



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

APLICACIÓN DE LA ESTRATEGIA ABC EN UNA POBLACIÓN
DE PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR QUE RECIBEN
ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.

D.^a Lorena Martínez Montesinos

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

APLICACIÓN DE LA ESTRATEGIA ABC EN UNA POBLACIÓN DE
PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR QUE RECIBEN
ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.

Autor: D.^a Lorena Martínez Montesinos.

Director/es: D.^a Vanessa Roldán Schilling

D. José Miguel Rivera Caravaca



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTÍCULOS PARA
OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. LORENA MARTÍNEZ MONTESINOS

doctorando del Programa de Doctorado en

INTEGRACIÓN Y MODULACIÓN DE SEÑALES EN BIOMEDICINA

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

APLICACIÓN DE LA ESTRATEGIA ABC EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES CON
FIBRILACIÓN AURICULAR QUE RECIBEN ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

y dirigida por,

D./Dña. VANESSA ROLDÁN SCHILLING

D./Dña. JOSÉ MIGUEL RIVERA CARAVACA

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, al haber sido autorizada como compendio de publicaciones o, tal y como prevé el artículo 29.8 del reglamento, cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 22 de mayo de 2024

Fdo.: Lorena Martínez Montesinos

El contenido de esta tesis constituye un compendio de artículos publicados previamente en revistas científicas, siendo la aportación del doctorando la siguiente:

“The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway and Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: the Prospective Murcia AF Project Phase II Cohort”. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Martínez-Montesinos L, Vicente V, Lip GYH, Marín F. J Gen Intern Med. 2023;38(2):315-323. doi: 10.1007/s11606-022-07567-5. PMID: 35411538; PMCID: PMC9905403.

Recopilación de datos, análisis estadísticos y redacción del manuscrito.

“Relation of the ‘Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway’ to the Quality of Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients Taking Vitamin K Antagonists”. Roldán V, Martínez-Montesinos L, López-Gálvez R, García-Tomás L, Lip GYH, Rivera-Caravaca JM, Marín F. J Pers Med. 2022;12(3):487. doi: 10.3390/jpm12030487. PMID: 35330486; PMCID: PMC8954236.

Investigación y recopilación de datos.

Polypharmacy and adverse event in atrial fibrillation: main cause or reflection of multimorbidity? Martínez-Montesinos L, Rivera-Caravaca JM, Agewall S, Soler E, Lip GYH, Marín F, Roldán V. Biomed Pharmacother. 2023;158:114064. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114064. PMID: 36495662.

Recogida de datos, análisis estadísticos y redacción del manuscrito.

A mis padres y mis hermanos

A Vanessa y José Miguel

A Jorge

Abreviaturas

ACOD: anticoagulante oral de acción directa

AIT: accidente isquémico transitorio

ARA-2: antagonista del receptor de la angiotensina II.

AVK: antagonista de la vitamina K

BR: bilirrubina

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea

EHRA: European Heart Rhythm Association

EAP: enfermedad arterial periférica

FA: fibrilación auricular

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

GOT: enzima aspartato aminotransferasa

GPT: enzima alanina aminotransferasa

HR: hazard ratio

IC: intervalo de confianza

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

IM: infarto de miocardio

INR: razón internacional normalizada

LSN: límite superior de la normalidad

MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores

OR: odds ratio

RCN: resultados clínicos netos

SCA: Síndrome coronario agudo

TRT: tiempo en rango terapéutico

VI: ventrículo izquierdo

INDICE

1. Introducción.....	3
1.1 Epidemiología, definición y fisiopatología de la fibrilación auricular.....	5
1.2 Factores de riesgo y comorbilidades asociadas a la fibrilación auricular.....	5
1.3 Complicaciones clínicas asociadas a la fibrilación auricular.....	8
1.4 Manejo integrado de la fibrilación auricular: la estrategia ABC.....	8
1.4.1 Criterio A: “Avoid stroke” (evitar el ictus).....	9
1.4.2 Criterio B: “Better symptom control” (adecuado control de síntomas)....	13
1.4.3 Criterio C: “Cardiovascular risk factor and other comorbidities management” (control de los factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades)	15
1.5 Fibrilación auricular y polifarmacia	15
1.6 Justificación de la tesis	16
1.7 Referencias bibliográficas.....	17
2. Objetivos.....	29
3. Artículos.....	33
4. Conclusiones.....	41
5. Apéndice.....	45
5.1 Cartas de conformidad de los coautores.....	47
5.2 Comunicaciones a congresos.....	56

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología, definición y fisiopatología de la fibrilación auricular.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en adultos, cuya prevalencia aumenta con la edad. Se estima que afecta entre el 2-4% ^{1,2} de la población, aunque se prevé que en las próximas décadas la prevalencia se multiplique debido a la longevidad poblacional y a las mejoras en el diagnóstico en fase silente^{3,4}. El riesgo de FA en Europa es de 1 de cada 4 individuos a los 55 años ⁵, con una mayor incidencia y riesgo en los varones y en la raza caucásica ^{1, 6}.

Por definición, la FA es una taquiarritmia supraventricular que cursa con una descoordinación de la actividad eléctrica auricular dando lugar a una contracción auricular ineficaz. Se caracteriza por presentar en el electrocardiograma intervalos R-R irregulares, ausencia de onda P y activación auricular irregular⁷.

La patogenia de la FA se considera multifactorial y no es conocida en su totalidad. La teoría más aceptada es la de los múltiples frentes de onda ⁸⁻⁹. Según esta teoría, la FA sería consecuencia de la activación continua de las aurículas por múltiples frentes de onda de diferente longitud y dirección, que se bloquean y se dividen al pasar por focos de fibrosis o tejido refractario para formar nuevos frentes de onda, formando circuitos de reentrada aleatorios que se perpetúan. No obstante, son diversas las causas que se encuentran detrás del inicio y perpetuación de la FA, y diferentes estudios destacan el papel del envejecimiento, la fibrosis, el remodelado y la inflamación en su fisiopatología¹⁰⁻¹³.

1.2. Factores de riesgo y comorbilidades asociadas a la fibrilación auricular.

Existen múltiples factores de riesgo tanto genéticos como clínicos con alto impacto para la FA (Tabla 1), destacando las siguientes comorbilidades:

a) Obesidad

El riesgo de FA aumenta progresivamente según el índice de masa corporal (IMC). Al mismo tiempo, aumenta también el riesgo de eventos trombóticos, incluido el ictus, y muerte en pacientes obesos con FA¹⁴. La tasa de recurrencias tras una ablación de la FA, y de complicaciones durante el procedimiento se ven incrementadas a mayor IMC ¹⁵.

b) Hipertensión arterial

Es el factor etiológico que más se asocia al desarrollo de FA, con un riesgo de FA 1,7 veces mayor que en los pacientes normotensos^{16,17}. Es indispensable el tratamiento de la hipertensión con el objetivo de alcanzar una presión arterial $\leq 130/80$ mmHg para reducir las complicaciones como el ictus, la insuficiencia cardíaca y el riesgo hemorrágico. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA 2) pueden mejorar los resultados o reducir la progresión de la arritmia^{16,17}.

c) Insuficiencia cardíaca

Es habitual que la FA y la insuficiencia cardíaca coexistan. La insuficiencia cardíaca es un importante factor de riesgo tromboembólico en la FA, siendo el tratamiento de estos pacientes todo un reto clínico. El control de la frecuencia cardíaca con β -bloqueantes, diltiazem, verapamilo y digoxina, son opciones viables en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada, mientras que los β -bloqueantes y la digoxina lo son en la insuficiencia cardíaca con FEVI disminuida. La ablación con catéter de la FA mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la FEVI de pacientes con FA e insuficiencia cardíaca¹⁸, y repercute en una reducción de la mortalidad por cualquier causa y de la hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con FEVI disminuida¹⁹.

