICD (n = 2.208)	ACV (n = 2.228)	P
FA, n (%)	1.686 (25,5)	233 (10,7)	936 (42,4)	517 (23,2)	< 0,001
ACV previo, n (%)	860 (13,0)	263 (12,1)	225 (10,2)	372 (16,7)	< 0,001
EAP, n (%)	232 (3,5)	98 (4,5)	61 (2,8)	73 (3,3)	0,006
EPOC, n (%)	1.168 (17,7)	284 (13,0)	648 (29,3)	236 (10,6)	< 0,001
IRC, n (%)	642 (9,7)	150 (6,9)	390 (17,7)	102 (4,6)	< 0,001

ACV: accidente cerebrovascular; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICD: insuficiencia cardiaca descompensada; IRC: insuficiencia renal crónica.

En cuanto a la distribución del tratamiento al alta (tabla 6), en relación a la cohorte total, el 72,9% se encontraba bajo tratamiento antiagregante, siendo esta proporción mucho mayor en los pacientes que ingresaron por infarto agudo de miocardio (91,6%) en comparación con los pacientes con ictus isquémico (77,4%) o insuficiencia cardiaca (50,6%). El 12% recibía anticoagulación oral crónica, siendo más frecuente esta condición en los pacientes que presentaron insuficiencia cardiaca (20,3%) respecto a los pacientes con infarto agudo de miocardio (2,4%) o accidente cerebrovascular (13%). El 32,5% recibía tratamiento con betabloqueantes, porcentaje mucho mayor en los pacientes que padecieron infarto agudo de miocardio (65,3%) frente a una minoría de los que ingresaron por accidente cerebrovascular (9,5%). El 45,2% se encontraba bajo tratamiento con IECAs, tratamiento mucho más prevalente en los pacientes que ingresaron por insuficiencia cardiaca (56,4%). El 11,2% recibió ARA-II, siendo más frecuente en los pacientes que ingresaron por insuficiencia cardiaca (13,2%) e ictus isquémico (14,1%). Al 36,3% se le prescribieron estatinas al alta, siendo más frecuente entre los pacientes con infarto agudo de miocardio (55,3%) en comparación con los pacientes con ACV isquémico (34,9%) o insuficiencia cardiaca (19,2%). Finalmente, el 48,6% se encontraban bajo tratamiento diurético, siendo el uso de este fármaco mucho más frecuente entre los pacientes que ingresaron por insuficiencia cardiaca (91,6%) respecto a las otras dos patologías.

Tabla 6.

Características basales de la muestra: tratamiento al alta.

	Total	IAM (n = 2.177)	ICD (n = 2.208)	ACV (n = 2.228)	P
<i>Antiagregantes, n (%)</i>	4.227 (72,9)	1.756 (91,6)	1.010 (50,6)	1.461 (7,4)	< 0,001
<i>ACO, n (%)</i>	696 (12,0)	46 (2,4)	405 (20,3)	245 (13,0)	< 0,001
<i>BB, n (%)</i>	1.888 (32,5)	1.252 (65,3)	456 (22,8)	180 (9,5)	< 0,001
<i>IECA, n (%)</i>	2.620 (45,2)	861 (44,9)	1.125 (56,4)	634 (33,6)	< 0,001
<i>ARA-II, n (%)</i>	652 (11,2)	121 (6,3)	264 (13,2)	267 (14,1)	< 0,001
<i>Estatinas, n (%)</i>	2.104 (36,3)	1.061 (55,3)	384 (19,2)	659 (34,9)	< 0,001
<i>Diuréticos, n (%)</i>	2.818 (48,6)	612 (31,9)	1.830 (91,6)	376 (19,9)	< 0,001

ACO: anticoagulantes orales; ACV: accidente cerebrovascular; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICD: insuficiencia cardiaca descompensada; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica.

Al analizar la muestra estratificando en función de la presencia o ausencia de fibrilación auricular - tabla 7 -, se observa que los pacientes con FA presentan edad más avanzada (edad media 77 vs. 73 años), mayor tasa de hipertensos (87,5% vs. 85,5%), menor proporción de varones (45,9% vs. 57,6%), menor prevalencia de hipercolesterolemia (29,5% vs. 47,7%) y tabaquismo activo (5,3% vs. 16,8%), sin hallarse diferencias estadísticamente significativas en la proporción de diabéticos (36,9% vs. 38,5%).

Así mismo, en cuanto a la prevalencia de las diversas comorbilidades, se aprecia que los pacientes con FA presentan con mayor frecuencia antecedente de EPOC (23% vs. 15,8%) e insuficiencia renal crónica (12,2% vs. 8,8%), sin encontrarse diferencias en cuanto al diagnóstico de ACV previo (13,8% vs. 12,7%) o enfermedad arterial periférica (3% vs. 3,7%).

Finalmente, respecto al tratamiento al alta, se observa que los sujetos con FA reciben con más frecuencia anticoagulación oral crónica (35% vs. 4,4%), tratamiento con IECAs

(49,1% vs. 43,8%) y diuréticos (70% vs. 41,5%). Sin embargo, es menos frecuente que le sea prescrito al alta tratamiento antiagregante (50,8% vs. 80,2%), betabloqueantes (22,6% vs. 35,9%) o estatinas (21,2% vs. 41,3%), no hallándose diferencias en cuanto a la prescripción de ARA-II (11,8% vs. 11,1%).

Tabla 7.

Características basales de los pacientes en función de la presencia de fibrilación auricular.

	Con FA (n = 1.686; 25,5%)	Sin FA (n = 4.927; 74,5%)	P
<i>Edad, años</i>	77 ± 9	73 ± 12	< 0,001
<i>Varones, n (%)</i>	774 (45,9)	2.838 (57,6)	< 0,001
Factores de riesgo			
<i>DM, n (%)</i>	622 (36,9)	1.896 (38,5)	0,246
<i>Hipercolesterolemia, n (%)</i>	497 (29,5)	2.348 (47,7)	< 0,001
<i>HTA, n (%)</i>	1.476 (87,5)	4.211 (85,5)	0,034
<i>Fumador, n (%)</i>	90 (5,3)	829 (16,8)	< 0,001
Comorbilidades			
<i>ACV previo, n (%)</i>	232 (13,8)	628 (12,7)	0,285
<i>EAP, n (%)</i>	51 (3,0)	181 (3,7)	0,211
<i>EPOC, n (%)</i>	388 (23,0)	780 (15,8)	< 0,001
<i>IRC, n (%)</i>	206 (12,2)	436 (8,8)	< 0,001

ACO: anticoagulantes orales; ACV: accidente cerebrovascular; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica.

Tabla 7.
(Continuación).

	Con FA (n = 1.686; 25,5%)	Sin FA (n = 4.927; 74,5%)	P
Tratamiento al alta			
<i>Antiagregantes, n (%)</i>	734 (50,8)	3.492 (80,2)	< 0,001
<i>ACO, n (%)</i>	506 (35,0)	190 (4,4)	< 0,001
<i>BB, n (%)</i>	327 (22,6)	1.561 (35,9)	< 0,001
<i>IECA, n (%)</i>	710 (49,1)	1.909 (43,8)	0,001
<i>ARA-II, n (%)</i>	170 (11,8)	482 (11,1)	0,474
<i>Estatinas, n (%)</i>	307 (21,2)	1.797 (41,3)	< 0,001
<i>Diuréticos, n (%)</i>	1.012 (70,0)	1.805 (41,5)	< 0,001

ACO: anticoagulantes orales; ACV: accidente cerebrovascular; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica.

6.2. Mortalidad durante la hospitalización

Se registró un total de 813 fallecimientos durante la hospitalización (12,3%), siendo mayor en los pacientes que ingresaron por ACV isquémico (15,3%), seguidos por aquellos con IAM (11,9%) y finalmente por los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada (9,6%) (tabla 8). Como se muestra en la tabla 9, los fallecidos durante la hospitalización presentaron, una mayor edad (79 ± 9 vs. 73 ± 11 años), mayor proporción de sexo femenino, de FA (29,6% vs. a 24,9%), de EPOC (20,4% vs. 17,3%) y de IRC (14,3% vs. 9,1%), todos ellos estadísticamente significativos ($p < 0,05$). Sin embargo, los fallecidos presentaron significativamente menor prevalencia de hipercolesterolemia (18,7% vs. 46,4%) y tabaquismo activo (6,9% vs. 14,9%). No se observaron diferencias en cuanto a la prevalencia de DM, enfermedad arterial periférica o antecedente de ACV previo entre ambos grupos.

Tabla 8.

Mortalidad hospitalaria en función del diagnóstico de alta.

	Total	IAM (n = 2.177)	ICD (n = 2.208)	ACV (n = 2.228)	P
<i>Mortalidad hospitalaria, n (%)</i>	813 (12,3)	260 (11,9)	213 (9,6)	340 (15,3)	< 0,001

ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICD: insuficiencia cardiaca descompensada.

Tabla 9.

Relación entre las características de la muestra y la mortalidad hospitalaria.

	Vivos al alta (n = 5.800; 87,7%)	Fallecidos durante hospitalización (n = 813; 12,3%)	P
<i>Edad, años</i>	73 ± 11	79 ± 9	< 0,001
<i>Varones, n (%)</i>	3.226 (55,6)	386 (47,5)	< 0,001
Factores de riesgo			
<i>DM, n (%)</i>	2.229 (38,4)	289 (35,5)	0,113
<i>Hipercolesterolemia, n (%)</i>	2.693 (46,4)	152 (18,7)	< 0,001
<i>HTA, n (%)</i>	5.150 (88,8)	537 (66,1)	< 0,001
<i>Fumador, n (%)</i>	863 (14,9)	56 (6,9)	< 0,001
Comorbilidades			
<i>FA, n (%)</i>	1.445 (24,9)	241 (29,6)	0,004
<i>ACV previo, n (%)</i>	750 (12,9)	110 (13,5)	0,634
<i>EAP, n (%)</i>	203 (3,5)	29 (3,6)	0,922
<i>EPOC, n (%)</i>	1.002 (17,3)	166 (20,4)	0,028
<i>IRC, n (%)</i>	526 (9,1)	116 (14,3)	< 0,001

ACV: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica.

La mortalidad hospitalaria resultó más elevada entre los pacientes con FA frente a aquellos sin esta condición (241 [14,3%] vs. 572 [11,6%]; $p = 0,004$ - tabla 10 -). Estratificando (tabla 11) según el diagnóstico, la mortalidad hospitalaria de los pacientes ingresados por IAM que presentaban FA fue superior a la de los que no la presentaban (16,7% frente a 11,4%; $p = 0,017$). Lo mismo se observó para los pacientes que ingresaron por ACV isquémico, donde los que presentaron FA fallecieron más que los que no la presentaron (20,9% frente a 13,6%; $p < 0,001$). Sin embargo, los pacientes ingresados por ICD no presentaron diferencias de mortalidad hospitalaria en relación a la presencia o ausencia de FA (10,0% frente a 9,4%; $p = 0,589$).

Tabla 10.

Mortalidad hospitalaria en función de la presencia de fibrilación auricular.

	Con FA (n = 1.686; 25,5%)	Sin FA (n = 4.927; 74,5%)	P
Mortalidad hospitalaria, n (%)	241 (14,3)	572 (11,6)	0,004

FA: fibrilación auricular

Tabla 11.

Mortalidad hospitalaria, expresada como n (%), en función del diagnóstico al alta y de la presencia de fibrilación auricular.

IAM (n = 2.177)			ICD (n = 2.208)			ACV (n = 2.228)		
Con FA (n = 233)	Sin FA (n = 1.944)	P	Con FA (n = 936)	Sin FA (n = 1.272)	P	Con FA (n = 517)	Sin FA (n = 1.711)	P
39 (16,7)	221 (11,4)	0,017	94 (10,0)	119 (9,4)	0,589	108 (20,9)	232 (13,6)	<0,001

ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICD: insuficiencia cardiaca descompensada.

A continuación, se diseñó un modelo de regresión logística binaria con adecuada capacidad discriminativa y correctamente calibrado para identificar aquellos factores asociados de manera independiente con la mortalidad hospitalaria. Como se observa en la tabla 12, la edad (RR ajustado por cada año = 1,049), ser varón (RR ajustado = 1,239), la presencia de EPOC (RR ajustado = 1,445) y de IRC (RR ajustado = 1,912) fueron los únicos predictores independientes de mortalidad hospitalaria. La presencia de FA no fue un factor predictor independiente de mortalidad (RR ajustado = 1,072; p = 0,732) ni en la cohorte total ni en función del diagnóstico al alta (IAM: RR ajustado = 1,115; p = 0,607; ICD: RR ajustado = 1,003; p = 0,983; ACV: RR ajustado = 1,280; p = 0,073). Al estudiarse la interacción de primer grado entre FA y diagnóstico al alta no se observó una interacción significativa (p = 0,293).

Tabla 12.
Modelo de regresión logística binaria para muerte hospitalaria.

	RR (IC95%)	P
<i>Edad (por cada año)</i>	1,049 (1,040 - 1,059)	< 0,001
<i>Sexo masculino</i>	1,239 (1,042 - 1,474)	0,015
<i>DM</i>	1,055 (0,892 - 1,248)	0,532
<i>Hipercolesterolemia</i>	0,344 (0,283 - 0,419)	< 0,001
<i>HTA</i>	0,260 (0,217 - 0,313)	< 0,001
<i>Fumador</i>	0,740 (0,539 - 1,016)	0,063
<i>FA</i>	1,072 (0,718 - 1,600)	0,732
<i>ACV previo</i>	0,990 (0,785 - 1,247)	0,929
<i>EAP</i>	1,169 (0,760 - 1,798)	0,477
<i>EPOC</i>	1,445 (1,174 - 1,778)	< 0,001
<i>IRC</i>	1,912 (1,504 - 2,431)	< 0,001

Tabla 12.
(Continuación).

	RR (IC95%)	P
Relación entre FA y diagnóstico al alta		
<i>FA e IAM</i>	1,115 (0,737 - 1,685)	0,607
<i>FA e ICD</i>	1,003 (0,737 - 1,367)	0,983
<i>FA y ACV</i>	1,280 (0,977 - 1,678)	0,073
Interacción FA - diagnóstico al alta	-	0,293

ACV: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICD: insuficiencia cardiaca descompensada; IRC: insuficiencia renal crónica; RR: riesgo relativo.

