

Terapia antitrombótica en la fibrilación auricular no valvular, a la luz de la medicina basada en la evidencia

JUAN CARLOS CATAÑO CORREA, JUAN MANUEL SÉNIOR SÁNCHEZ

LA FIBRILACIÓN AURICULAR (FA) afecta a más de dos millones de personas en Estados Unidos y se calcula que afectará a más de tres millones para el año 2020. Se caracteriza por la presencia en el electrocardiograma de ondas rápidas e irregulares sobre la línea de base, que varían de tamaño, morfología y tiempo. Es particularmente frecuente en los ancianos. Se produce por múltiples circuitos de microrreentrada que salen de la aurícula, colisionan, se extinguen y reaparecen; es necesaria una masa crítica de tejido auricular para sostener un mínimo de circuitos que permitan perpetuar la arritmia.

Dos estudios recientes permiten concluir que la terapia dirigida solamente al control de la respuesta ventricular es igualmente efectiva para el control del ritmo cardíaco, lo que desvirtúa la conducta de intentar restablecer el ritmo sinusal en todos los pacientes con FA.

Una de las complicaciones más severas de la FA son los eventos tromboembólicos sistémicos que se presentan principalmente al sistema nervioso central; a la FA se le atribuye ser el factor causal en el 15% de todos los casos y en el 30% de los que

.....
JUAN CARLOS CATAÑO CORREA, MD, Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia;
JUAN MANUEL SÉNIOR SÁNCHEZ, MD, Profesor de Cardiología, Universidad de Antioquia. Coordinador del Comité de Trasplante Cardíaco, Unidad Cardiovascular y del Tórax, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

ocurren en personas mayores de 80 años. Se revisan y analizan diferentes estudios de prevención tanto primaria como secundaria en pacientes con FA no valvular, los cuales sustentan las recomendaciones de consensos internacionales para su tratamiento basado en anticoagulación o antiagregación.

PALABRAS CLAVE

ANTIAGREGACIÓN

ANTICOAGULACIÓN

EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

FIBRILACIÓN AURICULAR

TERAPIA ANTITROMBÓTICA

INTRODUCCIÓN

En 1906, EINTHOVEN reportó por primera vez la demostración electrocardiográfica de una fibrilación auricular (1); desde entonces se viene estudiando esta alteración del ritmo cardíaco que afecta a más de 2 millones de personas en Estados Unidos, y que probablemente afectará a más de 3 millones para el año 2020 (2). Se caracteriza por la presencia en el electrocardiograma de ondas rápidas e irregulares sobre la línea de base que varían en tamaño, morfología y tiempo (3). Es una enfermedad particularmente común en ancianos, pero su distribución no es uniforme en todos los grupos de edad; es así como afecta sólo al 0.5% de las personas menores de 60 años, al 3.5% entre 60 y 70 años, al 9% entre 70 y 80 años y al 13% de los mayores de 80 años (4). La presencia de este tipo de arritmia se convierte en un factor de riesgo independiente para el aumento de la mortalidad, con un riesgo relativo de 1.5 en hombres y 1.9 en mujeres (5)

En la mayoría de los casos el mecanismo fisiopatológico responsable es la presencia de múltiples circuitos de microrreentrada que salen de la aurícula, colisionan, se extinguen y reaparecen; es necesaria una masa crítica de tejido auricular para sostener un mínimo de circuitos que permitan perpetuar la arritmia (3). Un segundo mecanismo lo constituye la presencia de un foco ectópico, usualmente localizado cerca de las venas pulmonares, que dispara en forma rápida y degenera en fibrilación auricular (3).