d) Cardiopatía isquémica

El riesgo de FA de novo aumenta en un 60-77% en pacientes con cardiopatía isquémica²⁰. De igual modo, la FA también se podría asociar con un aumento del riesgo de infarto²¹⁻²³. Algunos estudios muestran que los pacientes con FA y síndrome coronario agudo (SCA) tienen más probabilidades de sufrir eventos adversos que los pacientes con SCA sin FA. En los pacientes con alto riesgo trombótico se indica el tratamiento antitrombótico doble, es decir un anticoagulante oral y un antiagregante, aunque si el paciente es de muy alto riesgo se elige la triple terapia; un anticoagulante oral y doble antiagregación, por un corto periodo de tiempo^{24,25}. En el tratamiento de la cardiopatía isquémica también se suele incluir tratamiento con hipolipemiantes, habitualmente con estatinas. El control de la frecuencia cardíaca es muy importante en estos pacientes, ya que el aumento de la frecuencia podría descompensar la insuficiencia cardíaca y aumentar los síntomas de isquemia.

e) Diabetes mellitus

La diabetes es un factor de riesgo independiente para la FA. El riesgo de FA es 2 veces superior en pacientes diabéticos frente a los individuos no diabéticos²⁶, aumentando la incidencia sobre todo cuando el paciente presenta complicaciones microvasculares. El tratamiento con fármacos como la metformina y la pioglitazona se ha asociado con una disminución del riesgo de FA a largo plazo en pacientes diabéticos²⁷.

f) Apnea obstructiva del sueño

La apnea del sueño es un trastorno respiratorio que se encuentra presente hasta en el 50% de los pacientes diagnosticados de FA²⁸, asociándose también a la insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial, y aumentando el riesgo de mortalidad, de eventos cardiovasculares y reduciendo el éxito del tratamiento dirigido a la FA²⁹. El tratamiento con presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP, del inglés *Continuous Positive Airway Pressure*) puede mejorar el control del ritmo cardíaco y disminuir las recurrencias de la FA^{30,31}.

g) Alteración de la función renal.

Entre el 20-50 % de los pacientes con FA tienen la función renal deteriorada, muchos en la forma de enfermedad renal crónica³²⁻³⁴. Esta es una entidad protrombótica y prohemorrágica por sí misma, que provoca además un aumento en la mortalidad³³.

Tabla 1. Factores de riesgo con impacto en la fibrilación auricular

Factores demográficos: edad, sexo masculino, raza caucásica, estatus socioeconómico bajo.

Hábitos de salud: tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo o ejercicio extremo, consumo elevado de excitantes.

Comorbilidades: Hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, enfermedad renal, obesidad, apnea obstructiva del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Enfermedades cardíacas: cardiopatía isquémica, enfermedad valvular, insuficiencia cardíaca, enfermedades cardíacas congénitas, calcificación en las arterias coronarias, arterioesclerosis carotídea, alteraciones del ritmo cardíaco (enfermedad de Wolff-Parkinson-White, síndrome del seno enfermo, intervalo PR prolongado).

Factores genéticos: historia familiar de FA, síndrome del QT corto.

Inflamación: proteína C reactiva elevada, fibrinógeno elevado, disfunción tiroidea, enfermedades autoinmunes.

1.3. Complicaciones clínicas asociadas a la fibrilación auricular.

Entre las complicaciones clínicas más importantes derivadas de la FA, se encuentra el ictus. Se estima que la FA aumenta hasta en 5 veces el riesgo de ictus³⁵ y diversos estudios muestran que un 20-30% de los pacientes con ictus isquémico están diagnosticados o se diagnostican de FA^{36,37}. Los ictus ocasionan 1 de cada 10 muertes relacionadas con la FA, mientras que 7 de cada 10 muertes están relacionadas con otras enfermedades cardiovasculares^{38,39}, patologías con frecuencia presentes en los pacientes con FA. En global, el riesgo de mortalidad por cualquier causa se encuentra aumentado hasta 3,5 veces en pacientes diagnosticados de FA (2 veces en mujeres y 1,5 veces en varones)⁴⁰⁻⁴².

1.4. Manejo integral de la fibrilación auricular: la estrategia ABC.

En 2017 se elaboró la estrategia “Atrial fibrillation Better Care” (ABC)⁴³, en un intento de simplificar el manejo integral, holístico y estructurado de la FA, con el objetivo de mejorar la adherencia al tratamiento, reducir la carga percibida de enfermedad y mejorar

los resultados clínicos. La estrategia ABC está conformada por tres criterios: A-evitar el ictus, B-adequado control de los síntomas asociados a la FA, y C-correcto control de los factores de riesgo/comorbilidades. Para que un paciente se considere adherente a la estrategia debe cumplir los tres criterios (A, B y C), que se consideran pilares fundamentales para un adecuado manejo de la arritmia. Lamentablemente, un reciente meta-análisis y revisión sistemática⁴⁴ ha estimado que la adherencia a la estrategia ABC es aún baja, y solo el 21% (1 de cada 5 pacientes) cumplen todos los criterios.

No obstante, la estrategia ABC ha sido validada en múltiples estudios ⁴⁴⁻⁴⁹, coincidiendo todos ellos en que la implementación y adherencia a la estrategia ABC se asoció a un menor riesgo de eventos adversos, si bien los estudios realizados sobre pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K (AVK) son escasos. Los pacientes con buena adherencia a la estrategia ABC presentan una reducción del 58% y del 63% en la mortalidad global y cardiovascular, respectivamente, una disminución del 31% en el sangrado mayor y una reducción del 45% en los ictus, siendo el riesgo menor cuantos más criterios de la estrategia ABC se cumplan ^{44,47}. La adherencia a la estrategia ABC también se ha asociado a una disminución del riesgo en los eventos isquémicos cardíacos, y tromboembolismo ⁴⁹⁻⁵¹.

1.4.1. Criterio A: “avoid stroke” (evitar el ictus).

Este criterio está orientado a evitar el ictus con el uso de fármacos anticoagulantes orales identificando a los pacientes que son candidatos a dicha terapia. Tras una evaluación de las diferentes escalas predictivas de riesgo de ictus, la escala clínica de riesgo CHA₂DS₂-VASc (Tabla 2) fue una de las que tuvo mejores resultados en cuanto a la predicción del riesgo tromboembólico⁵², aunque con un nivel de evidencia moderado. Esta es, de hecho, la escala actualmente recomendada por las guías ESC 2020, ACC/AHA 2019, APHRS 2021, NICE 2021, y CHEST 2018^{7,53-56}. Los pacientes identificados como riesgo bajo; CHA₂DS₂-VASc de 0 en varones o 1 en mujeres, presentan tasas bajas de ictus isquémico (<1%/año) y por tanto no requieren tratamiento anticoagulante oral para la prevención del ictus. Por el contrario, un CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 en varones y ≥ 2 en mujeres es indicación de inicio de anticoagulación oral. Se recomienda reevaluar el riesgo de ictus de forma periódica cada 4-6 meses, dado que el riesgo es cambiante y dinámico, pudiéndose aumentar con la edad y con la adquisición de otras comorbilidades⁷.

A pesar de la tendencia creciente al uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), la anticoagulación con AVK es la más usada aún en muchos países. Está demostrado que la anticoagulación oral con AVK reduce considerablemente la incidencia de ictus en un 64% y la mortalidad en un 26% de los pacientes con FA⁵⁷, por lo que es considerado uno de los puntos claves del tratamiento. No obstante, entre las limitaciones del tratamiento con AVK se encuentra el estrecho rango terapéutico y la necesidad de monitorización frecuente del INR para el ajuste de dosis.

Tabla 2. Escala de riesgo trombótico CHA₂DS₂-VASc.