Especificaciones del modelo: Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 12,715$; $p = 0,122$. Estadístico C = 0,769; $p < 0,001$.

6.3. Mortalidad tras el alta

Con una mediana de seguimiento tras el alta de 6,2 años, fallecieron un total de 2.248 sujetos (tasa de incidencia - TI - 8,0 por cada 100 pacientes-año). A diferencia de lo observado durante el periodo de hospitalización, a largo plazo son los pacientes que ingresaron por insuficiencia cardiaca descompensada los que presentaron mayores tasas de fallecimiento (TI 9,9 por cada 100 pacientes-año), seguidos por los pacientes con ictus isquémico (TI 8,0 por cada 100 pacientes-año) y, finalmente, por los sujetos que presentaron un infarto agudo de miocardio (TI 5,1 por cada 100 pacientes-año) (tabla 13).

En la tabla 14 se evidencia que los fallecidos durante el seguimiento presentaron una mayor edad (77 ± 9 frente a 71 ± 12 años), mayor proporción de sexo masculino, diabetes mellitus (44,5% frente a 34,6%), FA (31% frente a 21,1%), ACV previo (14,1% frente a 12,2%), enfermedad arterial periférica (5,2% frente a 2,4%), EPOC (24,5% frente a 12,7%) e IRC (14,3% frente a 5,7%), siendo todos los valores estadísticamente significativos ($p < 0,05$). Sin embargo, los fallecidos presentaron significativamente menor proporción de hipercolesterolemia (35,5% frente a 53,4%) y tabaquismo activo (9,6% frente a 18,2%). No se observaron diferencias en cuando a la prevalencia de HTA entre ambos grupos.

Tabla 13.

Mortalidad tras el alta en función del diagnóstico de alta.

	Total	IAM (n = 1.917)	ICD (n = 1.995)	ACV (n = 1.888)	P
<i>TI (IC95%)</i>	8,0 (7,7 - 8,4)	5,1 (4,7 - 5,6)	9,9 (9,5 - 10,4)	8,0 (7,4 - 8,6)	< 0,001

ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICD: insuficiencia cardiaca descompensada.

IC95%: intervalo de confianza del 95%. TI: tasa de incidencia por cada 100 pacientes-año.

Tabla 14.

Relación entre las características de la muestra y la mortalidad tras el alta.

	Vivos durante el seguimiento (n = 3.552; 61,2%)	Fallecidos en el seguimiento (n = 2.248; 38,8%)	P
<i>Edad, años</i>	71 ± 12	77 ± 9	< 0,001
<i>Varones, n (%)</i>	2.054 (57,8)	1.172 (52,1)	< 0,001
Factores de riesgo			
<i>DM, n (%)</i>	1.228 (34,6)	1.001 (44,5)	< 0,001
<i>Hipercolesterolemia, n (%)</i>	1.896 (53,4)	797 (35,5)	< 0,001
<i>HTA, n (%)</i>	3.154 (88,8)	1.996 (88,8)	0,995
<i>Fumador, n (%)</i>	648 (18,2)	215 (9,6)	< 0,001
Comorbilidades			
<i>FA, n (%)</i>	748 (21,1)	697 (31,0)	< 0,001
<i>ACV previo, n (%)</i>	432 (12,2)	318 (14,1)	0,028
<i>EAP, n (%)</i>	86 (2,4)	117 (5,2)	< 0,001
<i>EPOC, n (%)</i>	452 (12,7)	550 (24,5)	< 0,001
<i>IRC, n (%)</i>	204 (5,7)	322 (14,3)	< 0,001

ACV: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica.

Según se muestra en la tabla 15, la tasa de incidencia de mortalidad tras el alta fue del 11,9 (IC95%; 11,0 - 12,8) por cada 100 pacientes-año si presentaban FA, frente a 7,1 (IC95%; 6,8 - 7,5) si no la presentaban, y la razón de tasas de incidencia resultó de 1,66 (IC95%; 1,52 - 1,82; $p < 0,001$).

Tabla 15.
Mortalidad tras el alta en función de la presencia de fibrilación auricular.

	Con FA (n = 1.445; 24,9%)	Sin FA (n = 4.355; 75,1%)	P
TI (IC95%)	11,9 (11,0 - 12,8)	7,1 (6,8 - 7,5)	< 0,001
Razón de TI (IC95%)	1,66 (1,52 - 1,82)		< 0,001

FA: fibrilación auricular. IC95%: intervalo de confianza del 95%. TI: tasa de incidencia por cada 100 pacientes-año.

Estratificando según el diagnóstico (tabla 16), la mortalidad de los pacientes ingresados por IAM que presentaban FA (tasa de incidencia de 11,4 frente a 4,6 por cada 100 pacientes-año; $p < 0,001$) y por ACV isquémico (tasa de incidencia de 12,8 frente a 7,0 por cada 100 pacientes-año; $p < 0,001$) fue superior a aquellos sin FA, mientras que en los ingresados por ICD (tasa de incidencia de 11,4 frente a 12,6 por cada 100 pacientes-año; $p = 0,116$) no hubo tal diferencia significativa.

Tabla 16.

Mortalidad tras el alta en función del diagnóstico al alta y de la presencia de fibrilación auricular.

	IAM (n = 1.917)		ICD (n = 1.995)		ACV (n = 1.888)	
	Con FA (n = 194)	Sin FA (n = 1.723)	Con FA (n = 842)	Sin FA (n = 1.153)	Con FA (n = 409)	Sin FA (n = 1.479)
<i>Mortalidad tras el alta, TI (IC95%)</i>	11,4 (9,2 - 13,9)	4,6 (4,2 - 5,0)	11,4 (10,3 - 12,6)	12,6 (11,6 - 13,6)	12,8 (11,1 - 14,7)	7,0 (6,4 - 7,6)
	P < 0,001		P = 0,116		P < 0,001	
<i>Razón de TI (IC95%)</i>	2,48 (1,99 - 3,09)		0,90 (0,79 - 1,03)		1,84 (1,57 - 2,17)	

ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICD: insuficiencia cardiaca descompensada; TI: tasa de incidencia por cada 100 pacientes-año.

Mediante el diseño de un modelo de regresión de Cox ajustado se identificaron aquellos factores asociados de manera independiente con la mortalidad tras el alta (tabla 17). La presencia de FA fue un predictor independiente de mortalidad (HR ajustada = 1,668; $p < 0,001$) en la cohorte total, así como en aquellos pacientes ingresados por IAM (HR ajustada = 1,494; $p = 0,001$) y ACV (HR ajustada = 1,426; $p < 0,001$). Sin embargo, no lo fue en los pacientes ingresados por ICD (HR ajustada = 0,964; $p = 0,603$); lo cual indica una interacción altamente significativa. En el subgrupo de pacientes con ICD en los que se dispuso de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (n = 805) no se observó una interacción significativa entre la FA y esta condición (P para interacción = 0,331) respecto a la mortalidad. Otras variables como la edad (HR ajustada por cada año = 1,042), DM (HR ajustada = 1,299), antecedente de ACV isquémico (HR ajustada = 1,168), enfermedad arterial periférica (HR ajustada = 1,694), la presencia de EPOC (HR ajustada = 1,487) y de IRC (HR ajustada = 1,584) se mostraron también como predictores independientes de mortalidad tras el alta.

Tabla 17.

Modelo de regresión de Cox para muerte tras el alta.

	HR (IC95%)	P
<i>Edad (por cada año)</i>	1,042 (1,037 - 1,048)	< 0,001
<i>Sexo masculino</i>	0,929 (0,847 - 1,018)	0,115
<i>DM</i>	1,299 (1,193 - 1,415)	< 0,001
<i>Hipercolesterolemia</i>	0,713 (0,651 - 0,781)	< 0,001
<i>HTA</i>	0,921 (0,805 - 1,053)	0,229
<i>Fumador</i>	0,887 (0,761 - 1,035)	0,128
<i>FA</i>	1,668 (1,334 - 2,087)	< 0,001
<i>ACV previo</i>	1,168 (1,036 - 1,316)	0,011
<i>EAP</i>	1,694 (1,401 - 2,047)	< 0,001
<i>EPOC</i>	1,487 (1,341 - 1,648)	< 0,001
<i>IRC</i>	1,584 (1,401 - 1,792)	< 0,001
<i>AVK</i>	0,827 (0,718 - 0,952)	0,008
Relación entre FA y mortalidad en el seguimiento según el diagnóstico al alta		
<i>FA e IAM</i>	1,494 (1,182 - 1,888)	0,001
<i>FA e ICD</i>	0,964 (0,840 - 1,107)	0,603
<i>FA y ACV</i>	1,426 (1,190 - 1,708)	< 0,001
Interacción FA - diagnóstico al alta *	-	< 0,001

ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antagonista de la vitamina K; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICD: insuficiencia cardíaca descompensada; IRC: insuficiencia renal crónica.

* Mediante estadístico de razón de verosimilitud (chunk test).

La figura 11 presenta el método de Kaplan-Meier y muestra que los pacientes con una evolución más desfavorable (con significativo solapamiento en la evolución entre los grupos) fueron aquellos con ICD (independientemente de la presencia de FA), así como los pacientes con IAM o ACV en presencia de FA (test de rangos logarítmicos, $p < 0,001$). Por el contrario, los pacientes con una evolución significativamente más favorable fueron aquellos con IAM sin FA, seguidos de los que ingresaron por ACV sin FA.

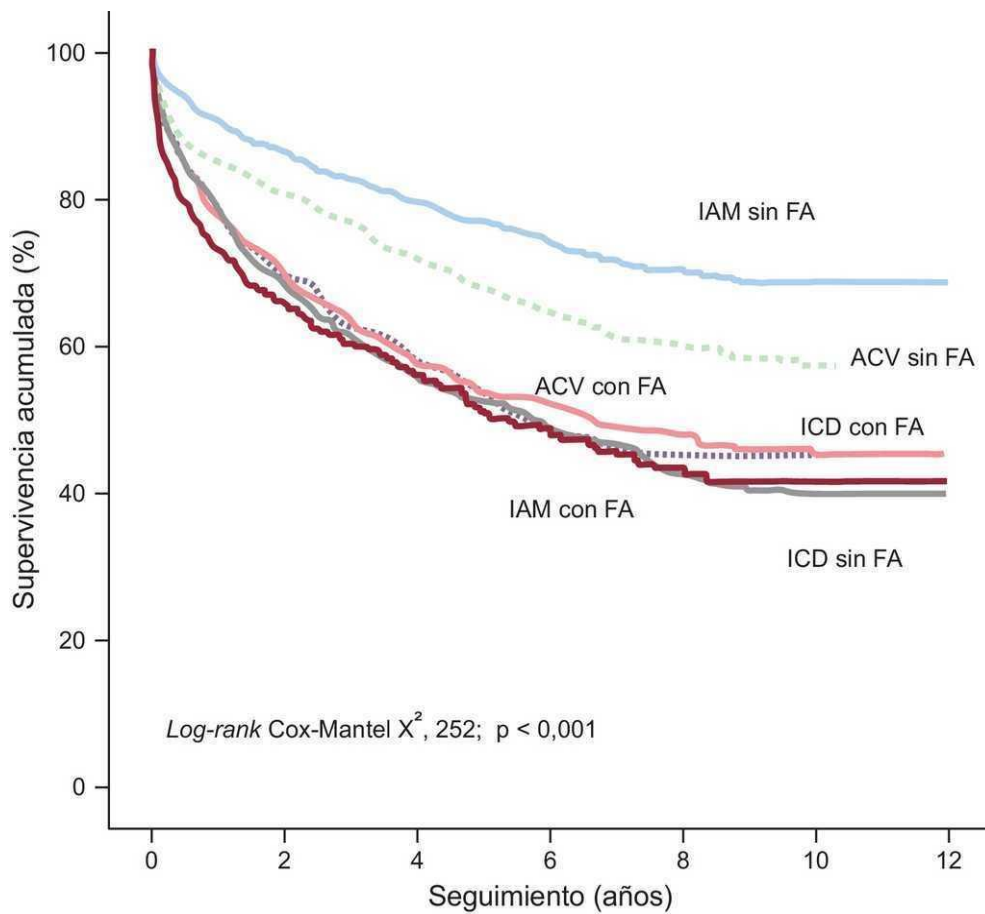


Figura 11. Método de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia según el diagnóstico al alta y la presencia de fibrilación auricular.

ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICD: insuficiencia cardiaca descompensada.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo incluyó a 6.613 pacientes ingresados en un Hospital General de Área por las principales enfermedades cardiovasculares. De la cohorte total, el 25,5% presentaban FA concomitantemente a la enfermedad que motivó su ingreso. Estos pacientes presentaban mayor edad, más prevalencia de HTA y mayor probabilidad de presentar antecedentes de EPOC e IRC. El presente estudio, tras analizar la influencia pronóstica de la presencia de FA en función del motivo de ingreso hospitalario, pone de manifiesto que la FA se comporta como un factor de riesgo independiente para mortalidad a medio-largo plazo en los pacientes ingresados por IAM y ACV isquémico, con un incremento del riesgo de fallecimiento cercano al 50% y al 43% respectivamente. Sin embargo, no se aprecia este impacto pronóstico en aquellos pacientes ingresados por ICD. Así mismo, también se observa una ausencia de influencia sobre la mortalidad durante la hospitalización, independientemente del motivo de ingreso.

La ICD y la FA comparten múltiples factores de riesgo, como HTA, DM, obesidad y enfermedad coronaria, asociados generalmente a cualquier forma de cardiopatía estructural. Existen múltiples mecanismos por los que la ICD favorece el desarrollo de FA, como son la dilatación y sobrecarga de presión auriculares, el remodelado y fibrosis auricular con anomalías de la conducción secundarias, la activación neurohormonal o el ambiente inflamatorio sistémico propio de la ICD. Así mismo, es sabido que la FA provoca elevación de las presiones auriculares y caída del gasto cardiaco en relación con la pérdida de contracción auricular, la irregularidad del llenado ventricular diastólico y la elevada frecuencia cardiaca, por lo que es capaz de provocar descompensaciones en pacientes con ICD o, incluso, ser el estímulo primario para el desarrollo de ICD (209).