La terapia inicial está fundamentada en la restauración del ritmo cardíaco para mantener la sincronía auriculoventricular, la contribución de la sístole auricular al llenado ventricular y una menor presión auricular media durante toda la diástole para permitir un drenaje adecuado de las venas pulmonares (6); teóricamente, esto permitiría disminuir la sintomatología relacionada con la arritmia, mejorar la tolerancia al ejercicio, tener menor riesgo de enfermedad cerebrovascular, evitar las complicaciones inherentes a la anticoagulación crónica, mejorar la calidad de vida y la sobrevida (7). Dos estudios recientes (8,9), uno norteamericano y otro europeo, permiten concluir que la terapia dirigida solamente al control de la respuesta ventricular es igualmente efectiva para el control del ritmo cardíaco (restablecer y mantener el ritmo sinusal), lo que desvirtúa la conducta de intentar restablecer el ritmo sinusal en todos los pacientes con fibrilación auricular. Es posible que la respuesta esté en el desarrollo de mejores técnicas (ablación) y drogas con mejor perfil terapéutico y menos efectos secundarios (3).

Los eventos tromboembólicos sistémicos están entre las complicaciones más severas, que mayores secuelas producen y que más impacto social y laboral tienen; se presentan principalmente en el sistema nervioso central; a la fibrilación auricular

se le atribuye el ser factor causal en el 15% de todos los casos y en el 30% de los que se producen en pacientes mayores de 80 años (10). En la literatura mundial está clara la relación entre la fibrilación auricular en pacientes con enfermedad valvular, especialmente estenosis mitral, y la presentación de eventos tromboembólicos, por lo cual está plenamente justificado utilizar anticoagulación a largo plazo para disminuir el riesgo; sin embargo, existe controversia sobre la indicación de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). En el estudio de Framingham se demostró que el riesgo de este tipo de eventos en pacientes con FANV varía, dependiendo de la presencia o ausencia de ciertos factores considerados de riesgo, entre 0.5 y 5.6/eventos al año más que en los pacientes que están en ritmo sinusal (10); sin embargo, en estudios de autopsias se ha demostrado que la frecuencia de eventos embólicos en pacientes con FANV puede ser hasta del 50% (11).

MATERIALES Y MÉTODOS

SE REALIZÓ UNA REVISIÓN en las bases de datos disponibles: MEDLINE, OVID y CURRENT CONTENTS. De los estudios acerca del riesgo de embolismo sistémico, FANV y tratamiento se seleccionaron aquellos cuya metodología cumpliera con los requisitos de la Medicina Basada en la Evidencia, con el fin de establecer cuál es la terapia antitrombótica adecuada para los diferentes subgrupos de pacientes con esta alteración del ritmo cardíaco.

Estratificación del riesgo cardioembólico

EL RIESGO DE EMBOLISMO no es uniforme en todos los pacientes con FANV sino que en ellos se puede estratificar la posibilidad de presentar un evento tromboembólico dependiendo de la presencia o ausencia de los siguientes factores de riesgo (12-15) (Tabla 1).

Tabla 1
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE EMBOLISMO SISTÉMICO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

RIESGO ALTO	<ul style="list-style-type: none"> - Historia de ICT o embolismo sistémico o al SNC - ICC o cardiomiopatía con disfunción del VI (FE < 40%) - Evidencia de trombo intraventricular - Terapia de reemplazo hormonal con estrógenos - Diabetes mellitus - Edad > 65 años con HTA (sistólica > 160 mm Hg) - Enfermedad valvular - Enfermedad tiroidea
RIESGO MODERADO	<ul style="list-style-type: none"> - Edad < 65 años con HTA o diabetes - Edad > 65 años sin factores de riesgo
RIESGO BAJO	<ul style="list-style-type: none"> - Edad < 65 años sin factores de riesgo (FANV solitaria)

ICT: isquemia cerebral transitoria; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; VI: ventrículo izquierdo; FE: fracción de eyección; HTA: hipertensión arterial.

Prevención primaria

SE REFIERE A AQUELLOS PACIENTES CON FANV que aún no han presentado ningún evento tromboembólico. En ellos la anticoagulación con warfarina disminuye el riesgo de eventos tromboembólicos de 4.5% a 1.4% al año, con un incremento en el riesgo de sangrados menores de 1% a 1.2% al año, y de sangrado intracraneal de 0.1 a 0.3% al año. Esto significa que la warfarina previene 30 eventos tromboembólicos por cada 1.000 pacientes/año, con sólo 2 episodios serios de sangrado por 1.000 pacientes/año. En otras palabras, la warfarina disminuye el riesgo de eventos tromboembólicos en un 70% sin aumentar en forma significativa el riesgo de sangrado importante; la aspirina (ácido acetil salicílico, ASA) sólo mostró beneficio en uno de los estudios con una reducción del 42%, sin ser más efectiva que la warfarina (16-18).