Factor de riesgo	Puntuación
C - Insuficiencia cardiaca congestiva/Disfunción del VI.	1 punto
H - Hipertensión arterial.	1 punto
A2 - Edad ≥ 75 .	2 puntos
D - Diabetes Mellitus.	1 punto
S - Antecedentes de ictus, AIT o tromboembolismo.	2 puntos
V - Enfermedad vascular (antecedentes de IM, EAP o aterosclerosis aórtica).	1 punto
A - Edad entre 65-74 años.	1 punto
S - Sexo femenino.	1 punto

Riesgo de trombosis

0 puntos: 0%/año.	1 punto: 1,3%/año.	2 puntos: 2,2%/año.
3 puntos: 3,2%/año.	4 puntos: 4%/año.	5 puntos: 6,7%/año.
6 puntos: 9,8%/año.	7 puntos: 9,6%/año.	8 puntos: 6,7%/año.
9 puntos: 15,2%/año.		

VI: ventrículo izquierdo, AIT: accidente isquémico transitorio, IM: infarto de miocardio, EAP: enfermedad arterial periférica

Además, la inestabilidad en el rango terapéutico va a estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la raza, la ingesta de alimentos ricos en vitamina K, las comorbilidades y las interacciones farmacológicas⁵⁸. Así, la seguridad y efectividad de los AVK está determinada por el adecuado control de los niveles de anticoagulación,

efectuado mediante la medición de la razón internacional normalizada (INR). El rango de INR que ha demostrado ser más eficaz y seguro para los pacientes con FA oscila entre 2,0 y 3,0 (diana 2,5); debiendo ajustarse la dosis del fármaco en función del valor que tome el INR⁵⁹. Se podría definir la calidad de la anticoagulación como la frecuencia con la que un paciente tratado con un AVK se encuentra en el rango adecuado de INR, siendo el cálculo del tiempo en rango terapéutico (TRT) por el método de Rosendaal, el más extendido. Se considera que un TRT >70% refleja una adecuada calidad de la anticoagulación oral con AVK.

La escala SAME-TT₂R₂ (Tabla 3) puede ayudar a identificar a los pacientes con menos probabilidades de alcanzar un buen TRT y que por tanto no se beneficiarían del tratamiento con AVK⁶⁰, siendo preferible un ACOD, o revisiones más intensivas en caso de iniciar el AVK. La adherencia a la estrategia ABC se relaciona con mejor calidad de la anticoagulación oral en usuarios de AVK; encontrando valores de TRT de 65,9% en los no adherentes frente a 82,2% en los adherentes⁴⁵.

Tabla 3. Escala SAME-TT₂R₂.

Variables	Puntuación
S - Sexo femenino.	1 punto
A - Edad < 60 años.	1 punto
M - Historial médico (a).	1 punto
T - Tratamiento (b).	1 punto
T - Tabaco.	2 puntos
R - Raza (c).	2 puntos
(a) Más de 2 de las siguientes comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardiaca, ictus previo, patología respiratoria, patología hepática o renal.	
(b) Fármacos que interaccionan con los AVK.	
(c) Cualquier raza que no sea la caucásica.	
Puntuación ≥2: predice un mal control de la anticoagulación con fármacos AVK.	

De forma adicional, hay que tener en cuenta que, antes de iniciar cualquier tratamiento anticoagulante, es importante estimar el riesgo hemorrágico. En este caso, la

escala HAS-BLED (Tabla 4) ha sido propuesta como la escala con mayor evidencia ⁶¹⁻⁶⁴ para la predicción del riesgo hemorrágico, sobre todo para las hemorragias mayores. Una puntuación elevada en la escala HAS-BLED no es una contraindicación absoluta para la anticoagulación oral, pero nos ayuda a identificar a los pacientes que deben ser monitorizados con más frecuencia.

Tabla 4. Escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED.

Factor de riesgo	Puntuación
H - Hipertensión (tensión arterial sistólica >160 mmHg).	1 punto
A - Alteración de la función hepática (enfermedad hepática crónica o alteración de las enzimas hepáticas; BR >x2, GOP/GPT/Fosfatasa alcalina >3 LSN) o renal (diálisis, trasplante, creatinina sérica > 200 mmol/l)	1 punto cada uno
S - Ictus previo.	1 punto
B - Sangrado (historia previa o predisposición al sangrado).	1 punto
L - INR lábil (inestable, tiempo en rango terapéutico <60%).	1 punto
E - Edad >65 años.	1 punto
D - Fármacos que predisponen al sangrado (antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos) o ingesta excesiva de alcohol.	1 punto cada uno

Riesgo de sangrado

0 puntos: bajo (0,6-1,13% de sangrado tras 1 año de tratamiento anticoagulante oral).

1-2 puntos: moderado (1,88-3,2% de sangrado tras 1 año de tratamiento anticoagulante oral).

≥3 puntos: alto (4,9-19,6% de sangrado tras 1 año de tratamiento anticoagulante oral).

BR: bilirrubina, GOT: enzima aspartato aminotransferasa, GPT: enzima alanina aminotransferasa, LNS: límite superior de la normalidad.

1.4.2. Criterio B: “Better symptom control” (adecuado control de los síntomas).

Este criterio se basa en la mejora del control de los síntomas asociados a la FA, sobre todo enfocado en el control de la frecuencia cardiaca. Es difícil establecer el objetivo óptimo de la frecuencia cardiaca, aunque estudios recientes ⁶⁵⁻⁶⁷ muestran que las estrategias permisivas con objetivo <110 lpm no muestran diferencias significativas en los eventos clínicos, la clase funcional, ni los ingresos hospitalarios frente a la estrategia de control estricto (objetivo <80 lpm en reposo y <110 lpm durante el ejercicio moderado).

Los fármacos utilizados para el control de la frecuencia cardiaca son los β -bloqueantes, la digoxina y los bloqueadores de los canales del calcio; diltiazem y verapamilo. Los β -bloqueantes suelen ser el tratamiento de elección por la rapidez de actuación, aunque el beneficio pronóstico no está demostrado ⁶⁸. Sin embargo, el verapamilo y el diltiazem pueden mejorar los síntomas relacionados con la FA.

Cuando no es posible el control de la frecuencia cardiaca con los fármacos anteriores, la ablación del nódulo auriculoventricular o implante de marcapasos es una opción terapéutica. Además, se ha demostrado que la mortalidad, la hospitalización y el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca es inferior en pacientes que reciben esta terapia frente a la farmacológica, con una disminución del 36% de los síntomas y limitaciones físicas al año de seguimiento ⁶⁹. La amiodarona es útil como último recurso si no es posible controlar la frecuencia con la combinación de fármacos y el paciente no es candidato a ablación del nódulo auriculoventricular o implante de marcapasos ⁷⁰.

En contraposición, el control del ritmo cardiaco es una estrategia cuyo objetivo es intentar restaurar y mantener el ritmo sinusal. La indicación principal es reducir los síntomas relacionados con la FA y mejorar la calidad de vida. Entre las técnicas disponibles se encuentran la cardioversión electiva que puede ser farmacológica o eléctrica directa sincronizada y la ablación con catéter. Este último es un tratamiento bien establecido para evitar las recurrencias de la FA ⁷¹, cuyo beneficio clínico más importante es la reducción de síntomas en relación con la arritmia ^{72,73}. La mejoría en la calidad de vida y la reducción de la carga de enfermedad, la mortalidad y la hospitalización ha quedado demostrada en los pacientes con ablación frente al tratamiento farmacológico en ensayos clínicos recientes ^{72,74}. En los pacientes con síntomas mal controlados se puede valorar el tratamiento antiarrítmico a largo plazo con fármacos como la amiodarona, flecainida, propafenona o sotalol, aunque con eficacia discreta para mantener el ritmo

sinusal, aunque sí parece ser una terapia efectiva para disminuir las recurrencias ⁷⁵. En cualquier caso, una estrategia de control del ritmo de forma precoz en pacientes con FA (tanto mediante antiarrítmicos como con ablación), se asocia con un menor riesgo de eventos cardiovasculares adversos en comparación con la atención habitual, tal y como demostraron los resultados del ensayo EAST-AFNET 4 ⁷⁶.