FA e ICD frecuentemente coexisten, de modo que se ha observado que el 15-20% de los pacientes con FA padecen ICD, y que entre el 5 y el 50% de los pacientes con ICD, en base a su clase funcional, desarrollarán FA en algún momento de su evolución (218). En nuestro trabajo, la prevalencia de FA en los pacientes ingresados por ICD es marcadamente superior a los pacientes ingresados por IAM o ACV isquémico, así como significativamente mayor a la prevalencia reportada en otros trabajos que incluyeron únicamente pacientes con IC en ámbito ambulatorio, entre el 13% y el 21% (37,53,219). Esta diferencia de prevalencia de FA con respecto a los pacientes ambulatorios podría atribuirse a las condiciones hemodinámicas adversas propias de las descompensaciones de insuficiencia cardiaca. Así, el incremento de presión auricular izquierda, la presencia de hipoxemia y taquicardia, y el aumento del tono catecolaminérgico podrían promover el desarrollo de FA. Sin embargo, al analizar pacientes con ICD, la prevalencia de FA observada en nuestro estudio es similar a la informada en otros trabajos (220). Por otro lado, una de las principales diferencias entre los pacientes que mantuvieron el ritmo sinusal y aquellos que padecían FA fue que estos últimos presentaron mayor edad, y es que, de la misma manera que la ICD, la FA se hace más prevalente con la edad (74). Existe, por tanto, una íntima y compleja interrelación entre la ICD y la FA (221,222), habiendo quedado demostrado en diversos trabajos que la coexistencia de ambas entidades conlleva un aumento del riesgo de ACV isquémico y de hospitalización por ICD (223).

Sin embargo, el impacto pronóstico asociado a FA en pacientes con IC sigue siendo objeto de importante controversia. Como se muestra en la tabla 18, numerosos estudios publicados en las últimas cuatro décadas arrojan conclusiones coincidentes con las del presente trabajo (53,54,63,212–214,55–62), si bien es cierto que algunas de estas publicaciones son antiguas o con un número de participantes demasiado bajo para extraer conclusiones.

Tabla 18.

Trabajos publicados con ausencia de impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC.

Estudio	Año de publicación	Participantes	Tiempo seguimiento (meses)
<i>Koide et al.</i> (60)	1980	36	66
<i>Fuster et al.</i> (57)	1981	104	72

Tabla 18.
(Continuación).

Estudio	Año de publicación	Participantes	Tiempo seguimiento (meses)
<i>Díaz et al. (56)</i>	1987	169	66
<i>Juillière et al. (58)</i>	1988	111	56
<i>Romeo et al. (61)</i>	1989	104	46
<i>Keogh et al. (59)</i>	1990	232	10
<i>Carson et al. (53)</i>	1993	1.427	30
<i>Mahoney et al. (213)</i>	1999	234	13
<i>Crijns et al. (54)</i>	2000	409	41
<i>Swedberg et al. (212)</i>	2005	3.029	58
<i>Pedersen et al. (55)</i>	2006	3.587	96
<i>Corell et al. (214)</i>	2007	1.019	21
<i>Testa et al. (62)</i>	2012	1.332	144
<i>Paolillo et al. (63)</i>	2015	3.447	38
<i>Clavel et al. (224)</i>	2018	2.208	74

En 1993 Carson et al. publican el primer gran trabajo que evidencia una ausencia de influencia pronóstica de la FA en pacientes con IC (53). En él analizan 1.427 pacientes varones con IC incluidos en los estudios V-HeFT I y II. Tras una mediana de seguimiento de 2,5 años observan que, al realizar un análisis multivariable ajustado por diversas covariables (edad, presencia de enfermedad coronaria, índice cardiotorácico, consumo pico de oxígeno, frecuencia cardiaca, tratamiento antiarrítmico, anticoagulación y arritmias ventriculares), la presencia de FA no supone un incremento del riesgo de muerte en esta cohorte de pacientes

(RR 0,947; p = 0,81 al analizar la cohorte proveniente del estudio V-HeFT I, RR 0,756; p = 0,18 al analizar el V-HeFT II).

Posteriormente, Swedberg et al. (212), en 2005, publican un análisis del estudio COMET en el que analizan la relevancia pronóstica de la FA en pacientes con IC bajo tratamiento betabloqueante. En el estudio COMET se aleatorizaron 3.029 pacientes con IC a recibir carvedilol o metoprolol tartrato. Tras un seguimiento medio de 58 meses y una vez realizado el ajuste multivariable por las principales covariables basales, los investigadores evidenciaron una ausencia de influencia pronóstica de la FA en esta cohorte de pacientes, con un RR 1,069 (IC95% 0,921 - 1,242).

Un año después, el grupo sueco liderado por Pedersen publicó su trabajo “Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure” (55). En él realizaron un análisis retrospectivo de 3.587 pacientes con IC procedentes del estudio DIAMOND. Tras llevar a cabo un análisis ajustado, los investigadores evidenciaron la existencia de una interacción significativa entre la presencia de FA y la existencia de cardiopatía isquémica subyacente a la IC. De este modo, la presencia de FA únicamente se asociaba a un pronóstico adverso en aquellos pacientes con IC y cardiopatía isquémica (HR 1,25; IC95% 1,09 - 1,42), mientras que en pacientes con IC sin cardiopatía isquémica, la FA no presentaba ninguna implicación pronóstica (HR 1,01; IC95% 0,88 - 1,23).

Por último, en 2015 se publica el estudio italiano de Paolillo et al. (63) en el que se analizó el impacto pronóstico de la FA en 3.447 pacientes con IC con disfunción ventricular. Aunque inicialmente, en un análisis no ajustado, la FA se asoció con un incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa del 28%, al aplicar un modelo multivariable de Cox, el impacto pronóstico de la FA desapareció en términos de influencia sobre mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular y necesidad de trasplante cardiaco.

En contraposición con lo anterior, como se muestra en las tablas 19 y 21, diversos estudios arrojan resultados discordantes con los de este trabajo. Pequeños estudios observacionales en la década de los 80 y 90 (no incluidos en las tablas) ya señalaron que la FA empeoraba el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca (35–37).

Tabla 19.**Tiempo de seguimiento e impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC en las diferentes cohortes comparativas.**

Estudio	Tiempo seguimiento (meses)	HR (IC95%)	P
<i>Dries et al.</i> (38)	33,4	1,34 (1,12 - 1,62) *	0,002
<i>Mathew et al.</i> (39)	37	2,45 (2,19 - 2,74) *	< 0,001
<i>Maggioni et al.</i> (40)	23	1,40 (1,10 - 1,78)	0,005
<i>Olsson et al.</i> (210)	37,7	1,37 (1,06 - 1,79) + 1,22 (1,04 - 1,43) ++	ND
<i>Clavel et al.</i> (224)	74,4	0,964 (0,840 - 1,107)	0,603

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%. ND: no disponible. * Riesgo relativo (RR). + Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) conservada. ++ FEVI reducida.

En un análisis retrospectivo de los estudios SOLVD realizado por Dries et al. publicado en 1998 (38), incluyendo a 6.517 pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI \leq 35%, la presencia de FA se comportó como un factor predictor independiente de mortalidad por cualquier causa, muerte por progresión de insuficiencia cardiaca y el objetivo combinado de muerte u hospitalización por ICD. Datos similares se extraen de otros trabajos como DIG (39), Val-HeFT (40) o CHARM (210).

En el primero de ellos (39) se mostró que, en 7.788 pacientes con insuficiencia cardiaca aleatorizados a recibir digoxina o placebo, el desarrollo de arritmias supraventriculares durante el seguimiento, sin especificación del tipo de arritmia por parte de los investigadores, conllevaba un incremento superior al doble del riesgo de mortalidad y del triple en términos de hospitalización por insuficiencia cardiaca.

En su estudio Val-HeFT (40), Maggioni et al. aleatorizaron 4.395 pacientes con IC con FEVI < 40%, en clase funcional NYHA II-IV y situación clínica estable, a recibir valsartan o placebo, además del tratamiento habitual para IC. En este trabajo los investigadores evidenciaron que, habiendo excluido del análisis a los pacientes con FA en el

momento de la aleatorización, el desarrollo de FA en pacientes con IC supone un incremento del 40% del riesgo de muerte por cualquier causa (HR 1,40; p = 0,005).

Por último, en 2006 el grupo liderado por Olsson et al (210), en su trabajo CHARM, aleatorizaron a 7.599 pacientes con IC en clase funcional NYHA II-IV a recibir candesartán o placebo, además del tratamiento estándar para IC. En su análisis, de nuevo la FA se muestra como un factor pronóstico adverso en este perfil de pacientes, con un incremento del 37% del riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa en pacientes con FEVI conservada (> 40%), y del 22% entre los pacientes con FEVI reducida (\leq 40%).

Una de las principales diferencias entre nuestro trabajo y estos estudios arriba mencionados es que, en éstos, los datos provienen de subanálisis de cohortes pertenecientes a ensayos clínicos aleatorizados, por lo que no fueron diseñados específicamente para analizar el impacto pronóstico de la FA en pacientes ingresados por enfermedades cardiovasculares, entre ellas la IC, como es el caso del presente trabajo. Por ello se observa que estas cohortes son más seleccionadas, a diferencia de la población incluida en nuestro trabajo, como se muestra en la tabla 20.

Tabla 20.

Características basales de los pacientes con FA en las diferentes cohortes comparativas.

Estudio	Dries (38)	Mathew (39)	Maggioni (40)	Olsson (210)	Clavel (224)
<i>N total</i>	6.517	7.788	5.000	7.599	6.613
<i>Edad (años)</i>	63	66,7	67	69,8	77
<i>Varones, (%)</i>	86	76,7	86,0	68,0	45,9
<i>DM, (%)</i>	18,0	28,8	23,6	24,6	36,9
<i>DLP, (%)</i>	ND	ND	ND	ND	29,5
<i>HTA, (%)</i>	40,0	50,0	ND	56,5	87,5
<i>ACV previo, (%)</i>	11,0	ND	ND	10,5	13,8
<i>EPOC, (%)</i>	ND	ND	ND	ND	23,0
<i>IRC, (%)</i>	ND	ND	ND	ND	12,2

ACV: accidente cerebrovascular; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; ND: no disponible.

En nuestro trabajo la edad media de los pacientes con FA fue significativamente superior (77 años), frente a 63 años de la cohorte del estudio SOLVD (38), 66,7 años en el estudio DIG (39), 67 años de la cohorte Val-HeFT (40) y 69,8 años en el estudio CHARM (210). Esta diferencia de edad influye significativamente en la prevalencia de la FA, ya que ésta aumenta de manera directa con la longevidad de los pacientes.

Por otro lado, llama la atención la disparidad de género con estos trabajos. En nuestro estudio únicamente el 45,9% de los pacientes con FA eran varones, en cambio en los estudios descritos, el porcentaje de pacientes con FA de sexo masculino osciló entre el 68% y el 86%, por lo que las mujeres quedaban infrarrepresentadas en estos trabajos.

Finalmente cabe destacar que nuestra cohorte presentaba mayor prevalencia de comorbilidades que han demostrado un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Así, en nuestra muestra, el 87,5% de los pacientes con FA eran hipertensos, mientras que en los estudios comparativos este porcentaje oscilaba entre el 40% y el 56,55%. Respecto a la prevalencia de DM, en nuestro trabajo el 36,9% de los pacientes con FA presentaban esta comorbilidad, frente al 18% del estudio SOLVD (38), 23,6% del Val-HeFT (40), 24,6% del estudio CHARM (210) y 28,8% del estudio DIG (39). En nuestro estudio, el 13,8% de los pacientes con FA presentaron antecedente de ACV isquémico, reportando estos datos únicamente los trabajos de Dries et al. (38) y Olsson et al. (210) con cifras ligeramente inferiores, 11% y 10,5% respectivamente. Por último, en nuestra cohorte se halla una prevalencia de EPOC entre los pacientes con FA del 23%, y de IRC del 12,2%. Es significativo que en estos estudios no se reporte la prevalencia de estas comorbilidades con un impacto pronóstico adverso claramente demostrado en la literatura, y que en nuestro estudio conllevan un incremento del riesgo de mortalidad a medio-largo plazo del 49% y 58% respectivamente (tabla 17).

A diferencia de los trabajos anteriores, en los últimos 15 años se han publicado diversos estudios específicamente diseñados para discernir el impacto pronóstico de la FA en

pacientes con IC en los que, nuevamente, ésta figura como predictor independiente de mortalidad en este perfil de pacientes (tabla 21).

Tabla 21.

Tiempo de seguimiento e impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC en las diferentes cohortes comparativas.

Estudio	Tiempo seguimiento (meses)	HR (IC95%)	P
<i>Pai y Varadarajan</i> (211)	30	1,128 (1,010 - 1,246)	0,002
<i>Mountantonakis et al.</i> (45)	- *	1,17 (1,05 - 1,29) +	0,0029
<i>McManus et al.</i> (46)	21,6	1,13 (1,07 - 1,20) ++ 1,67 (1,52 - 1,84) +++	ND
<i>Sartipy et al.</i> (52)	26,4	1,11 (1,02 - 1,21) ^a 1,22 (1,12 - 1,23) ^b 1,17 (1,11 - 1,23) ^c	ND
<i>Clavel et al.</i> (224)	74,4	0,964 (0,840 - 1,107)	0,603

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%. *Mortalidad intrahospitalaria. + Odds ratio (OR). ++ Fibrilación auricular (FA) preexistente. +++ FA incidente. ^a Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) conservada. ^b FEVI en rango intermedio. ^c FEVI reducida. ND: no disponible

En 2007 Pai y Varadarajan publican su trabajo “*Prognostic Significance of Atrial Fibrillation is a Function of Left Ventricular Ejection Fraction*” (211) en el que analizaron retrospectivamente los datos de 8.931 pacientes que acudieron a un centro hospitalario para realizarse un estudio ecocardiográfico. Los autores hallaron que la presencia de FA, se mostró como un factor de riesgo independiente de mortalidad, con un incremento cercano al 13%.