Estudio AFASAK I (19)

ESTUDIO ALEATORIO, doble ciego, controlado con placebo, que comparó la warfarina con el ASA en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV. Fue realizado en Copenhague (Dinamarca) entre 1985 y 1988. Incluyó 1.007 pacientes con FANV; 335 recibieron warfarina para obtener un INR —International Normalized ratio— entre 2.4 y 4.2; 336 recibieron ASA 75 mg/día y 336, placebo. La edad promedio fue de 74 años. Según el estudio de Framingham la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV sin tratamiento es del 4.2% al año; en este estudio la incidencia anual de eventos tromboembólicos fue de 2% para el grupo con warfarina y de 5.5% para los grupos con ASA o placebo. Concluyeron que la anticoagulación con warfarina es útil para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con FANV, mientras que el ASA, en la dosis utilizada, produce resultados similares a los del placebo.

Estudios SPAF I (20)

ESTUDIO MULTICÉNTRICO, doble ciego y aleatorio, que comparó la utilización de 325 mg/día de ASA o warfarina, contra placebo, para obtener un INR entre 2 y 3.5, en la prevención de eventos embólicos en pacientes con FANV. Fue realizado en Seattle (Estados Unidos) entre 1987 y 1989. Incluyó 1.330 pacientes con FANV crónica o paroxística, que se siguieron por un promedio de 1.3 años. Se encontraron 6.3% de eventos embólicos al año en los pacientes con placebo, 3.6% de eventos al año en los que recibieron ASA lo que implica una reducción del 42% del riesgo, y 2.3% de eventos al año en los tratados con warfarina, equivalente a una reducción del riesgo del 67%. El riesgo de sangrado fue de 1.5% al año con warfarina, 1.4% al año con ASA y 1.6% al año con placebo. Se concluyó que tanto la warfarina como el ASA son efectivos para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV.

Estudio BAATAF (21)

ÉSTE FUE UN ESTUDIO ALEATORIO controlado que comparó la warfarina a bajas dosis (INR entre 1.5 y 2.7) contra placebo, en la prevención de eventos tromboembólicos. Fue realizado en Boston (Estados Unidos) entre 1985 y 1989. Incluyó 420 pacientes con FANV; 212 recibieron warfarina y 208, placebo. La edad promedio fue de 68 años y se siguieron por un promedio de 2.2 años. La incidencia de eventos tromboembólicos bajó de 3% al año en el grupo placebo a 0.5% al año en el grupo tratado con warfarina, lo que significa una reducción del riesgo del 86%; la frecuencia de sangrados menores fue 60%, mayor en el grupo con warfarina, pero la frecuencia de sangrado importante fue igual en ambos grupos.

Estudio CAFA (22)

Estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, que comparó la warfarina para obtener

un INR entre 2 y 3, contra un placebo, en la prevención de eventos tromboembólicos. Fue realizado en Ontario (Canadá) entre 1987 y 1990. Incluyó 378 pacientes con FANV; 187 recibieron warfarina para obtener un INR de 2 a 3 y 191, placebo; este estudio se terminó antes de tiempo por la publicación de los resultados de los estudios anteriores, en los cuales la warfarina era muy superior al placebo; la frecuencia de eventos tromboembólicos fue de 3.5% en el grupo que recibió warfarina y de 5.2% en el de placebo, lo cual significa una reducción del riesgo del 37%; el riesgo de sangrado en este estudio fue de 2.5% en el grupo asignado a warfarina y 0.5% en el grupo placebo; los pacientes con sangrado del SNC tenían INR >3.5.