No obstante, valorar los síntomas de la FA y su gravedad a veces es complejo. Por ello, para caracterizar el estado sintomático del paciente se emplea de forma frecuente la escala de la European Heart Rhythm Association (EHRA) ⁷⁷, que trata de esclarecer la relación de los síntomas con la FA. Se considera que los síntomas de un paciente se encuentran bien controlados cuando éste se encuentra en clase EHRA I-II (particularmente I-IIa), mientras que se habla de síntomas mal controlados cuando el paciente está en EHRA III-IV (tabla 5).

Tabla 5. Escala de síntomas de la EHRA.

Clase	Síntomas	Repercusión
1	No síntomas	Sin repercusión.
2a	Leves	La actividad diaria normal no está afectada por los síntomas de la FA.
2b	Moderados	La actividad diaria normal no está afectada por los síntomas de la FA, pero los síntomas suponen un problema para el paciente.
3	Graves	Las actividades de la vida diaria están afectada por los síntomas de la FA.
4	Incapacitantes	Las actividades de la vida diaria se ven completamente interrumpidas por los síntomas de la FA.

1.4.3. Criterio C: “Cardiovascular risk factors and other comorbidities management” (control de los factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades)

Este último criterio consiste en la identificación, tratamiento y manejo de las enfermedades concomitantes, factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida. Esto incluye, entre otros, el control de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la dislipemia, la enfermedad vascular, la diabetes, la apnea del sueño, la prevención secundaria del ictus o tromboembolismo previo, y hábitos asociados al estilo de vida como la dieta, el consumo de alcohol y tabaco, o el sedentarismo.

La prevención o intervención sobre los factores de riesgo modificables puede disminuir la gran morbilidad que ocasiona para el individuo y la carga económica para el sistema sanitario. Diversos estudios muestran como el control de los factores de riesgo y la enfermedad cardiovascular reduce la carga de la FA, recurrencia y la intensidad de los síntomas⁷⁸⁻⁸⁰. Si bien, es importante destacar que todos los factores deben estar adecuadamente controlados, ya que la acción individual sobre un factor de riesgo de forma aislada no obtiene resultados beneficiosos por sí mismo⁸¹.

1.5. Fibrilación auricular y polifarmacia.

Como se ha comentado, la FA se asocia a la presencia de muchas comorbilidades, y a su vez, el adecuado manejo de la FA requiere del control de comorbilidades con un tratamiento óptimo. Esto conlleva la prescripción de múltiples fármacos, además de los anticoagulantes orales. Se denomina polifarmacia a la administración concomitante de cinco o más fármacos⁸², cuya prevalencia varía en los diferentes estudios entre el 30 y 64% dependiendo de la población a estudio y los criterios establecidos para definir la polifarmacia⁸²⁻⁸⁵. Son varios los factores de riesgo que se han asociado a la polifarmacia, entre ellos, el sexo femenino, los factores de riesgo cardiovascular, y la patología cardíaca, renal y hepática⁸⁶.

Diversos estudios han relacionado la polifarmacia con un aumento en los eventos clínicos adversos^{87,88}. Una revisión sistemática y meta-análisis reciente⁸⁸ muestra que la polifarmacia se asocia con un aumento del 36-84% de la mortalidad por cualquier causa, incluyendo la cardiovascular, un incremento del 12-48% de los sangrados clínicamente no relevantes y un 21-68% de los sangrados mayores. Hasta la fecha, los estudios no asocian la polifarmacia con un aumento del riesgo de eventos trombóticos.

Esta elevada prevalencia de la polifarmacia en la FA y su asociación con un mayor riesgo de eventos requiere de una especial atención. El manejo integral de la FA también comprende la revisión de todos los medicamentos prescritos para confirmar que su uso está justificado, evitar duplicidades y complicaciones, y disminuir la probabilidad de sufrir potenciales efectos adversos de los fármacos.

1.6. Justificación de la tesis.

Con los datos expuestos anteriormente, es evidente que el tratamiento de los pacientes con FA precisa de un manejo integral y holístico como el propuesto por la estrategia ABC, incorporada recientemente en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y otras sociedades científicas internacionales, y enfocada en el control de la anticoagulación, los síntomas y las comorbilidades. Sin embargo, no existían trabajos previos realizados en España que estudiaran la relación entre la adherencia a la estrategia ABC y los eventos clínicos. Por ello, su aplicabilidad en nuestro contexto era aún desconocida.

Al mismo tiempo, ningún estudio había investigado previamente la relación entre la estrategia ABC y el control de la terapia anticoagulante en usuarios de AVK, lo que es especialmente relevante en entornos como el de nuestro país donde la proporción de pacientes con AVK es aún muy elevada.

Por último, eran necesarios más estudios que profundizaran en los posibles efectos adversos derivados de la polifarmacia en pacientes con FA, y cómo puede integrarse la evaluación de la polifarmacia dentro de la estrategia ABC.

1.7. Referencias bibliográficas.

1. Kornej, J.; Börschel, C.S.; Benjamin, E.J.; Schnabel, R.B. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ. Res.* 2020, 127, 4–20.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O’Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, Van Wagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and Stroke statistics - 2019update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e56– e528.
3. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol.* 2013;112:1142–1147.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart.* 2013;34:2746–2751.
5. Mou L, Norby FL, Chen LY, O’Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11:e006350.
6. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation.* 2013;128:2470–2477.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic

- Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498.
8. Moe G.K. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1962; 140: 183-188
 9. M.A. Allesie, K. Konings, C.J. Kirchhof, M. Wijffels. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 10-23
 10. Workman AJ, Kane KA, Rankin AC. Cellular bases for human atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5 Suppl 6:S1-6.
 11. Patel P, Dokainish H, Tsai P, et al. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:1064-70.
 12. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2021-8.
 13. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, et al. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;48:153-68.
 14. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Bodymass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013;126:640e9.
 15. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, Twomey D, Ganesan AN, Rangnekar G, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a metaanalysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC. Clin Electrophysiol*. 2015;1:139–152.
 16. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension*. 2017;70:854–861.
 17. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, PotparaTS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers. Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by

- the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19:891–911.
18. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, DelloRusso A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A.; PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1778–1785.
 19. Elgendy AY, Mahmoud AN, Khan MS, Sheikh MR, Mojadidi MK, Omer M, Elgendy IY, Bavry AA, Ellenbogen KA, Miles WM, McKillop M. Meta-analysis comparing catheter-guided ablation versus conventional medical therapy for patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2018;122:806–813.
 20. Krijthe BP, Leening MJ, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JC, Stricker BH. Unrecognized myocardial infarction and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2013;168:1453–1457.
 21. Chao TF, Huang YC, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GY, Chen SA. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA₂DS₂-VASc score of 0 or 1: a nationwide cohort study. *Heart Rhythm*. 2014;11:1941–1947.
 22. Soliman EZ, Lopez F, O’Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang ZM, Loehr L, Cushman M, Alonso A. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2015;131:1843–1850.
 23. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, Thacker EL, Judd S, Howard VJ, Howard G, Herrington DM, Cushman M. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern*. 2014;174:107–114.
 24. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: asystematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant- based randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2019;40:3757–3767.

25. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidebuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace*. 2020;22:33–46.
26. Movahed MR, Hashemzadeh M, JAMAl MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005;105:315–318.
27. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH, See LC. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:123.
28. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364–367.
29. Linz D, Baumert M, Catcheside P, Floras J, Sanders P, Levy P, Cowie MR, Doug McEvoy R. Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: clinical implications and perspectives. *Int J Cardiol*. 2018;271:281–288
30. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJJ., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:263–276.
31. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol*. 2018;3:532–540.
32. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*. 2013;29:S71–78.
33. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3816–3822.

34. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, Andres CR, Taillandier S, Halimi JM., Lip GYH. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2014;145:1370–1382.
35. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, Eikelboom J, Themeles E, Ezekowitz M, Wallentin L, Yusuf S, RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013;128:2192–201.
36. Senoo K, Lip GY, Lane DA, Buller HR, Kotecha D. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation: AMA-DEUS Trial. *Stroke*. 2015;46:2523–8.
37. 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;98:946–52.
38. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113:359–64.
39. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. 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*. 2013;34:1061–7.
40. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8
41. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520–6.
42. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357–64.
43. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:627–8

44. Romiti GF, Pastori D, Rivera-Caravaca JM, Ding WY, Gue YX, Menichelli D, Gumprecht J, Koziel M, Yang PS, Guo Y, Lip GYH, Proietti M. Adherence to the 'Atrial Fibrillation Better Care' Pathway in Patients with Atrial Fibrillation: Impact on Clinical Outcomes-A Systematic Review and Meta-Analysis of 285,000 Patients. *Thromb Haemost.* 2022 Mar;122(3):406-414. doi: 10.1055/a-1515-9630. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34020488.
45. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med.* 2018;131(11):1359-66.e6.
46. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Comprehensive Management With the ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway in Clinically Complex Patients With Atrial Fibrillation: A Post Hoc Ancillary Analysis From the AFFIRM Trial. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(10):e014932.
47. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2019;119(10):1695-703.
48. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1261-7.
49. Pastori D, Menichelli D, Violi F, Pignatelli P, Lip GYH. The Atrial fibrillation Better Care (ABC) pathway and cardiac complications in atrial fibrillation: a potential sex-based difference. The ATHERO-AF study. *European Journal of Internal Medicine.* 2020;85:80-5.
50. Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, et al. Mobile Health Technology to Improve Care for Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(13):1523-34.
51. Gumprecht J, Domek M, Proietti M, Li YG, Asaad N, Rashed W, et al. Compliance of Atrial Fibrillation Treatment with the Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway Improves the Clinical Outcomes in the Middle East Population: A Report

- from the Gulf Survey of Atrial Fibrillation Events (SAFE) Registry. *J Clin Med*. 2020;9(5).
52. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, Sharan L, Allen LaPointe NM, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski A, Al-Khatib SM, Sanders GD. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost*. 2018;118:2171–2187.
 53. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2071-104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040. Epub 2014 Mar 28. Erratum in: *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e270-1. PMID: 24682348.
 54. Chao TF, Joung B, Takahashi Y, Lim TW, Choi EK, Chan YH, Guo Y, Sriratanasathavorn C, Oh S, Okumura K, Lip GYH. 2021 Focused Update Consensus Guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Thromb Haemost*. 2022 Jan;122(1):20-47. doi: 10.1055/s-0041-1739411. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34773920; PMCID: PMC8763451.
 55. Atrial fibrillation: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 30. PMID: 34165935.
 56. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, Lane DA, Ruff CT, Turakhia M, Werring D, Patel S, Moores L. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Nov;154(5):1121-1201. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.040. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30144419.
 57. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent Stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–867.
 58. Garcia, D.A.; Lopes, R.D.; Hylek, E.M. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: High risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost*. 2010, 104, 1099–1105

59. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C. Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84–91.
60. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Lip GY, Marín F. The SAME-TT2R2 score and decision-making between a vitamin K antagonist or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(2):177-87.
61. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, Sharan L, Allen LaPointe NM, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski A, Al-Khatib SM, Sanders GD. Predicting thromboembolic and bleeding event risk inpatients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost*. 2018;118:2171–2187.
62. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HASBLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;40:277–284.
63. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015;38:555–561.
64. Chang G, Xie Q, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G, Cui Y. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18:791–801.
65. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Ranchor AV. Van Gelder IC; RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1795–1803.
66. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP.; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363–1373.
67. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ.; RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control

- influence outcome in atrial fibrillation?. An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*. 2006;8:935–942
68. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235–2243.
 69. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, Quartieri F, Calo L, Ungar A, Mont L.; APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J*. 2018;39:3999–4008.
 70. Clemon HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1998;81:594–598.
 71. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneback G, Rubulis A, Malmborg H, Raatikainen P, Lonnnerholm S, Hoglund N, Mortsell D. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1059–1068.
 72. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL.; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019.
 73. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D; CASTLEAF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417–427.
 74. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. ESC Scientific Document Group 2016. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.

75. Chao TF, Joung B, Takahashi Y, Lim TW, Choi EK, Chan YH, Guo Y, Sriratanasathavorn C, Oh S, Okumura K, Lip GYH. 2021 Focused Update Consensus Guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Thromb Haemost.* 2022 Jan;122(1):20-47. doi: 10.1055/s-0041-1739411. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34773920; PMCID: PMC8763451.
76. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-1316.
77. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014;16:965–972.
78. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brugemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkie R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC.; RACE Investigators. Targeted therapy of underlying condition improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J.* 2018;39:2987–2996.
79. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2222–2231.
80. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIO respiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:985–996.
81. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif J-C, Greiss I, Rivard L, Roux JF, Gula L, Nault I. Effect of aggressive blood pressure control on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a randomized, open-label clinical trial (SMACAF

- [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). *Circulation*. 2017;135:1788–1798
82. N. Masnoon, S. Shakib, L. Kalisch-Ellett, G.E. Caughey, What is polypharmacy? A systematic review of definitions, *BMC Geriatr.* 17 (1) (2017) 230.
 83. Medication prescription and adherence disparities in non valvular atrial fibrillation atients: an Italian portrait from the ARAPACIS study, *Intern. Emerg. Med.* 9 (8) (2014) 861–870.
 84. A. Nobili, G. Licata, F. Salerno, L. Pasina, M. Tettamanti, C. Franchi, et al., Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study, *Eur. J. Clin. Pharm.* 67 (5) (2011) 507–519.
 85. I.A. Scott, S.N. Hilmer, E. Reeve, K. Potter, D. Le Couteur, D. Rigby, et al., Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing, *JAMA Intern. Med.* 175 (5) (2015) 827–834.
 86. Proietti M, Raparelli V, Olshansky B, Lip GY. Polypharmacy and major adverse events in atrial fibrillation: observations from the AFFIRM trial. *Clin Res Cardiol.* 2016 May;105(5):412-20.
 87. L. Eggebrecht, M. Nagler, S. Göbel, H. Lamparter, K. Keller, B. Wagner, et al., Relevance of polypharmacy for clinical outcome in patients receiving vitamin K antagonists, *J. Am. Geriatr. Soc.* 67 (3) (2019) 463–470.
 88. C. Gallagher, K. Nyfort-Hansen, D. Rowett, C.X. Wong, M.E. Middeldorp, R. Mahajan, et al., Polypharmacy and health outcomes in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis, *Open Heart* 7 (1) (2020), e001257.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis son:

1. Evaluar la prevalencia de la adherencia a la estrategia ABC en una cohorte de pacientes diagnosticados de FA no valvular.
2. Evaluar la relación entre la adherencia a la estrategia ABC y los resultados clínicos adversos, incluyendo eventos trombóticos, hemorrágicos y mortalidad.
3. Evaluar la influencia de la adherencia a la estrategia ABC y la calidad en la anticoagulación con AVK.
4. Evaluar la prevalencia de la polifarmacia en una cohorte de pacientes con FA.
5. Evaluar los factores de riesgo asociados a la polifarmacia.
6. Evaluar el impacto de la polifarmacia sobre los resultados clínicos y los factores de riesgo asociados.

3. ARTÍCULOS

Artículo 1: *The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway and Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: the Prospective Murcia AF Project Phase II Cohort*

Autores:

José Miguel Rivera-Caravaca. Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), CIBERCV, Murcia, España. Departamento de hematología y Oncología clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

Vanessa Roldán. Departamento de hematología y Oncología clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

Lorena Martínez-Montesinos. Departamento de hematología y Oncología clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

Vicente Vicente. Departamento de hematología y Oncología clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

Gregory Y.H. Lip. Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, UK. Department of Clinical Medicine, Aalborg Thrombosis Research Unit, Aalborg University, Aalborg, Denmark.