Posteriormente, el grupo de trabajo de Mountantonakis et al. (45) analizaron 99.810 pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca con el objetivo de analizar la influencia de la

FA en términos de mortalidad hospitalaria en este perfil de pacientes. Tras un cuidado ajuste por diversas covariables, la FA se mostró como un predictor independiente de mortalidad hospitalaria, con un incremento del 17% del riesgo.

En 2013, McManus et al. (46) analizaron 23.644 pacientes que habían precisado ingreso por IC o habían consultado de manera ambulatoria por dicho motivo. Estratificaron a los pacientes en función de si la FA estaba documentada previamente a la inclusión en el estudio (FA preexistente) o si aparecía durante el seguimiento (FA incidente), así como si presentaban FEVI conservada ($\geq 50\%$) o FEVI reducida ($\leq 40\%$), excluyendo aquellos pacientes con FEVI intermedia entre dichos valores. Tras un seguimiento de 1,8 años hallaron que, tras un ajuste por potenciales confusores, la presencia de FA, tanto preexistente como incidente, se asociaba a un incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR 1,13 (IC95; 1,07 - 1,20) para FA preexistente, HR1,67 (IC95%; 1,52 - 1,84) para FA incidente). Así mismo, comprobaron que estos hallazgos se mantenían independientemente de que los pacientes presentaran FEVI conservada o reducida.

Finalmente, en 2017 el grupo de Sartipy et al. (52), utilizando los pacientes incluidos en el registro SwedeHF, analizaron el impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC en función de la FEVI (conservada, reducida o de rango intermedio). En un análisis multivariable, la FA se comportó como un predictor independiente de mortalidad en los pacientes con IC, independientemente de la FEVI, con un incremento del riesgo del 11% en FEVI conservada, 22% en FEVI de rango intermedio y del 17% en FEVI reducida.

Existen diferencias sustanciales entre estos trabajos y el presente estudio (tabla 22). Respecto al trabajo de Pai y Varadarajan (211), existe una importante diferencia en cuanto al tiempo de seguimiento (30 frente a 74,4 meses). Nuestros pacientes presentaron edad más avanzada (77 frente a 72 años), así como elevada prevalencia de diversos FRCV y comorbilidades. Sin embargo, llama la atención que en el trabajo de Pai no se informe de la prevalencia de estas condiciones comórbidas, siendo evidente el importante impacto pronóstico, a corto y largo plazo, que suponen en este perfil de pacientes. Por otro lado, la FA se mostró como un predictor independiente de mortalidad en pacientes con FA e IC con FEVI conservada, no así en aquellos con FEVI reducida, habiendo realizado un ajuste en el modelo multivariable únicamente por sexo y edad. Cuando los autores ampliaron el ajuste por otras covariables electrocardiográfica y ecocardiográficas, el impacto de la FA en la mortalidad desaparecía tanto en la cohorte total, como en los pacientes con FEVI conservada o reducida.

Sin embargo, en el presente estudio se realizó un análisis multivariable cuidadosamente ajustado. Así mismo, en nuestro trabajo se incluyeron únicamente a pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada, mientras que el de Pai y Varadarajan consideró pacientes estables que acudían a un examen ecocardiográfico rutinario.

En el estudio de Mountantonakis et al. (45), a pesar de que la cohorte es comparable a la del presente trabajo, se incluyó menor proporción de pacientes hipertensos (74,7% frente a 87,5%) y prácticamente la mitad de pacientes diabéticos (18,7% frente a 36,9%). Respecto a la influencia pronóstica de la FA, ésta únicamente se analizó sobre la mortalidad durante la hospitalización, en contraposición a nuestro trabajo donde analizamos tanto la mortalidad hospitalaria como a medio-largo plazo. Por último, Mountantonakis señala que la FA supone un incremento del riesgo de mortalidad, pero éste se observa únicamente en los pacientes con FA incidente o de nuevo desarrollo, desapareciendo esta influencia pronóstica en los casos de FA preexistente. En nuestro trabajo, por el propio diseño del mismo, la mayoría de formas de FA fueron persistentes o permanentes, no pudiendo analizar la supuesta discordancia pronóstica con las formas de FA de nuevo inicio.

Los datos publicados por McManus et al. (46) en 2013 nuevamente señalan a la FA como un factor predictor independiente de mortalidad a medio-largo plazo, independientemente que se trate de FA preexistente frente a FA incidente, o que los pacientes presenten IC con FEVI conservada o reducida. En comparación con nuestro estudio, la cohorte analizada por McManus presenta algunas diferencias sustanciales, como es una menor proporción de pacientes diabéticos (26,7% frente a 36,9%), hipertensos (79,7% frente a 87,5%) y hasta un 19,8% de pacientes de raza no caucásica (no representados en nuestro registro), lo que podría justificar la disparidad en los hallazgos.

Por último, el trabajo de Sartipy et al. (52) apunta, del mismo modo, a un incremento de la mortalidad en los pacientes con IC y FA, con un incremento del riesgo del 11% en pacientes con FEVI conservada, 22% con FEVI en rango intermedio y del 17% con FEVI reducida. Sin embargo, hay que resaltar, en primer lugar, que la cohorte de este trabajo está extraída del registro SwedeHF, no diseñado específicamente para el análisis de la influencia pronóstica de la FA en pacientes con IC. Así mismo, en este trabajo únicamente el 63% de los pacientes con IC estaban hospitalizados, frente al 100% en nuestro estudio, hecho que puede influir significativamente en el pronóstico de los pacientes, dado que refleja una situación clínica y hemodinámica de mayor gravedad que en los pacientes ambulatorios. Por

último, la cohorte del estudio de Sartipy et al. presentó menor proporción de diabéticos (26,7% frente a 36,9%) e hipertensos (64,0% frente a 87,5%) en comparación con nuestro trabajo.

Tabla 22.
Características basales de los pacientes con FA en las diferentes cohortes comparativas.

Estudio	<i>Pai</i> (211)	<i>Mountantonakis</i> (45)	<i>McManus</i> (46)	<i>Sartipy</i> (52)	<i>Clavel</i> (224)
<i>N total</i>	9.931	99.810	23.644	41.446	6.613
<i>Edad (años)</i>	72	77,2	76,5	76,7	77
<i>Varones, (%)</i>	97	49,3	53,9	59,7	45,9
<i>DM, (%)</i>	ND	18,7	24,1	26,7	36,9
<i>DLP, (%)</i>	ND	44,1	66,4	ND	29,5
<i>HTA, (%)</i>	ND	74,7	79,7	64,0	87,5
<i>ACV previo, (%)</i>	ND	16,6	21,7	20,0	13,8
<i>EPOC, (%)</i>	ND	31,6	42,0	30,7	23,0
<i>IRC, (%)</i>	ND	20,1	ND	ND	12,2

ACV: accidente cerebrovascular; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; ND: no disponible.

Por último, en la última década se han publicado varios metaanálisis que señalan a la FA como factor pronóstico adverso en los pacientes con insuficiencia cardiaca (41,42,48,51), cuyas características principales se pueden observar en la tabla 23.

Tabla 23.**Impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC en los diferentes metaanálisis publicados.**

Estudio	Número de participantes	OR (IC95%)	P
<i>Mamas et al. (41)</i>	53.969	1,40 (1,32 - 1,48) ^a	< 0,001
		1,14 (1,03 - 1,26) ^b	< 0,05
<i>Wasywich et al. (42)</i>	32.946	1,33 (1,12 - 1,59) ^a	ND
		1,57 (1,20 - 2,05) ^b	ND
<i>Cheng et al. (48)</i>	152.306	1,17 (1,11 - 1,23) +	ND
<i>Odutayo et al. (51)</i>	114.203	1,20 (1,13 - 1,28) ++	ND

IC95%: intervalo de confianza del 95%. ND: no disponible. OR: odds ratio. ^a Ensayos clínicos aleatorizados. ^b Estudios observacionales. + Hazard ratio (HR). ++ Riesgo relativo (RR).

En 2009, el grupo de Manchester liderado por Mamas (41) publicó un metaanálisis en el que incluyó 16 trabajos, siete de los cuales eran estudios aleatorizados y nueve eran observacionales, con un total de 53.969 participantes. Los autores realizaron un análisis separado de los datos procedentes de estudios aleatorizados y observacionales, hallando, tras realizar un ajuste por los principales factores confusores, que la presencia de FA se asociaba a un incremento del riesgo de mortalidad tanto en los ensayos clínicos (OR 1,40; $p < 0,001$) como en los estudios observacionales (OR 1,14; $p < 0,05$). Así mismo, aunque los datos no se muestran en la tabla, los investigadores evidenciaron que este impacto pronóstico era independiente de la FEVI. Reportaron un incremento del riesgo de mortalidad en los pacientes con disfunción ventricular del 38%, al analizar los datos de ensayos clínicos, y del 49% en los estudios observacionales. En cuanto a los pacientes con FEVI conservada, al analizar conjuntamente todos los estudios, dicha cohorte de pacientes presentó el doble de riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes en ritmo sinusal.

Un año más tarde, Wasywich et al. (42) publican un nuevo metaanálisis analizando el impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC. Incluyen un total de 20 trabajos, nueve estudios aleatorizados y once observacionales, analizando 32.946 pacientes. De forma similar a lo realizado por Mamas et al., analizan por separados los datos procedentes de los ensayos aleatorizados de los observacionales. Los autores reportan, nuevamente, que la FA se

comporta como un predictor independiente de mortalidad en pacientes con IC, con un incremento del riesgo del 33% en ensayos aleatorizados, y del 57% al analizar estudios observacionales.

En 2014 investigadores chinos publican un nuevo metaanálisis, *“The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular function: insights from a meta-analysis”* (48). Los autores incluyeron un total de 152.306 pacientes con IC, procedentes de cuatro ensayos clínicos aleatorizados y 16 estudios observacionales. Al analizar globalmente los datos de todos los estudios, la presencia de FA en esta cohorte de pacientes supone un incremento del 17% en el riesgo de mortalidad total (HR 1,17; IC95% 1,11 - 1,23). Por otro lado, los autores evaluaron el impacto pronóstico de la FA en función de la FEVI de los pacientes, mostrándose, nuevamente, como un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa (HR 1,21 para pacientes con FEVI conservada; HR 1,09 en pacientes con disfunción ventricular).

Existen diversos trabajos que analizan el posible efecto diferencial de la FEVI en el impacto pronóstico de la FA en pacientes con IC. En el metaanálisis de Cheng et al. (48) descrito previamente, los investigadores evidencian que, si bien la FA es un factor pronóstico adverso en pacientes con IC independientemente de la FEVI, este impacto es mayor en pacientes con IC con FEVI conservada, con un aumento del 21% del riesgo de mortalidad, frente al 9% en IC con FEVI reducida. Los investigadores señalan que los mecanismos que subyacen a esta diferencia pronóstica entre los subtipos de IC son desconocidos. Hipotetizan que, debido a las diferencias fisiopatológicas entre ambos tipos de IC, los efectos hemodinámicos de la FA también podrían ser diferentes en función de si existe o no disfunción ventricular. El hallazgo de un mayor impacto pronóstico de la FA entre los pacientes con IC con FEVI conservada puede radicar en el hecho de que, en este perfil de pacientes, es especialmente importante la contracción auricular para el llenado ventricular, dada la disfunción diastólica existente, por lo que una pérdida de la función auricular puede contribuir a una reducción del gasto cardiaco y, con ello, un peor pronóstico. Así mismo, la propia presencia de un teórico mayor número y prevalencia de comorbilidades en el grupo de pacientes con IC con FEVI conservada puede constituir otro motivo para este peor devenir. Otra posible explicación a este exceso de mortalidad en IC con FEVI conservada radica en una mayor prescripción de agentes antiarrítmicos en este subgrupo de pacientes, con los efectos deletéreos conocidos, respecto a aquellos con disfunción

ventricular. Por último, existe una diferencia significativa en las tasas y tipos de dispositivos cardíacos implantados (desfibrilador automático implantable, terapia de resincronización cardíaca) entre los pacientes con IC en función de la FEVI, lo que podría actuar como un posible confusor a la hora de estimar el impacto real de la FA en estos pacientes. Sin embargo, en un metaanálisis posterior, Kotecha et al. (49) observaron que, en un modelo no ajustado en el que analizaron 10 estudios y un total de 45.100 pacientes, el riesgo de mortalidad por cualquier causa fue un 24% superior en los pacientes con IC con FEVI reducida respecto a aquellos con FEVI conservada. Éste punto es una de las limitaciones de nuestro trabajo, dado que únicamente dispusimos del dato de la fracción de eyección en menos de la mitad de los pacientes. No obstante, al analizar el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca en los que sí dispusimos de la FEVI, no hallamos, respecto a la mortalidad, una interacción significativa entre la fracción de eyección y la presencia de FA.

Por último, en 2017, Odutayo et al. (51) publicaron un metaanálisis que incluyó 33 estudios con un total de 114.204 participantes. De manera global, este trabajo evidenció que la presencia de FA en pacientes con IC se comporta como un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa (RR 1,20; IC95% 1,13 - 1,28). Así mismo, los investigadores analizaron el riesgo asociado a la presencia de FA estratificando en función del patrón de la misma. Así, en pacientes que desarrollaron FA posterior al diagnóstico de IC (FA incidente), ésta asocia más del doble de riesgo de mortalidad (RR 2,21; IC95% 1,96 - 2,49), mientras que en pacientes con FA preexistente al diagnóstico de IC (FA prevalente) el incremento del riesgo de mortalidad es del 19% (RR 1,19; IC95% 1,03 - 1,38). Finalmente analizaron el impacto pronóstico de la FA estratificando según la presencia o ausencia de disfunción ventricular. Los autores hallaron un incremento del riesgo de mortalidad tanto en pacientes con FEVI conservada (RR 1,24; IC95% 1,10 - 1,41) como con FEVI reducida (RR 1,12; IC95% 1,05 - 1,19).

En definitiva, estos metaanálisis apuntan nuevamente en sentido contrario a los hallazgos de nuestro trabajo, señalando a la FA como un factor pronóstico adverso en población con IC, con un incremento de mortalidad que oscila entre el 14% y el 57%, en función del trabajo o de si se analizan ensayos clínicos o estudios observacionales.