Publicado en: Journal of General Internal Medicine. 2023 38(2):315-323. doi: 10.1007/s11606-022-07567-5. Epub 2022. PMID:35411538; PMC9905403

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411538/>

Resumen:

Introducción: La estrategia “Atrial fibrillation Better Care (ABC)” fue diseñada para un manejo holístico e integral de la FA.

Objetivo: Nuestro estudio investigó si la adherencia a la estrategia ABC redujo el riesgo de resultados clínicos adversos en el mundo real en los pacientes con FA que inician tratamiento anticoagulante con AVK.

Métodos: Se realizó un estudio de cohortes prospectivo que incluyó pacientes ambulatorios con FA que iniciaron tratamiento con AVK de julio de 2016 a junio de 2018. Los pacientes se consideraron adherentes si cumplieron todos los criterios de la estrategia ABC (A: Evitar el ictus; B: Mejor control de los síntomas; y C: Manejo de los factores de riesgo cardiovascular/comorbilidades). Los criterios de valoración primarios fueron la mortalidad por cualquier causa, los resultados clínicos netos (RCN), los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), y el compuesto eventos trombóticos/tromboembólicos a los 2 años.

Resultados: Se incluyó un total de 1045 pacientes (51,6% mujeres; mediana edad 77 [70-83] años). De estos, el 63,0% (658) fueron adherentes a la estrategia ABC y el 37% (387) fueron considerados no adherentes. En comparación con los pacientes no adherentes, aquellos que eran adherentes a la estrategia ABC tuvieron tasas más bajas de mortalidad por cualquier causa (13,76 vs. 6,56; $p < 0,001$), RCN (19,65 vs. 11,94; $p < 0,001$) y MACE (11,88 vs. 7,75; $p = 0,006$) durante el seguimiento. Los análisis de regresión de Cox ajustados demostraron que la adherencia a la estrategia ABC redujo los riesgos de mortalidad por cualquier causa (HR 0,57, IC 95% 0,42–0,78), RCN (HR 0,72, IC 95% 0,56–0,92), y mortalidad cardiovascular (HR 0,54, IC 95% 0,32–0,90). La supervivencia libre de eventos para la mortalidad por cualquier causa, RCN (ambos valores de p en la prueba de log-rank $< 0,001$) y MACE (valor de p de la prueba de log-rank = 0.004) también fue más elevada en los pacientes adherentes a estrategia ABC.

Conclusiones: En esta cohorte prospectiva del mundo real de pacientes con FA que inician tratamiento con AVK, la adherencia a la estrategia ABC redujo significativamente el riesgo de RCN, de mortalidad por cualquier causa y de muerte cardiovascular a los 2 años.

Artículo 2: “Relation of the ‘Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway’ to the Quality of Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients Taking Vitamin K Antagonists”.

Autores:

Vanessa Roldán. Departamento de hematología y Oncología clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

Lorena Martínez-Montesinos. Departamento de hematología y Oncología clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

Raquel López-Gálvez. Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), CIBERCV, Murcia, España.

Lucía García-Tomás. Departamento de hematología y Oncología clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

Gregory Y.H. Lip. Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, UK. Department of Clinical Medicine, Aalborg Thrombosis Research Unit, Aalborg University, Aalborg, Denmark.

José Miguel Rivera-Caravaca. Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), CIBERCV, Murcia, España. Departamento de hematología y Oncología clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

Francisco Marín. Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), CIBERCV, Murcia, España

Publicado en: Journal of Personalized Medicine. 2022 12(3):487. doi: 10.3390/jpm12030487. PMID: 35330486; PMC9905403

Resumen

Nota: Al ser este resumen una traducción literal del publicado, se presenta no estructurado debido a que la normativa de la revista así lo establecía y por tanto así se publicó.

La estrategia “Atrial fibrillation Better Care (ABC)” fue diseñada para un manejo más holístico e integral de la FA. Investigamos si la adherencia a la estrategia ABC estaba asociada a la calidad del control de la anticoagulación en una cohorte de pacientes ambulatorios con FA que iniciaron antagonistas de la vitamina K (AVK) entre julio de 2016 y junio de 2018. Los pacientes se consideraron adherentes a la estrategia ABC si cumplieron con todos sus componentes. El tiempo en rango terapéutico (TRT) se estimó al año. Se incluyeron 1045 pacientes (51,6 % mujeres; mediana de edad 77 años; 63% adherentes a la estrategia ABC). Al año, 474 (51,6%) de 919 pacientes con datos de razón internacional normalizada (INR) para la estimación de TRT tenían un TRT <65%. Entre los pacientes no adherentes a la estrategia ABC, una mayor proporción tenía un TRT <65% (56,4% vs. 43,6%, $p=0,025$) y un TRT <70% (64,9% vs. 35,1%, $p=0,033$), con un TRT medio más bajo en pacientes no adherentes ($59,4\pm 22,3\%$ vs. $63,9\pm 21,1\%$; $p=0,004$). Los modelos de regresión logística demostraron que la adherencia a la estrategia ABC en su forma cuantitativa (OR ajustada: 0,75, IC 95% 0,59-0,96) y categórica (OR ajustada: 0,75, IC 95% 0,57–0,98) se asociaron de forma independiente con un TRT $\geq 65\%$. En esta cohorte vida real de pacientes con FA que comienzan AVK, los pacientes adherentes a la estrategia ABC tuvieron un mejor TRT, y un mayor número de criterios ABC cumplidos aumentó la probabilidad de lograr un buen TRT.

Artículo 3: Polypharmacy and adverse event in atrial fibrillation: main cause or reflection of multimorbidity?

Autores:

Lorena Martínez-Montesinos. Departamento de hematología y Oncología clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

José Miguel Rivera-Caravaca. Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), CIBERCV, Murcia, España. Departamento de hematología y Oncología clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

Stefan Agewall. Department of Cardiology, Oslo University Hospital, Ullevål and University of Oslo, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Oslo, Norway.

Eva Soler. Departamento de hematología y Oncología clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

Gregory Y H Lip Gregory Y.H. Lip. Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, UK. Department of Clinical Medicine, Aalborg Thrombosis Research Unit, Aalborg University, Aalborg, Denmark.

Francisco Marín. Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), CIBERCV, Murcia, España.

Vanessa Roldán. Departamento de hematología y Oncología clínica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

Publicado en: Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023;158:114064. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114064. Epub 2022 . PMID: 364995662

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36495662/>

Resumen:

Introducción: Evidencia previa indica que los pacientes con fibrilación auricular (FA) y polifarmacia presentan una mayor probabilidad de eventos adversos. Investigamos la prevalencia de la polifarmacia, los factores de riesgo de la polifarmacia y el impacto de la polifarmacia en los resultados clínicos en una cohorte “mundo real” de pacientes con FA que comenzaron con antagonistas de la vitamina K (AVK).

Métodos: Estudio prospectivo que incluyó a pacientes ambulatorios con FA que comenzaron la terapia con AVK desde julio de 2016 hasta junio de 2018. En el momento de la inclusión, todos los fármacos concomitantes se recopilaron y registraron cuidadosamente. La polifarmacia se definió como la toma de ≥ 5 fármacos concomitantes. Durante 2 años de seguimiento, se registraron ictus isquémicos/ataques isquémicos transitorios (AIT), infartos de miocardio (IM) fatales/no fatales, eventos hemorrágicos, tromboembolismos venosos y muertes por cualquier causa.

Resultados: Se incluyeron 1050 pacientes (51,5 % mujeres, mediana de edad 77 [69-83] años) y la prevalencia de polifarmacia fue del 32,9% (345). El sexo femenino (OR 1,5; IC 95% 1,11-2,03), la hipertensión (OR 2,53; IC 95% 1,51-4,22), la diabetes (OR 3,11; IC 95% 2,31-4,17), la enfermedad vascular (OR 3,08; IC 95% 2,19-4,33), la insuficiencia cardíaca (OR 1,86; IC 95% 1,35-2,58) y la dislipemia (OR 2,61; IC 95% 1,9-3,58) se asociaron de forma independiente a la polifarmacia. Los pacientes con polifarmacia mostraron una incidencia significativamente mayor de hemorragia mayor, resultados clínicos netos (compuesto de hemorragia mayor, ictus isquémico/AIT y mortalidad), MACE (compuesto de ictus isquémico/AIT, IM y muerte cardiovascular) y compuesto de eventos trombóticos/tromboembólicos; siendo un factor de riesgo independiente para la hemorragia mayor (HR 1,77, IC 95% 1,07-2,92), y el compuesto de eventos trombóticos/tromboembólicos (HR 1,55, IC 95% 1,05-2,31).

Conclusiones: En esta cohorte de FA del “mundo real”, la polifarmacia fue muy prevalente y condicionó un peor pronóstico debido a su asociación con eventos hemorrágicos y tromboembólicos.

4. CONCLUSIONES

1. En nuestra cohorte de pacientes con FA de la “vida real”, más de la mitad de los pacientes mostraron adherencia a la estrategia ABC, siendo la prevalencia de la adherencia superior a la descrita en estudios realizados previamente.
2. La adherencia a la estrategia ABC reduce significativamente y de forma independiente el riesgo de resultados clínicos netos (entendidos como la suma de hemorragia mayor, ictus/AIT y mortalidad), mortalidad por cualquier causa, y mortalidad cardiovascular a los 2 años.
3. Un manejo acorde a la estrategia ABC se relacionó con la calidad del control de la anticoagulación al año, presentando los pacientes adherentes a la estrategia ABC un mejor TRT, que aumentaba a mayor número de criterios ABC cumplidos.
4. La polifarmacia fue una condición altamente prevalente, presente hasta en un tercio de los individuos de nuestra cohorte.
5. La polifarmacia viene determinada principalmente por el sexo femenino, y la presencia de múltiples factores de riesgo, tales como la hipertensión, la diabetes, la dislipemia, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad vascular, siendo un reflejo de la multimorbilidad.
6. La polifarmacia condicionó un peor pronóstico por su asociación independiente con eventos hemorrágicos y tromboembólicos.

5. APÉNDICE

5.1 Cartas de conformidad de los coautores

Yo, José Miguel Rivera-Caravaca, como co-autor de los artículos:

- Roldán V, Martínez-Montesinos L, López-Gálvez R, García-Tomás L, Lip GYH, Rivera-Caravaca JM, Marín F. Relation of the 'Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway' to the Quality of Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients Taking Vitamin K Antagonists. J Pers Med. 2022 Mar 17;12(3):487. doi: 10.3390/jpm12030487. PMID: 35330486; PMCID: PMC8954236..
- Martínez-Montesinos L, Rivera-Caravaca JM, Agewall S, Soler E, Lip GYH, Marín F, Roldán V. Polypharmacy and adverse events in atrial fibrillation: Main cause or reflection of multimorbidity? Biomed Pharmacother. 2023 Feb;158:114064. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114064. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36495662.
- Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Martínez-Montesinos L, Vicente V, Lip GYH, Marín F. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway and Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: the Prospective Murcia AF Project Phase II Cohort. J Gen Intern Med. 2023 Feb;38(2):315-323. doi: 10.1007/s11606-022-07567-5. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35411538; PMCID: PMC9905403.

Declaro que Lorena Martínez Montesinos ha realizado una contribución relevante en el diseño, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de estos manuscritos.

Además, muestro mi conformidad a que estos artículos formen parte de la tesis titulada "Aplicación de la estrategia ABC en una población de pacientes con fibrilación auricular que reciben antagonistas de la vitamina K" realizada por Lorena Martínez Montesinos, como compendio de publicaciones.

Asimismo, me comprometo a no presentar estos artículos como parte de otra tesis doctoral.

En Murcia a 26 de junio de 2023



Dr. José Miguel Rivera Caravaca

Yo, Raquel López Gálvez, como co-autora del artículo:

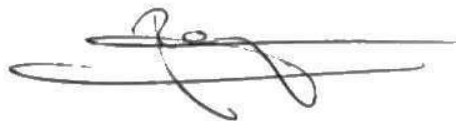
- Roldán V, Martínez-Montesinos L, López-Gálvez R, García-Tomás L, Lip GYH, Rivera-Caravaca JM, Marín F. Relation of the 'Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway' to the Quality of Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients Taking Vitamin K Antagonists. J Pers Med. 2022 Mar 17;12(3):487. doi: 10.3390/jpm12030487. PMID: 35330486; PMCID: PMC8954236..

Declaro que Lorena Martínez Montesinos ha realizado una contribución relevante en el diseño, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de estos manuscritos.

Además, muestro mi conformidad a que estos artículos formen parte de la tesis titulada "Aplicación de la estrategia ABC en una población de pacientes con fibrilación auricular que reciben antagonistas de la vitamina K" realizada por Lorena Martínez Montesinos, como compendio de publicaciones.

Asimismo, me comprometo a no presentar estos artículos como parte de otra tesis doctoral.

En Murcia a 26 de junio de 2023



Dr. Raquel López Gálvez

TO WHOM IT MAY CONCERN

As coauthor of the following papers, I certified that Lorena Martínez Montesinos has made a significant contribution to the design, data collection, statistical analysis, and writing.

- Roldán V, Martínez-Montesinos L, López-Gálvez R, García-Tomás L, Lip GYH, Rivera-Caravaca JM, Marín F. Relation of the 'Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway' to the Quality of Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients Taking Vitamin K Antagonists. *J Pers Med*. 2022 Mar 17;12(3):487. doi: 10.3390/jpm12030487. PMID: 35330486; PMCID: PMC8954236.
- Martínez-Montesinos L, Rivera-Caravaca JM, Agewall S, Soler E, Lip GYH, Marín F, Roldán V. Polypharmacy and adverse events in atrial fibrillation: Main cause or reflection of multimorbidity? *Biomed Pharmacother*. 2023 Feb;158:114064. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114064. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36495662.
- Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Martínez-Montesinos L, Vicente V, Lip GYH, Marín F. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway and Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: the Prospective Murcia AF Project Phase II Cohort. *J Gen Intern Med*. 2023 Feb;38(2):315-323. doi: 10.1007/s11606-022-07567-5. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35411538; PMCID: PMC9905403.

In addition, I agree that these articles are part of the thesis entitled "Application of the ABC pathway in a population of patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists" authored by Lorena Martínez Montesinos, as a compendium of publications.

Likewise, I declare not to present these articles as part of another doctoral thesis.

Date

30/6/23



Prof. Gregory YH Lip

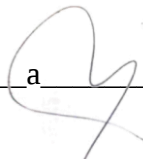
Yo, Francisco Marín Ortuño, como co-autor de los artículos:

- Roldán V, Martínez-Montesinos L, López-Gálvez R, García-Tomás L, Lip GYH, RiveraCaravaca JM, Marín F. Relation of the 'Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway' to the Quality of Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients Taking Vitamin K Antagonists. J Pers Med. 2022 Mar 17;12(3):487. doi: 10.3390/jpm12030487. PMID: 35330486; PMCID: PMC8954236..
- Martínez-Montesinos L, Rivera-Caravaca JM, Agewall S, Soler E, Lip GYH, Marín F, Roldán V. Polypharmacy and adverse events in atrial fibrillation: Main cause or reflection of multimorbidity? Biomed Pharmacother. 2023 Feb;158:114064. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114064. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36495662.
- Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Martínez-Montesinos L, Vicente V, Lip GYH, Marín F. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway and Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: the Prospective Murcia AF Project Phase II Cohort. J Gen Intern Med. 2023 Feb;38(2):315-323. doi: 10.1007/s11606-022-07567-5. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35411538; PMCID: PMC9905403.