El debate sobre si la FA es o no un simple observador o *bystander* en los pacientes con ICD todavía continúa (225). Amén de las diferencias existentes en cuanto a diseño y población incluida entre los estudios previamente descritos y nuestro trabajo, existen diversas hipótesis que podrían justificar la disparidad en cuanto a influencia pronóstica de la FA observada en los pacientes con IC.

Por un lado, es posible que parte de esta discordancia de hallazgos pueda ser debida al tiempo de seguimiento de los diversos estudios publicados. Frente a los 74,4 meses de seguimiento en nuestro trabajo, los estudios que informaron de un peor pronóstico asociado a la FA en pacientes con IC realizaron un seguimiento significativamente inferior. Éste varió entre los 21,6 meses del trabajo de McManus et al. (46) y los 37,7 meses en el de Olsson et al. (210). Sin embargo, salvo algunas excepciones, los trabajos que observaron ausencia de impacto pronóstico de la FA realizaron seguimientos más prolongados, como los trabajos de Carson et al. (53) - 30 meses -, Swedberg et al. (212) - 58 meses -, Pedersen et al. (55) - 96 meses -, Testa et al. (62) - 144 meses - y Paolillo et al. (63) - 38 meses -.

Actualmente la evidencia disponible no es capaz de concluir si la presunta influencia pronóstica negativa de la FA en pacientes con IC aparece en formas de FA permanente, o únicamente en episodios de FA de nuevo inicio. Diversos trabajos apoyan esta última hipótesis. En el estudio COMET, Swedberg et al. (212), aunque informaron de que la presencia de FA basal no se asociaba a un peor pronóstico en los pacientes con IC, sí evidenciaron que el desarrollo de FA durante el seguimiento se asoció a un incremento del 90% en el riesgo de muerte por cualquier causa (RR 1,902; IC95% 1,537 - 2,354). Del mismo modo, Olsson et al. (210) en el estudio CHARM observaron que, si bien la presencia de FA basal se asoció a un incremento en el riesgo de mortalidad por cualquier causa, el desarrollo de FA durante el seguimiento presentó un impacto pronóstico adverso muy superior. Del mismo modo, Mountantonakis et al. (45) evidenciaron que, en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca, únicamente los episodios de FA incidente o de nuevo desarrollo implican un peor pronóstico - en este estudio en términos de mortalidad durante la hospitalización - no siendo así para las formas de FA preexistente al ingreso por IC. Son bien conocidos los efectos hemodinámicos deletéreos que aparecen tras el debut de la FA, como la pérdida de contracción auricular y de la sincronía aurículo-ventricular, la elevada frecuencia cardíaca y la irregularidad de los intervalos R-R, los cuales conducen a una disminución del gasto cardíaco (226). En un estudio prospectivo en el que analizaron 344 pacientes con IC,

Pozzoli et al. (227) demostraron que el desarrollo de un episodio de FA de nuevo inicio se asocia con un empeoramiento de la clase funcional, del consumo pico de oxígeno y del índice cardiaco. Quizá el desarrollo de estas condiciones hemodinámicas adversas en pacientes diagnosticados previamente de IC podría justificar que sean las formas de FA de nuevo inicio, y no las formas de FA permanente, las que supongan un factor pronóstico adverso. En este sentido, cabe resaltar que - por el propio diseño de este estudio, que exigía la presencia de FA como diagnóstico secundario y en el informe del ECG al alta - la mayoría de las formas de FA eran persistentes o permanentes.

Otra posible justificación para la discordancia entre los estudios publicados en cuanto al impacto pronóstico de la FA podría estar en el ajuste incompleto por comorbilidades frecuentemente asociadas a la FA e IC, véase ACV, enfermedad arterial periférica, EPOC e IRC. Como señalaron Wasywich et al. (42), un ajuste completo por estas comorbilidades, como el realizado en nuestro trabajo, ha podido eliminar el potencial sesgo residual existente y, por lo tanto, la posibilidad de que la FA emerja como un factor independiente de riesgo de mortalidad. De los estudios que señalan a la FA como un factor pronóstico adverso en pacientes con IC, la inmensa mayoría no realizan un ajuste completo por estas situaciones comórbidas, siendo únicamente los trabajos de Mountantonakis et al. (45) y Sartipy et al. (52) quienes lo llevan a cabo. Sin embargo, como se describió previamente, existen diferencias sustanciales entre estas publicaciones y nuestro trabajo.

Fue este presunto efecto adverso pronóstico de la FA sobre la mortalidad lo que motivó los intentos de demostrar que una consecución y mantenimiento del ritmo sinusal (estrategia de control de ritmo) conllevaría un beneficio pronóstico respecto al control, únicamente, de la frecuencia cardiaca (estrategia de control de frecuencia) (228–231). Sin embargo, y a pesar de los esfuerzos empleados, ninguno de estos trabajos ha sido capaz de demostrar una mejoría pronóstica en términos de mortalidad mediante la estrategia del control del ritmo frente al control de frecuencia cardiaca. Cabe la posibilidad de que esta falta de beneficio pronóstico sea debida a los potenciales efectos secundarios derivados del empleo de fármacos antiarrítmicos, neutralizando así el posible beneficio del mantenimiento del ritmo sinusal (41).

Por tanto, es posible que el valor predictivo de la FA en pacientes con IC no esté relacionado con la FA en sí misma (41), sino que ésta se comporte como un marcador de la severidad del daño cardiaco, señalando condiciones hemodinámicas adversas propias de

etapas más avanzadas de disfunción ventricular o daño miocárdico que hacen más probable el desarrollo de FA (51).

Al analizar la cohorte de pacientes con cardiopatía isquémica, en el presente trabajo observamos que la presencia de FA en los pacientes ingresados por IAM, aun no presentando impacto pronóstico en el devenir de los pacientes durante su hospitalización, sí supuso un incremento del riesgo de mortalidad a medio-largo plazo respecto a los pacientes que permanecieron en ritmo sinusal (razón de TI 2,48 (IC95% 1,99 - 3,09)) - tabla 16 -, comportándose como un factor de riesgo independiente de mortalidad por cualquier causa, con un incremento del riesgo cercano al 50% respecto a los pacientes que permanecieron en ritmo sinusal (tabla 16). Estos hallazgos son consistentes con lo publicado previamente (29,85,202,194–201) - tabla 24 -.

Tabla 24.

Impacto pronóstico de la FA en pacientes con IAM en las diferentes cohortes comparativas.

Estudio	Número de participantes	OR (IC95%)	P
<i>Pedersen et al. (29)</i>	6.676	1,3 (1,1 - 1,4) *	< 0,001
<i>Wong et al. (194)</i>	13.858	1,64 (1,35 - 2,01)	ND
<i>Jabre et al. (196)</i>	278.854	1,46 (1,35 - 1,58)	< 0,001
<i>Angeli et al. (197)</i>	235.511	2,00 (1,93 - 2,08)	ND
<i>Stamboul et al. (200)</i>	737	2,24 (1,02 - 4,93) +	0,046
<i>Topaz et al. (201)</i>	1.657	2,02 (1,28 - 3,19) **	< 0,01
<i>Kundu et al. (202)</i>	6.384	2,30 (1,9 - 3,0)	ND
<i>Clavel et al. (224)</i>	2.177	1,49 (1,18 - 1,89) **	0,001

IC95%: intervalo de confianza del 95%. ND: no disponible. OR: odds ratio. * Riesgo relativo (RR). ** Hazard ratio (HR). + Endpoint combinado (muerte cardiovascular o rehospitalización por insuficiencia cardiaca).

En 1999, Pedersen et al. (29) analizaron el impacto pronóstico del desarrollo de FA en 6.676 pacientes ingresados por IAM, extraídos del estudio TRACE. De la cohorte total, el

21% desarrollaron FA o flutter auricular, presentando estos pacientes un mayor riesgo de mortalidad tanto durante la hospitalización como a medio-largo plazo. Tras realizar un ajuste por las características basales, los investigadores concluyeron que el desarrollo de FA o flutter auricular tras sufrir un IAM se asoció a un incremento del 50% del riesgo de mortalidad intrahospitalaria (OR 1,5 (IC95% 1,2 - 1,8)) y del 30% de mortalidad a 5 años (OR 1,3 (IC95% 1,2 - 1,4)).

Posteriormente, Wong et al. publicaron un subanálisis del estudio GUSTO-3, “*Significance of Atrial Fibrillation During Acute Myocardial Infarction, and its Current Management: Insights from the GUSTO-3 Trial*” (194) en el que analizaron 13.858 pacientes con IAM incluidos en estudio GUSTO-3 que se encontraban en ritmo sinusal al inicio del mismo. De éstos, el 6,5% desarrollaron FA durante el seguimiento, presentando este subgrupo de pacientes un exceso de riesgo de mortalidad tanto a 30 días (OR 1,49; IC95% 1,17 - 1,89) como a un año (OR 1,64; IC95% 1,35 - 2,01) tras un adecuado ajuste por las características basales.

Más recientemente (202), el grupo de trabajo de Massachusetts de Kundu et al. observaron que, en una cohorte de 6.384 pacientes ingresados por IAM y tras un adecuado ajuste por las principales comorbilidades y FRCV, el desarrollo de FA tras un IAM se asoció a un incremento del riesgo de muerte (OR 2,3; IC95% 1,9 - 3,0), IC (OR 2,0; IC95% 1,7 - 2,4), shock cardiogénico (OR 3,7; IC95% 2,8 - 4,9) y ACV (OR 2,5; IC95% 1,6 - 4,1).

Este impacto pronóstico adverso de la FA en el seno de un IAM también se evidencia en dos metaanálisis publicados por Jabre et al. (196) y Angeli et al. (197). Éstos incluyeron 43 y 24 estudios respectivamente. En el primero de ellos los investigadores observaron que la presencia de FA en pacientes con cardiopatía isquémica se asoció con un incremento del riesgo de mortalidad del 46% (OR 1,46; IC95% 1,35 - 1,58), mientras que en el segundo, el riesgo de mortalidad se duplicó en los pacientes con FA (OR 2,0; IC95% 1,9 - 2,1).

Por último, en el presente trabajo también se hace patente la influencia pronóstica negativa de la FA en pacientes que ingresan por un ACV isquémico. En cuanto al pronóstico durante el periodo de hospitalización, los pacientes ingresados por ACV que se encontraban en FA presentaron mayor mortalidad (20,9%) que los que permanecieron en ritmo sinusal (13,6%) - tabla 11 -, sin embargo, al realizar el ajuste multivariable, la FA no emergió como un factor

pronóstico independiente en esta cohorte de pacientes (RR 1,28; IC95% 0,98 - 1,68; p = 0,073) - tabla 12 -. Por el contrario, a medio-largo plazo, la presencia concomitante de FA en pacientes que ingresaron por ACV, además de asociarse a un exceso de mortalidad en comparación con los pacientes en ritmo sinusal (razón de TI 1,84 (IC95% 1,57 - 2,17) - tabla 16 -), se mostró como un factor pronóstico independiente de mortalidad por cualquier causa (HR 1,43; IC95% 1,19 - 1,71; p < 0,001) - tabla 17 -. Nuestras observaciones son concordantes con lo presente en la literatura (32,206–208) - tabla 25 -.

Tabla 25.

Impacto pronóstico de la FA en pacientes con ACV en las diferentes cohortes comparativas.

Estudio	Número de participantes	OR (IC95%)	P
<i>Lin et al. (32)</i>	501	1,84 (1,04 - 3,27)	0,036
<i>Marini et al. (206)</i>	3.530	1,51 (1,30 - 1,74) **	< 0,001
<i>Hannon et al. (207)</i>	568	2,1 (1,3 - 3,7) +	ND
<i>Jørgensen et al. (208)</i>	1.197	1,7 (1,2 - 2,5) *	0,005
<i>Clavel et al. (224)</i>	2.228	1,43 (1,19 - 1,71) **	< 0,001

IC95%: intervalo de confianza del 95%. ND: no disponible. OR: odds ratio. * Riesgo relativo (RR). ** Hazard ratio (HR). +: odds ratio para discapacidad severa.

En 1996, los trabajos de Lin et al. (32) y Jørgensen et al. (208) publicaron sus observaciones sobre el impacto pronóstico de la FA en población con ACV isquémico. En el primero de ellos (32), los investigadores, al analizar la evolución de los pacientes que sufrieron un ACV isquémico pertenecientes a la cohorte incluida en el estudio Framingham, observaron que la presencia concomitante de FA, bien previa al ACV o diagnosticada en el momento del ictus, se asoció con una mayor severidad del ACV, incluyendo un posible desenlace fatal, en comparación con los pacientes que presentaron ACV pero no presentaron FA. Tras un ajuste multivariable, la presencia de FA asoció un incremento del riesgo de muerte a 30 días del 84% (OR 1,84; IC95% 1,04 - 3,27). Así mismo, evidenciaron que los pacientes con ACV asociados a FA presentaron una peor evolución al año de seguimiento,

con peor situación funcional, mayor recurrencia de ACV y menor supervivencia. Por otra parte, en el estudio COPENHAGEN (208), los investigadores observaron nuevamente que los pacientes con ACV asociados a la presencia de FA presentaron mayor severidad del daño neurológico, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad durante la hospitalización (RR 1,7; IC95% 1,2 - 2,5). En comparación con nuestro trabajo, estas publicaciones coinciden en señalar un incremento del riesgo de mortalidad en los pacientes con ACV asociado a FA, sin embargo, es remarcable que en el trabajo de Lin et al. (32) el modelo multivariable se realizó un ajuste incompleto, incluyendo únicamente edad, tabaquismo y enfermedad arterial coronaria como cofactores, a diferencia de este trabajo en el que se incluyeron los FRCV y comorbilidades más habituales en este perfil de pacientes. Respecto al trabajo de Jørgensen et al. (208), nuevamente señalan a la FA como un factor pronóstico adverso en esta cohorte de pacientes, sin embargo, y a diferencia de este trabajo, únicamente informan sobre su impacto durante la hospitalización de los pacientes, no aportando información sobre la evolución a medio-largo plazo. Nuevamente, el ajuste multivariable en este estudio difiere del realizado en nuestro trabajo, habiendo omitido en el modelo covariables de importante valor pronóstico como la IRC, EPOC o la presencia de ACV previo, lo que podría justificar que en nuestro estudio la FA no emergiera como un factor pronóstico de mortalidad intrahospitalaria ($p = 0,073$) - tabla 12 -).