Declaro que Lorena Martínez Montesinos ha realizado una contribución relevante en el diseño, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de estos manuscritos.

Además, muestro mi conformidad a que estos artículos formen parte de la tesis titulada “Aplicación de la estrategia ABC en una población de pacientes con fibrilación auricular que reciben antagonistas de la vitamina K” realizada por Lorena Martínez Montesinos, como compendio de publicaciones.

Asimismo, me comprometo a no presentar estos artículos como parte de otra tesis doctoral.

En _____ a  Murcia 30/06/2023

Dr. Francisco Marín Ortuño

Yo, Vanessa Roldán Schilling, como co-autor de los artículos:

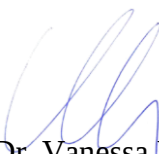
- Roldán V, Martínez-Montesinos L, López-Gálvez R, García-Tomás L, Lip GYH, RiveraCaravaca JM, Marín F. Relation of the 'Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway' to the Quality of Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients Taking Vitamin K Antagonists. J Pers Med. 2022 Mar 17;12(3):487. doi: 10.3390/jpm12030487. PMID: 35330486; PMCID: PMC8954236..
- Martínez-Montesinos L, Rivera-Caravaca JM, Agewall S, Soler E, Lip GYH, Marín F, Roldán V. Polypharmacy and adverse events in atrial fibrillation: Main cause or reflection of multimorbidity? Biomed Pharmacother. 2023 Feb;158:114064. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114064. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36495662.
- Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Martínez-Montesinos L, Vicente V, Lip GYH, Marín F. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway and Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: the Prospective Murcia AF Project Phase II Cohort. J Gen Intern Med. 2023 Feb;38(2):315-323. doi: 10.1007/s11606-022-07567-5. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35411538; PMCID: PMC9905403.

Declaro que Lorena Martínez Montesinos ha realizado una contribución relevante en el diseño, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de estos manuscritos.

Además, muestro mi conformidad a que estos artículos formen parte de la tesis titulada “Aplicación de la estrategia ABC en una población de pacientes con fibrilación auricular que reciben antagonistas de la vitamina K” realizada por Lorena Martínez Montesinos, como compendio de publicaciones.

Asimismo, me comprometo a no presentar estos artículos como parte de otra tesis doctoral.

En Murcia a 30 de junio de 2023


Dr. Vanessa Roldán

Yo, Vicente Vicente García, como co-autor del artículo:

Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Martínez-Montesinos L, Vicente V, Lip GYH, Marín F. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway and Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: the Prospective Murcia AF Project Phase II Cohort. J Gen Intern Med. 2023 Feb;38(2):315-323. doi: 10.1007/s11606-022-07567-5. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35411538; PMCID: PMC9905403.

Declaro que Lorena Martínez Montesinos ha realizado una contribución relevante en el diseño, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de estos manuscritos.

Además, muestro mi conformidad a que estos artículos formen parte de la tesis titulada “Aplicación de la estrategia ABC en una población de pacientes con fibrilación auricular que reciben antagonistas de la vitamina K” realizada por Lorena Martínez Montesinos, como compendio de publicaciones.

Asimismo, me comprometo a no presentar estos artículos como parte de otra tesis doctoral.

Firmado por VICENTE VICENTE GARCIA - ***2050** el día
06/07/2023 con un certificado emitido por Camerfirma
AAPP II - 2014

En _____ a _____.

Prof. Vicente Vicente García

Yo, Eva Soler Espejo, como co-autor del artículo:

- Martínez-Montesinos L, Rivera-Caravaca JM, Agewall S, Soler E, Lip GYH, Marín F, Roldán V. Polypharmacy and adverse events in atrial fibrillation: Main cause or reflection of multimorbidity? Biomed Pharmacother. 2023 Feb;158:114064. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114064. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36495662.

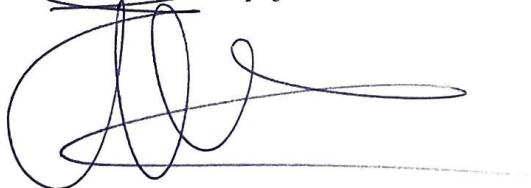
Declaro que Lorena Martínez Montesinos ha realizado una contribución relevante en el diseño, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de estos manuscritos.

Además, muestro mi conformidad a que estos artículos formen parte de la tesis titulada “Aplicación de la estrategia ABC en una población de pacientes con fibrilación auricular que reciben antagonistas de la vitamina K” realizada por Lorena Martínez Montesinos, como compendio de publicaciones.

Asimismo, me comprometo a no presentar estos artículos como parte de otra tesis doctoral.

En Murcia a 30 junio 2023.

Dr. Eva Soler Espejo

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'E' followed by a horizontal line and a small flourish.

TO WHOM IT MAY CONCERN

As coauthor of the following papers, I certified that Lorena Martínez Montesinos has made a significant contribution to the design, data collection, statistical analysis, and writing.

□ Martínez-Montesinos L, Rivera-Caravaca JM, Agewall S, Soler E, Lip GYH, Marín F, Roldán V. Polypharmacy and adverse events in atrial fibrillation: Main cause or reflection of multimorbidity? Biomed Pharmacother. 2023 Feb;158:114064. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114064. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36495662.

In addition, I agree that these articles are part of the thesis entitled "Application of the ABC strategy in a population of patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists" by Lorena Martínez Montesinos, as a compendium of publications.

Likewise, I declare not to present these articles as part of another doctoral thesis.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Stef. Agewall', with a stylized, cursive script.

Prof. S Agewall

Yo, Lucía García Tomás, como co-autor del artículo:

- Roldán V, Martínez-Montesinos L, López-Gálvez R, García-Tomás L, Lip GYH, Rivera-Caravaca JM, Marín F. Relation of the 'Atrial Fibrillation Better Care (ABC) Pathway' to the Quality of Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients Taking Vitamin K Antagonists. J Pers Med. 2022 Mar 17;12(3):487. doi: 10.3390/jpm12030487. PMID: 35330486; PMCID: PMC8954236..

Declaro que Lorena Martínez Montesinos ha realizado una contribución relevante en el diseño, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de estos manuscritos.

Además, muestro mi conformidad a que estos artículos formen parte de la tesis titulada “Aplicación de la estrategia ABC en una población de pacientes con fibrilación auricular que reciben antagonistas de la vitamina K” realizada por Lorena Martínez Montesinos, como compendio de publicaciones.

Asimismo, me comprometo a no presentar estos artículos como parte de otra tesis doctoral.

En Murcia a 30/06/2023.

Dr.  Tomás.

5.2 Comunicaciones a congresos

Hasta la fecha de la presentación de esta tesis, se habían presentado tres comunicaciones orales relacionadas con el contenido de los trabajos incluidos:

1. Martínez Montesinos, L , Rivera Caravaca, JM, Marín, F, Vicente, V, Roldán, V. Polifarmacia y eventos adversos en pacientes con fibrilación auricular que inician tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina k. LXII congreso nacional SEHH y XXXVI congreso nacional SETH 2020.
2. Martínez Montesinos, Lorena, Rivera Caravaca, José Miguel, García Tomás, Lucía, Gil Perez, Pablo, Carrión Martínez, Aurora, Vicente, Vicente, Marín, Francisco, Roldán, Vanessa. Adherencia al atrial fibrillation better care (ABC) pathway y calidad de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular que inician tratamiento con antagonistas de la vitamina k. LXIII congreso nacional SEHH y XXXVII congreso nacional SETH 2021.
3. García Tomás, Lucía , Rivera Caravaca, José Miguel, Martínez Montesinos, Lorena, Gil Perez, Pablo, Carrión Martínez, Aurora, Vicente, Vicente, Marín, Francisco, Roldán, Vanessa. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina k y eventos adversos: resultados a 2 años en una cohorte prospectiva de pacientes con fibrilación auricular. LXIII congreso nacional SEHH y XXXVII congreso nacional SETH 2021.