En 2005, el grupo italiano encabezado por Marini et al. (206) evidenció nuevamente que la FA confería un pronóstico sombrío a los ACV asociados a ella. Los investigadores hallaron que, de los 3.530 pacientes ingresados con ACV, aquellos asociados a FA (24,6%) presentaron mayor mortalidad a corto y medio-largo plazo en comparación con los pacientes que permanecieron en ritmo sinusal. Con una media de seguimiento de 45 meses, y tras ajustar por diferentes covariables, hallaron a la FA como un factor pronóstico independiente para mortalidad a 30 días (HR 1,47; IC95% 1,25 - 1,72) y al año de seguimiento (HR 1,51; IC95% 1,30 - 1,74). Este trabajo está en sintonía con nuestros resultados, aunque, nuevamente, difiere discretamente en el modelo de ajuste multivariable, en el que los investigadores, pese a incluir los principales FRCV y comorbilidades cardiovasculares, volvieron a obviar la inclusión de comorbilidades con importante impacto pronóstico como la EPOC o la IRC.

De manera similar, Hannon et al. (207) evidenciaron que los ACV asociados a la presencia de FA presentaban mayor severidad de daño neurológico inicial y mayor

discapacidad a corto-medio plazo, informando que la FA se mostró como un factor predictor independiente de discapacidad severa, con más del doble de riesgo respecto a los individuos con ACV sin FA. Sin embargo, al incluir otras covariables en el modelo de ajuste, la influencia pronóstica de la FA en los pacientes con ictus desaparecía, sugiriendo los investigadores que el impacto pronóstico dependía más de la severidad del daño neurológico inicial, asociado por otra parte a la presencia de FA, más que a la presencia de la FA *per se*. A diferencia de nuestro trabajo, Hannon et al. no consiguieron encontrar diferencias en la mortalidad entre pacientes con y sin FA, aunque se observó una tendencia a que los ACV asociados a FA presentaran mayor mortalidad respecto a los pacientes en ritmo sinusal a los 90 días de seguimiento ($p = 0,09$). Es posible que el escaso número de fallecimientos y el corto periodo de seguimiento justifiquen que los investigadores no pudieran demostrar un impacto pronóstico negativo de la FA en esta cohorte de pacientes.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

La FA es una condición frecuente en pacientes hospitalizados por IAM, ICD y ACV. Su presencia se asocia a una mayor mortalidad tanto durante la hospitalización como tras el alta en los pacientes con IAM y ACV, en los cuales, además, supone un factor de riesgo independiente de mortalidad tras el alta. Se evidencia una interacción significativa en los pacientes con ICD, ya que la FA no sirvió para discriminar a los pacientes con un peor pronóstico vital, no hallándose diferencias en el devenir de estos pacientes ni durante la hospitalización ni tras el alta.

9. LIMITACIONES

9. LIMITACIONES

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, durante el prolongado periodo de reclutamiento del estudio se produjeron importantes cambios en las recomendaciones de tratamiento y dichos cambios han podido influir en los hallazgos. En segundo lugar, dado su carácter retrospectivo, no fue posible caracterizar el tipo de FA ni su momento de presentación. Así mismo, se puede especular que la falta de una monitorización continua o la realización de ECG seriados pudo suponer la pérdida de episodios de FA paroxística - un potencial sesgo de clasificación - y se desconoce el impacto que esto ha podido tener en los resultados. En tercer lugar, en más de la mitad de los pacientes no se dispuso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y tampoco se obtuvo información relativa a la etiología de la ICD en una proporción significativa de pacientes. Sin embargo, este estudio brinda una excelente oportunidad de explorar la hipótesis de un efecto diferencial en mortalidad debido a su buen tamaño muestral. En cuarto lugar, un 35% de los pacientes con FA incluidos en este estudio recibieron anticoagulantes. Esta cifra, aun siendo subóptima, está en línea con otros estudios que enfatizan la existencia de un problema mundial de infratratamiento (232,233). Además debe tenerse en cuenta que, dado que se trata de un estudio de 10 años, este porcentaje representa un promedio. Se ha podido observar una tendencia creciente de la prescripción de anticoagulantes (primeros 2 años frente a últimos 2 años: 26,6 frente a 41,4%; p para la tendencia $< 0,001$). Finalmente, al tratarse de un registro monocéntrico de un hospital secundario, los resultados pueden no ser extrapolables a la totalidad del sistema sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation developed in collaboration with the EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017 Jan 1;70(1):50.e1-50.e8.
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014 Jun 16;6(1):213–20.
3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Sep [cited 2020 Apr 6];34(35):2746–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23900699>
4. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: A population-based study. *Stroke* [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 Apr 6];44(11):3103–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982711>
5. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2015 Jan 21 [cited 2020 Apr 6];4(1):e001486. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609415>
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837–47.
7. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation [Internet]. Vol. 126, *Circulation*. 2012 [cited 2020 Apr 6]. p. e143-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949543>
8. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century [Internet]. Vol. 167, *International Journal of Cardiology*. 2013 [cited 2020 Apr 6]. p. 1807–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380698>

9. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. Vol. 167, *International Journal of Cardiology*. 2013. p. 2412–20.
10. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15 400 emergency department patients in 46 countries: The RE-LY atrial fibrillation registry. *Circulation* [Internet]. 2014 Apr 15 [cited 2020 Apr 6];129(15):1568–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24463370>
11. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2020 Apr 6];5(4):632–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22787011>
12. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation in Spain. OFRECE Study Results. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Apr 6];67(4):259–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24774588>
13. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass screening for untreated atrial fibrillation the STROKESTOP study. *Circulation* [Internet]. 2015 Jun 23 [cited 2020 Apr 6];131(25):2176–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25910800>
14. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jan 12 [cited 2020 Apr 6];366(2):120–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1105575>
15. Healey JS, Alings M, Ha A, Leong-Sit P, Birnie DH, De Graaf JJ, et al. Subclinical atrial fibrillation in older patients. *Circulation*. 2017 Oct 1;136(14):1276–83.
16. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D, et al. Atrial fibrillation

- detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* [Internet]. 2008 Nov 18 [cited 2020 Apr 6];71(21):1696–701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815386>
17. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* [Internet]. 2004 Jul [cited 2020 Apr 6];35(7):1647–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15155965>
 18. Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL, et al. Quality of Life and Exercise Performance in Patients in Sinus Rhythm Versus Persistent Atrial Fibrillation. A Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 Aug 15 [cited 2020 Apr 6];48(4):721–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904540>
 19. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation; The canadian cardiovascular society severity in atrial fibrillation scale. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2020 Apr 6];2(3):218–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19808471>
 20. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000 Oct [cited 2020 Apr 6];36(4):1303–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11028487>
 21. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* [Internet]. 2014 Jul [cited 2020 Apr 6];16(7):965–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24534264>
 22. Thind M, Holmes DJN, Badri M, Pieper KS, Singh A, Blanco RG, et al. Embolic and Other Adverse Outcomes in Symptomatic Versus Asymptomatic Patients With Atrial Fibrillation (from the ORBIT-AF Registry). *Am J Cardiol* [Internet]. 2018 Nov 15

- [cited 2020 Apr 6];122(10):1677–83. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30227964>
23. Epstein AE. Relationships between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* [Internet]. 2004 Mar 30 [cited 2020 Apr 6];109(12):1509–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007003>
 24. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Køber L, Torp-Pedersen C. 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* [Internet]. 2001 Jul 17 [cited 2020 Apr 6];104(3):292–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11457747>
 25. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Apr 6];34(14):1061–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321349>
 26. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):946–52.
 27. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002 Oct 1;113(5):359–64.
 28. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE, et al. Risk of Death and Cardiovascular Events in Initially Healthy Women with New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2011 May 25 [cited 2020 Apr 6];305(20):2080–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610240>
 29. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* [Internet]. 1999 May [cited 2020 Apr 6];20(10):748–54. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10329066>

30. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1997 Aug [cited 2020 Apr 6];30(2):406–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9247512>
31. Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, Boyko V, Gottlieb S, Kaplinsky E, et al. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation*. 1998 Mar 17;97(10):965–70.
32. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation: The Framingham study. *Stroke*. 1996;27(10):1760–4.
33. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Dec 7 [cited 2020 Apr 6];36(46):3250–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419625>
34. Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Kistler PM. Atrial Fibrillation and Heart Failure — Cause or Effect? [Internet]. Vol. 26, *Heart Lung and Circulation*. Elsevier Ltd; 2017 [cited 2020 Apr 6]. p. 967–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28684095>
35. Lengyel M, Kökény M. Follow-up study in congestive (dilated) cardiomyopathy. *Acta Cardiol* [Internet]. 1981 [cited 2020 Mar 10];36(1):35–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6972140>
36. Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, Hohnloser S, et al. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: A multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* [Internet]. 1988 Dec [cited 2020 Mar 10];116(6 PART 1):1455–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3195429>
37. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: A study of 390 patients. *Circulation*. 1991;84(1):40–8.

38. Dries DL, Exner D V., 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. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Sep;32(3):695–703.
39. Mathew J, Hunsberger S, Fleg J, Mc Sherry F, Williford W, Yusuf S. Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Significance of Supraventricular Tachyarrhythmias in Congestive Heart Failure. *Chest* [Internet]. 2000 Oct [cited 2020 Mar 10];118(4):914–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11035656>
40. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* [Internet]. 2005 Mar [cited 2020 Mar 10];149(3):548–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15864246>
41. 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* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Mar 10];11(7):676–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553398>
42. Wasywich CA, Pope AJ, Somaratne J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Atrial fibrillation and the risk of death in patients with heart failure: A literature-based meta-analysis. *Intern Med J* [Internet]. 2010 May [cited 2020 Mar 10];40(5):347–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19460059>
43. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, Cobbe SM, Vardas PE, Capucci A, et al. Atrial Fibrillation and Heart Failure in Cardiology Practice: Reciprocal Impact and Combined Management From the Perspective of Atrial Fibrillation. Results of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 May 5 [cited 2020 Mar 10];53(18):1690–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406345>
44. Linssen GCM, Rienstra M, Jaarsma T, Voors AA, van Gelder IC, Hillege HL, 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* [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Mar 10];13(10):1111–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642293>
45. Mountantonakis SE, Grau-Sepulveda M V., Bhatt DL, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC. Presence of atrial fibrillation is independently associated with adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure an analysis of get with the guidelines-heart failure. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2020 Mar 10];5(2):191–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361078>
 46. McManus DD, Hsu G, Sung SH, Saczynski JS, Smith DH, Magid DJ, et al. Atrial fibrillation and outcomes in heart failure with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2020 Mar 10];2(1):e005694. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23525446>
 47. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: A community-based study. *Circulation* [Internet]. 2013 Sep 3 [cited 2020 Mar 10];128(10):1085–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23908348>
 48. Cheng M, Lu X, Huang J, Zhang J, Zhang S, Gu D. The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular function: Insights from a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2020 Mar 10];16(12):1317–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371247>
 49. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GYH. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 Jan 15 [cited 2020 Mar 10];203:660–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26580351>
 50. Elshazly MB, Senn T, Wu Y, Lindsay B, Saliba W, Wazni O, et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity and mortality in heart failure with preserved ejection fraction: Insights from cardiopulmonary stress testing. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 1;6(11).

51. Odutayo A, Wong CX, Williams R, Hunn B, Emdin CA. Prognostic Importance of Atrial Fibrillation Timing and Pattern in Adults With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2020 Mar 10];23(1):56–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27565044>
52. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2020 Mar 10];5(8):565–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28711451>
53. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure: The V-HeFT studies. *Circulation*. 1993;87(6 SUPPL. 1).
54. Crijns HJGM, Tjeerdsma G, De Kam PJ, Boomsma F, Van Gelder IC, Van Den Berg MP, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2000 Aug 1 [cited 2020 Mar 10];21(15):1238–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924313>
55. Pedersen OD, Søndergaard P, Nielsen T, Nielsen SJ, Nielsen ES, Falstie-Jensen N, et al. Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2006 Dec [cited 2020 Mar 10];27(23):2866–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17101637>
56. Diaz RA, Obasohan A, Oakley CM. Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. *Heart*. 1987;58(4):393–9.
57. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* [Internet]. 1981 Mar [cited 2020 Mar 10];47(3):525–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7468489>
58. Juillière Y, Danchin N, Briancon S, Khalife K, Ethévenot G, Balaud A, et al. Dilated cardiomyopathy: long-term follow-up and predictors of survival. *Int J Cardiol*

- [Internet]. 1988 Dec [cited 2020 Mar 10];21(3):269–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3229865>
59. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* [Internet]. 1990 Apr 1 [cited 2020 Mar 10];65(13):903–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2138849>
 60. Koide T, Kato A, Takabatake Y, Iizuka M, Uchida Y, Ozeki K, et al. Variable prognosis in congestive cardiomyopathy. Role of left ventricular function, alcoholism, and pulmonary thrombosis. *Jpn Heart J* [Internet]. 1980 Jul [cited 2020 Mar 10];21(4):451–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7420729>
 61. Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, Cristofani R, Reale A. Predictors of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* [Internet]. 1989 Jan 1 [cited 2020 Mar 10];63(1):138–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2909149>
 62. Testa G, Cacciatore F, Della-Morte D, Galizia G, Mazzella F, Gargiulo G, et al. Role of permanent atrial fibrillation (AF) on long-term mortality in community-dwelling elderly people with and without chronic heart failure (CHF). *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2012 Jul [cited 2020 Mar 10];55(1):91–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21722972>
 63. Paolillo S, Agostoni P, Masarone D, Corrà U, Passino C, Scrutinio D, et al. Prognostic role of atrial fibrillation in patients affected by chronic heart failure. Data from the MECKI score research group. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2020 Mar 10];26(7):515–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26026698>
 64. Convert G, Delaye J, Beaune J, Biron A, Gonin A. [Prognosis of primary non-obstructive cardiomyopathies]. *Arch Mal Coeur Vaiss* [Internet]. 1980 [cited 2020 Mar 10];73(3):227–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6779738>
 65. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 16;82(7 A):2N-9N.

66. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano J V., Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población Española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jun 1;60(6):616–24.
67. Redón J, Cea-Calvo L, Lozano J V., Martí-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, et al. Blood pressure and estimated risk of stroke in the elderly population of Spain: The PREV-ICTUS study. *Stroke* [Internet]. 2007 Apr [cited 2020 Apr 7];38(4):1167–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322073>
68. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Aug 4];16:2–7. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-epidemiologia-fibrilacion-auricular-articulo-S1131358716300073>
69. Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):949–53.
70. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, De Sousa J, Primo J, Leiria E, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2020 Apr 7];29(3):331–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20635561>
71. Guize L, Thomas F, Bean K, Benetos A, Pannier B. [Atrial fibrillation: prevalence, risk factors and mortality in a large French population with 15 years of follow-up]. *Bull Acad Natl Med* [Internet]. [cited 2020 Apr 7];191(4–5):791–803; discussion 803-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18225434>
72. Masiáa R, Sala J, Marrugat J, Pena A, Investigadores del Estudio REGICOR. [Prevalence of atrial fibrillation in the province of Girona, Spain: the REGICOR study]. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2001 Oct [cited 2020 Apr 7];54(10):1240. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11591309>
73. Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, Roso-Llorach A, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular desconocida y la no tratada con anticoagulantes. Estudio AFABE. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Jul

- 1;66(7):545–52.
74. Baena-Díez JM, Grau M, Forés R, Fernández-Bergés D, Elosua R, Sorribes M, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y factores asociados en España, análisis de seis estudios de base poblacional. Estudio DARIOS. *Rev Clin Esp*. 2014 Dec 1;214(9):505–12.
 75. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* [Internet]. 2015 Jul 11 [cited 2020 Apr 7];386(9989):154–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25960110>
 76. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. Vol. 11, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 639–54.
 77. Lindsberg PJ, Toivonen L, Diener HC. The atrial fibrillation epidemic is approaching the physician’s door: Will mobile technology improve detection? *BMC Med* [Internet]. 2014 Sep 10 [cited 2020 Apr 7];12(1):180. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284609>
 78. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 May 21 [cited 2020 Apr 7];37(20):1565–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371114>
 79. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(19):2050–60.
 80. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: A long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015 May 26 [cited 2020 Apr 7];65(20):2159–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25792361>
 81. Marzal Martín D, Rodríguez Padial L. Etiología y prevención de la fibrilación

- auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016 Jan 1;16:8–11.
82. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, Mcnamara PM. Epidemiologic Features of Chronic Atrial Fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med* [Internet]. 1982 Apr 29 [cited 2020 Apr 6];306(17):1018–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7062992>
 83. Libberthson RR, Salisbury KW, Hutter AM, DeSanctis RW. Atrial tachyarrhythmias in acute myocardial infarction. *Am J Med.* 1976 Jun 1;60(7):956–60.
 84. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: The GUSTO-III experience. *Am Heart J.* 2000;140(6):878–85.
 85. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* [Internet]. 2009 May [cited 2020 Apr 6];30(9):1038–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19109347>
 86. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS registry). *Am J Cardiol* [Internet]. 1988 Apr 1 [cited 2020 Apr 6];61(10):714–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3258467>
 87. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: Determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 3;40(1):84–92.
 88. Diker E, Aydogdu S, Özdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol.* 1996 Jan 1;77(1):96–8.
 89. Negi PC, Sondhi S, Rana V, Rathoure S, Kumar R, Kolte N, et al. Prevalence, risk determinants and consequences of atrial fibrillation in rheumatic heart disease: 6 years hospital based-Himachal Pradesh- Rheumatic Fever/Rheumatic Heart Disease (HP-RF/RHD) Registry. *Indian Heart J* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Apr 8];70:S68–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30595324>

90. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, et al. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. Vol. 72, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2018. p. 1397–416.
91. Vaidya K, Semsarian C, Chan KH. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy [Internet]. Vol. 26, Heart Lung and Circulation. Elsevier Ltd; 2017 [cited 2020 Apr 6]. p. 975–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28602671>
92. Noubiap JJ, Bigna JJ, Agbor VN, Mbanganga C, Ndoadoungue AL, Nkeck JR, et al. Meta-analysis of Atrial Fibrillation in Patients With Various Cardiomyopathies. Am J Cardiol. 2019 Jul 15;124(2):262–9.
93. Tikoff G, Schmidt AM, Hecht HH. Atrial fibrillation in atrial septal defect. Arch Intern Med [Internet]. 1968 May [cited 2020 Apr 8];121(5):402–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5645716>
94. Contractor T, Mandapati R. Arrhythmias in Patients with Atrial Defects [Internet]. Vol. 9, Cardiac Electrophysiology Clinics. W.B. Saunders; 2017 [cited 2020 Apr 6]. p. 235–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457238>
95. Hald EM, Enga KF, Løchen ML, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. J Am Heart Assoc [Internet]. 2014 Jan 2 [cited 2020 Apr 8];3(1):e000483. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385452>
96. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. Vol. 69, Journal of Cardiology. Japanese College of Cardiology (Nippon-Sinzobyō-Gakkai); 2017. p. 699–705.
97. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications [Internet]. Vol. 230, International Journal of Cardiology. Elsevier Ireland Ltd; 2017 [cited 2020 Apr 6]. p. 293–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28040290>
98. García-Seara J, González-Juanatey JR. Epidemiología de la fibrilación auricular y comorbilidades asociadas. Rev Esp Cardiol Supl. 2012 Jan 1;12(SUPPL.2):3–10.

99. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise [Internet]. Vol. 70, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2017 [cited 2020 Apr 6]. p. 2022–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025560>
100. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation [Internet]. Vol. 136, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017 [cited 2020 Apr 6]. p. 583–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784826>
101. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* [Internet]. 2009 Oct [cited 2020 Apr 6];158(4):629–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19781424>
102. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. Vol. 133, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. e38–48.
103. Hirji SA, Lee J, Kaneko T. Current Readings: An Update on Prevention and Management of Atrial Fibrillation Post Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Apr 6];30(3):256–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29428624>
104. Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014 Aug 13;312(6):616–22.
105. Smith H, Yeung C, Gowing S, Sadek M, Maziak D, Gilbert S, et al. A review and analysis of strategies for prediction, prevention and management of post-operative atrial fibrillation after non-cardiac thoracic surgery [Internet]. Vol. 10, *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company; 2018 [cited 2020 Apr 6]. p. S3799–808. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30505567>
106. Ayoub K, Habash F, Almomani A, Xu J, Marji M, Shaw-Devine A, et al. Long term

- risk of recurrent atrial fibrillation and ischemic stroke after post-operative atrial fibrillation complicating cardiac and non-cardiac surgeries. *J Atr Fibrillation*. 2018 Apr 1;10(6):1–5.
107. Reddy V, Taha W, Kundumadam S, Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. Vol. 69, *Indian Heart Journal*. Elsevier B.V.; 2017. p. 545–50.
 108. Delitala AP. Subclinical Hyperthyroidism and the Cardiovascular Disease [Internet]. Vol. 49, *Hormone and Metabolic Research*. Georg Thieme Verlag; 2017 [cited 2020 Apr 6]. p. 723–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28915531>
 109. Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, Akar JG, Akar FG. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes [Internet]. Vol. 16, *Cardiovascular Diabetology*. BioMed Central Ltd.; 2017 [cited 2020 Apr 6]. p. 120. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28962617>
 110. Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* [Internet]. 2004 Mar 15 [cited 2020 Apr 6];93(6):710–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019874>
 111. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation – A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Apr 6];246:46–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867013>
 112. Van Der Hooft CS, Heeringa J, Van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BHC. Drug-induced atrial fibrillation. Vol. 44, *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. p. 2117–24.
 113. Kaakeh Y, Overholser BR, Lopshire JC, Tisdale JE. Drug-induced atrial fibrillation [Internet]. Vol. 72, *Drugs*. 2012 [cited 2020 Apr 6]. p. 1617–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22834678>
 114. Elliott AD, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Atrial Fibrillation in Endurance Athletes: From Mechanism to Management [Internet]. Vol. 34, *Cardiology Clinics*. W.B. Saunders; 2016 [cited 2020 Apr 6]. p. 567–78. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692225>

115. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2010 Nov 24 [cited 2020 Apr 8];304(20):2263–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21076174>
116. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2004 Jun 16 [cited 2020 Apr 16];291(23):2851–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199036>
117. Øyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Sep 4 [cited 2020 Apr 16];60(10):917–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726627>
118. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2020 Apr 16];63(12):1200–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486271>
119. Olesen MS, Nielsen MW, Haunsø S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: The role of common and rare genetic variants [Internet]. Vol. 22, *European Journal of Human Genetics*. 2014 [cited 2020 Apr 16]. p. 297–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838598>
120. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, et al. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2014 Oct 7 [cited 2020 Apr 16];130(15):1225–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25124494>
121. Silverman ME. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: Contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. *Am J Cardiol* [Internet]. 1994 Feb 15 [cited 2020 Apr 16];73(5):384–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8109554>

122. Garrey WE. THE NATURE OF FIBRILLARY CONTRACTION OF THE HEART.—ITS RELATION TO TISSUE MASS AND FORM. *Am J Physiol Content*. 1914 Mar 2;33(3):397–414.
123. MOE, GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1962;140:183.
124. Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 1998 Aug [cited 2020 Apr 16];9(8 Suppl):S2-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9727669>
125. Narayan SM, Patel J, Mulpuru S, Krummen DE. Focal impulse and rotor modulation ablation of sustaining rotors abruptly terminates persistent atrial fibrillation to sinus rhythm with elimination on follow-up: A video case study. *Hear Rhythm* [Internet]. 2012 Sep [cited 2020 Apr 16];9(9):1436–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465458>
126. 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* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2020 Apr 16];67(4):655–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15913581>
127. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1954–68.
128. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: Atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999 Jul 6;100(1):87–95.
129. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Hear Rhythm* [Internet]. 2009 Apr [cited 2020 Apr 16];6(4):454–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.01.010>
130. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. Vol. 64, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2010. p. 177–83.

131. Allessie MA, De Groot NMS, Houben RPM, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease longitudinal dissociation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2020 Apr 16];3(6):606–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719881>
132. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: Impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb 26;61(8):852–60.
133. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Apr 16];34(20):1475–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386711>
134. Toniolo M, Figueroa J, Castrejòn-Castrejòn S, Merino JL. Induction of tachycardia confined within a pulmonary vein by electrical cardioversion of atrial fibrillation: Is it proof of reentry? *Hear Case Reports* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Apr 16];1(4):225–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28491554>
135. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2009 Apr 7 [cited 2020 Apr 16];119(13):1758–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307477>
136. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Sergio R, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation [Internet]. Vol. 7, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014 [cited 2020 Apr 16]. p. 825–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25151631>
137. Luis Merino J. Mecanismos electrofisiológicos y diagnóstico de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016 Jan 1;16:12–9.
138. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation

- of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2016 Apr [cited 2020 Apr 21];17(4):355–83. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26864186>
139. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* [Internet]. 2019 Jul 9 [cited 2020 Apr 18];140(2):e125–51. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>
140. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2020 Apr 18];36(5):281–7a. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25187524>
141. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2020 Apr 18];36(5):288–96. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25209598>
142. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: Data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Apr 18];98(3):195–201. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21948959>
143. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: Primary results of the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014 Jan;16(1):6–14.

144. Lip GY, Laroche C, Iacobescu M, Hvilsted Rasmussen L, Vitali-Serdoz L, Dan G-A, et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace* [Internet]. 2015 [cited 2020 Apr 18];17:1777–86. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article-abstract/17/12/1777/2398772>
145. Freeman J V., Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Association between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2020 Apr 18];8(4):393–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26058720>
146. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic Atrial Fibrillation: Clinical Correlates, Management, and Outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015 May 1;128(5):509-518.e2.
147. Szymanski FM, Filipiak KJ, Karpinski G, Platek AE, Opolski G. Occurrence of poor sleep quality in atrial fibrillation patients according to the EHRA score. *Acta Cardiol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2020 Apr 18];69(3):291–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25029874>
148. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8.
149. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Vol. 146, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2007. p. 857–67.
150. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Aug 11;370(9586):493–503.
151. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GYH, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient

- ischaemic attack: A predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2012 Mar;11(3):225–31.
152. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* [Internet]. 1994/07/11. 1994 [cited 2020 Apr 22];154(13):1449–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8018000>
 153. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* [Internet]. [cited 2020 Apr 22];279(16):1273–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9565007>
 154. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *J Am Med Assoc*. 2001 Jun 13;285(22):2864–70.
 155. Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016 Jan 1;16:25–32.
 156. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM, Andresen D, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb 1;137(2):263–72.
 157. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GYH. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: A nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012 Jun;107(6):1172–9.
 158. Mason PK, Lake DE, Dimarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, et al. Impact of the CHA₂DS₂-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Apr 22];125(6):603.e1-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22502952>

159. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *BMJ*. 2011 Feb 5;342(7792):320.
160. Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, Tsai CF, Lin WS, Chang SL, et al. CHADS 2 and CHA 2DS 2-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Nov 29 [cited 2020 Apr 22];58(23):2380–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115643>
161. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GYH, Dorian P, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Sep 27;34(3):170–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs314>
162. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009 Mar 17;119(10):1363–9.
163. Apostolakis S, Guo Y, Lane DA, Buller H, Lip GYH. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Aug 21;34(46):3572–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs328>
164. Marinigh R, Lane DA, Lip GYH. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: Implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. Vol. 57, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2011. p. 1339–48.
165. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Fernández H, Gallego P, Valdés M, et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2013;109(5):956–60.

166. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010 Nov 1;138(5):1093–100.
167. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR 2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: The AMADEUS (Evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 28;60(9):861–7.
168. Lip GYH, Lin HJ, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT, et al. Comparative assessment of the HAS-BLED score with other published bleeding risk scoring schemes, for intracranial haemorrhage risk in a non-atrial fibrillation population: The Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):1832–6.
169. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am J Med*. 2016 Jun 1;129(6):600–7.
170. Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE, Rasmussen LH, Lip GYH. Balancing bleeding and thrombotic risk with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [Internet]. Vol. 11, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2013 [cited 2020 Apr 22]. p. 1619–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215192>
171. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a “real world” nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011 Oct;106(4):739–49.
172. Själander S, Själander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *EP Eur* [Internet]. 2013 Oct 24;16(5):631–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/europace/eut333>
173. Zhang JT, Chen KP, Zhang S. Efficacy and safety of oral anticoagulants versus aspirin for patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Med (United States)*. 2015 Jan 1;94(4).

174. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):e1–76.
175. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score: A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):826–34.
176. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 [cited 2020 Apr 29];342(13):913–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200003303421302>
177. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Sep 6 [cited 2020 Apr 29];357(10):987–99. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa054686>
178. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2667–77.
179. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): A prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380(9838):238–46.
180. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann J-F, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
181. Al-Khatib SM, LaPointe NMA, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: A systematic

- review. Vol. 160, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2014. p. 760–73.
182. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: An updated comprehensive review and meta-analysis. Vol. 36, *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2013. p. 122–33.
 183. Kong MH, Shaw LK, O'Connor C, Califf RM, Blazing MA, Al-Khatib SM. Is rhythm-control superior to rate-control in patients with atrial fibrillation and diastolic heart failure? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2010 Jul;15(3):209–17.
 184. Kotecha D, Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med [Internet]*. 2014 Dec 1;19(6):222 LP – 223. Available from: <http://ebm.bmj.com/content/19/6/222.abstract>
 185. Epstein AE. Relationships between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1509–13.
 186. Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2012 Jul 9;172(13):997–1004.
 187. Barón-Esquivias G, Manito N, López Díaz J, Martín Santana A, García Pinilla JM, Gómez Doblas JJ, et al. Update for 2014 on Clinical Cardiology, Geriatric Cardiology, and Heart Failure and Transplantation. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2015 Apr;68(4):317–23.
 188. Consuegra-Sánchez L, Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, Alonso-Fernández N, Díaz-Pastor Á, Escudero-García G, et al. Short- and Long-term Prognosis of Previous and New-onset Atrial Fibrillation in ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2015 Jan;68(1):31–8.
 189. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial

- fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Sep 6;354:i4482.
190. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SAE, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016 Jan 19;352.
 191. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. Gender-related differences in risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients hospitalized with incident atrial fibrillation without concomitant diseases: A nationwide cohort study of 9519 patients. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014 Nov 15 [cited 2020 May 6];177(1):91–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499348>
 192. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. Vol. 24, *European Journal of Preventive Cardiology*. SAGE Publications Inc.; 2017. p. 1555–66.
 193. Jabre P, Jouven X, Adnet F, Thabut G, Bielinski SJ, Weston SA, et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: A community study. *Circulation*. 2011 May 17;123(19):2094–100.
 194. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, et al. Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: Insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev*. 2003 Sep;7(3):201–7.
 195. Bhatia GS, Lip GYH. Atrial fibrillation post-myocardial infarction: frequency, consequences, and management. Vol. 1, *Current heart failure reports*. 2004. p. 149–55.
 196. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. Vol. 123, *Circulation*. 2011. p. 1587–93.
 197. Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, Ramundo E, Poltronieri C, Mazzotta G, et al. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: A systematic

- overview and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep.* 2012 Oct;14(5):601–10.
198. Gorenek B, Kudaiberdieva G. Atrial Fibrillation in Acute St-Elevation Myocardial Infarction: Clinical and Prognostic Features. *Curr Cardiol Rev.* 2012 Nov 5;8(4):281–9.
 199. Stamboul K, Fauchier L, Gudjoncik A, Buffet P, Garnier F, Lorgis L, et al. New insights into symptomatic or silent atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. Vol. 108, *Archives of Cardiovascular Diseases.* Elsevier Masson SAS; 2015. p. 598–605.
 200. Stamboul K, Zeller M, Fauchier L, Gudjoncik A, Buffet P, Garnier F, et al. Prognosis of silent atrial fibrillation after acute myocardial infarction at 1-year follow-up. *Heart.* 2015 Jun 1;101(11):864–9.
 201. Topaz G, Flint N, Steinvil A, Finkelstein A, Banai S, Keren G, et al. Long term prognosis of atrial fibrillation in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2017 Aug 1;240:228–33.
 202. Kundu A, O'Day K, Shaikh AY, Lessard DM, Saczynski JS, Yarzebski J, et al. Relation of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction to In-Hospital Complications and Early Hospital Readmission. *Am J Cardiol [Internet].* 2016 Apr 15 [cited 2020 Aug 12];117(8):1213–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874548/>
 203. Börschel CS, Schnabel RB. The imminent epidemic of atrial fibrillation and its concomitant diseases – Myocardial infarction and heart failure - A cause for concern. Vol. 287, *International Journal of Cardiology.* Elsevier Ireland Ltd; 2019. p. 162–73.
 204. Heuschmann P, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke.* 2009 May 1;40(5):1557–63.
 205. Kelly PJ, Crispino G, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, et al. Incidence, event rates, and early outcome of stroke in Dublin, Ireland: The north dublin population stroke study. *Stroke [Internet].* 2012 Aug [cited 2020 May 12];43(8):2042–

7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22693134>
206. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: Results from a population-based study. *Stroke*. 2005 Jun;36(6):1115–9.
207. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, Moore A, et al. Stroke associated with atrial fibrillation - Incidence and early outcomes in the north dublin population stroke study. *Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2009 Jan [cited 2020 May 12];29(1):43–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19893311>
208. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation: The Copenhagen Stroke Study. *Stroke [Internet]*. 1996 [cited 2020 Aug 19];27(10):1765–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8841326/>
209. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. Vol. 7, *JACC: Heart Failure*. Elsevier Inc.; 2019. p. 447–56.
210. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJV, et al. Atrial Fibrillation and Risk of Clinical Events in Chronic Heart Failure With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction. Results From the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1997–2004.
211. Pai RG, Varadarajan P. Prognostic significance of atrial fibrillation is a function of left ventricular ejection fraction. *Clin Cardiol*. 2007 Jul;30(7):349–54.
212. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, 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 [Internet]*. 2005 Mar 14;26(13):1303–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi166>
213. 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 [Internet]*. 1999 Jun 1 [cited 2020 Aug 4];83(11):1544–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10363868/>

214. Corell P, Gustafsson F, Schou M, Markenvard 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* [Internet]. 2007 Mar [cited 2020 Aug 4];9(3):258–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17027330/>
215. Fernández-Bergés D, Consuegra-Sánchez L, Félix-Redondo FJ, Robles NR, Galán Montejano M, Lozano-Mera L. Características clínicas y mortalidad de la insuficiencia cardiaca. Estudio INCAex. *Rev Clin Esp*. 2013 Jan;213(1):16–24.
216. Fernández-Bergés D, Félix-Redondo FJ, Consuegra-Sánchez L, Lozano-Mera L, Miranda Díaz I, Durán Guerrero M, et al. Infarto de miocardio en mayores de 75 años: una población en aumento. Estudio CASTUO. *Rev Clin Esp*. 2015 May 1;215(4):195–203.
217. Félix-Redondo FJ, Consuegra-Sánchez L, Ramírez-Moreno JM, Lozano L, Escudero V, Fernández-Bergés D. Tendencia de la mortalidad por ictus isquémico (2000-2009) y factores pronósticos. *Rev Clin Esp*. 2013 May;213(4):177–85.
218. Caldwell JC, Mamas MA. Heart failure, diastolic dysfunction and atrial fibrillation; Mechanistic insight of a complex inter-relationship. *Heart Fail Rev*. 2012 Jan;17(1):27–33.
219. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009 Apr 8;301(14):1439–50.
220. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* [Internet]. 2018 Feb 10 [cited 2020 Aug 9];391(10120):572–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174292/>
221. Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: A comprehensive review. Vol. 123, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2010. p. 198–204.
222. Lam CSP, Rienstra M, Tay WT, Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left

- Atrial Volume. *JACC Hear Fail*. 2017 Feb 1;5(2):92–8.
223. Verma A, Kalman JM, Callans DJ. Treatment of Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Vol. 135, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 1547–63.
224. Clavel-Ruipérez FG, Consuegra-Sánchez L, Félix Redondo FJ, Lozano Mera L, Mellado-Delgado P, Martínez-Díaz JJ, et al. Mortality and Atrial Fibrillation in the FIACA Study: Evidence of a Differential Effect According to Admission Diagnosis. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2018 Mar 1 [cited 2020 Jul 29];71(3):155–61. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-mortalidad-fibrilacion-auricular-el-estudio-articulo-S030089321730204X>
225. A. Khan M, Neyses L, A. Mamas M. Atrial Fibrillation in Heart Failure: An Innocent Bystander? *Curr Cardiol Rev [Internet]*. 2012 Nov 5 [cited 2020 Aug 5];8(4):273–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22920477/>
226. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 1997 Oct [cited 2020 Aug 5];30(4):1039–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9316536/>
227. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors 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 [Internet]*. 1998 Jul [cited 2020 Aug 5];32(1):197–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9669270/>
228. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med [Internet]*. 2002 Dec 5 [cited 2020 Aug 9];347(23):1825–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12466506/>
229. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med [Internet]*. 2002 Dec 5 [cited 2020 Aug

- 9];347(23):1834–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12466507/>
230. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Jun 19 [cited 2020 Aug 9];358(25):2667–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565859/>
231. Kelly JP, DeVore AD, Wu JJ, Hammill BG, Sharma A, Cooper LB, et al. Rhythm Control Versus Rate Control in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Get With The Guidelines-Heart Failure. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 Dec 17 [cited 2020 Aug 9];8(24):e011560. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818219/>
232. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med* [Internet]. 2010 [cited 2020 Sep 10];123(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20609686/>
233. Lip GYH, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. “Real-World” antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The EORP-AF pilot survey. *Am J Med* [Internet]. 2014 [cited 2020 Sep 10];127(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486284/>

ANEXO

ANEXO I. CÓDIGOS DE LA NOVENA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES

Insuficiencia cardiaca

428.0: Insuficiencia cardiaca congestiva, no especificada.

428.1: Insuficiencia cardiaca izquierda.

428.20: Insuficiencia cardiaca sistólica no especificada.

428.21: Insuficiencia cardiaca sistólica aguda.

428.22: Insuficiencia cardiaca sistólica crónica.

428.23: Insuficiencia cardiaca sistólica aguda sobre crónica.

428.30: Insuficiencia cardiaca diastólica no especificada.

428.31: Insuficiencia cardiaca diastólica aguda.

428.32: Insuficiencia cardiaca diastólica crónica.

428.33: Insuficiencia cardiaca diastólica aguda sobre crónica.

428.41: Insuficiencia cardiaca combinada sistólica y diastólica aguda.

428.43: Insuficiencia cardiaca combinada sistólica y diastólica aguda sobre crónica.

428.9: Fallo cardiaco no especificado.

Infarto agudo de miocardio

410.01: Infarto agudo de miocardio. De la pared anterolateral. Episodio de atención inicial.

410.10: Infarto agudo de miocardio. De otra pared anterior. Episodio de atención no especificado.

410.11: Infarto agudo de miocardio. De otra pared anterior. Episodio de atención inicial.

410.12: Infarto agudo de miocardio. De otra pared anterior. Episodio de atención subsiguiente.

410.21: Infarto agudo de miocardio. De la pared inferolateral. Episodio de atención inicial.

410.31: Infarto agudo de miocardio. De la pared inferoposterior. Episodio de atención inicial.

410.41: Infarto agudo de miocardio. De otra pared inferior. Episodio de atención inicial.

410.51: Infarto agudo de miocardio. De otra pared lateral. Episodio de atención inicial.

410.70: Infarto agudo de miocardio. Infarto subendocárdico. Episodio de atención no especificado.

410.71: Infarto agudo de miocardio. Infarto subendocárdico. Episodio de atención inicial.

410.72: Infarto agudo de miocardio. Infarto subendocárdico. Episodio de atención subsiguiente.

410.81: Infarto agudo de miocardio. De otros sitios no especificados. Episodio de atención inicial.

410.82: Infarto agudo de miocardio. De otros sitios no especificados. Episodio de atención subsiguiente.

410.91: Infarto agudo de miocardio. Sitio no especificado. Episodio de atención inicial.

Accidente cerebrovascular

433.0: Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales. Arteria basilar.

433.01: Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales. Arteria basilar. Con infarto cerebral.

433.10: Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales. Arteria carótida. Sin mención de infarto cerebral.

433.11: Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales. Arteria carótida. Con infarto cerebral.

433.21: Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales. Arteria vertebral. Con infarto cerebral.

433.30: Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales. Múltiple y bilateral. Sin mención de infarto cerebral.

434.00: Oclusión de arterias cerebrales. Trombosis cerebral. Sin mención de infarto cerebral.

434.01: Oclusión de arterias cerebrales. Trombosis cerebral. Con infarto cerebral.

434.10: Oclusión de arterias cerebrales. Embolia cerebral. Sin mención de infarto cerebral.

434.11: Oclusión de arterias cerebrales. Embolia cerebral. Con infarto cerebral.

434.90: Oclusión de arterias cerebrales. Oclusión de arteria cerebral no especificada. Sin mención de infarto cerebral.

434.91: Oclusión de arterias cerebrales. Oclusión de arteria cerebral no especificada. Con infarto cerebral.

436: Enfermedad cerebrovascular aguda mal definida.

PUBLICACIONES

PUBLICACIONES

Comunicaciones en congresos científicos

Congreso de las enfermedades cardiovasculares 2016

Póster “Efecto diferencial de la fibrilación auricular sobre la mortalidad de cualquier causa en pacientes ingresados por infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o ictus”.

Congreso de las enfermedades cardiovasculares 2017

Póster “Importancia de la comorbilidad en el pronóstico vital de pacientes ingresados por causa cardiovascular”.

Publicaciones en revistas relacionadas con la especialidad

Revista Española de Cardiología 2018

Clavel-Ruipérez FG, Consuegra-Sánchez L, Félix Redondo FJ, Lozano Mera L, Mellado-Delgado P, Martínez-Díaz JJ, et al. Mortalidad y fibrilación auricular en el estudio FIACA: evidencia de un efecto diferencial según el diagnóstico al ingreso hospitalario. Rev Esp Cardiol. 2018;71(3):155–61.