Estudio SPINAF (23)

ESTUDIO ALEATORIO, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia de la warfarina a una dosis baja (INR 1.4 a 2.8) comparada con un placebo, para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV. Fue realizado en Connecticut (Estados Unidos) entre 1987 y 1990. Incluyó 525 hombres con FANV, veteranos de guerra, de los cuales 260 recibieron warfarina y 265, placebo; en el grupo del placebo la incidencia de eventos tromboembólicos fue de 4.3% al año, mientras que en el grupo que recibió warfarina fue sólo del 0.9% al año, lo que significa una reducción de riesgo del 80%, y sin diferencias en cuanto a la producción de sangrado.

Prevención secundaria (24)

SE REFIERE A AQUELLOS PACIENTES CON FANV que ya han sufrido algún evento tromboembólico. Estos pacientes tienen un riesgo anual de presentar eventos tromboembólicos de 4.9% si son menores de 65 años, y de 5.7% si son mayores de esa edad. La utilización de warfarina redujo el riesgo de eventos tromboembólicos en un 66%, o sea, 4%

por año, pero el riesgo de sangrado mayor aumentó de 0.7% a 2.8% al año. Esto significa que la administración de warfarina previno 80 eventos tromboembólicos por 1.000 pacientes/año, pero causó 20 sangrados mayores por 1.000 pacientes/año.

Estudio EAFT (25)

ESTUDIO DOBLE CIEGO controlado con placebo, que evaluó la eficacia de la utilización de warfarina y ASA para prevenir nuevos eventos tromboembólicos en pacientes que ya habían tenido un episodio. Fue realizado en 13 países de Europa entre 1989 y 1992.

Incluyó 1.007 pacientes con FANV que tuvieron isquemia cerebral transitoria (ICT) o eventos tromboembólicos en los 3 meses anteriores al inicio del estudio; en el primer grupo se incluyeron 669 pacientes elegibles para anticoagulación que se dividieron así: a 225 se les administró warfarina para obtener un INR de 2.5 a 4; a 230, ASA 300/mg/día y a 214, placebo. En el segundo grupo se incluyeron 338 pacientes que se dividieron así: a 174 se les administró ASA 300 mg/día y a 164, placebo. Se encontró que los pacientes a quienes se les administró warfarina tuvieron sólo 8% de eventos tromboembólicos por año, comparados con 17% anual en los tratados con placebo, lo que demostró una reducción del riesgo de 62%. Los pacientes que tomaron ASA tuvieron una tendencia a presentar menos eventos, pero esto no fue estadísticamente significativo. Los pacientes tratados con warfarina tuvieron más sangrado (2.8% año), comparados con los que consumieron ASA (0.9% año) o placebo (0.7% año).

Cuando se analizan los dos grupos en conjunto se encuentra que la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes que ya tuvieron un episodio y que son tratados con placebo es del 12% anual, mientras que si no han tenido ningún evento esta incidencia es sólo del 4.5% anual, de manera que

en la prevención secundaria la anticoagulación con warfarina logra evitar 90 eventos tromboembólicos por 1.000 pacientes/año. Además, el ASA es una alternativa útil en caso de estar contraindicada la anticoagulación a dosis plenas, dado que logra reducir la incidencia de 19% a 15% por año y previene 40 eventos tromboembólicos por 1.000 pacientes/año.

Estudio SPAF II (26)

ESTUDIO ALEATORIO en el que se comparó la utilización de warfarina para obtener un INR de 2 a 4.5 contra ASA 325 mg/día, para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV. Fue llevado a cabo en Seattle (Estados Unidos) entre 1987 y 1992. Incluyó 1.100 pacientes que se dividieron en dos grupos: 715 menores de 75 años y 385 mayores de dicha edad. Los menores de 75 años tenían una edad promedio de 64 años, 76% eran hombres y su INR promedio fue de 2.7. Los pacientes asignados a warfarina tuvieron 1.3% de eventos primarios al año comparados con 1.9% de eventos al año en los de ASA, lo que equivale a una reducción de sólo el 0.6%. Las hemorragias mayores se presentaron en 0.9% con ASA y 1.7% con warfarina. Los mayores de 75 años tenían una edad promedio de 80 años, 60% eran hombres y su INR promedio era 2.6. Los asignados a warfarina tuvieron 3.6% de eventos primarios al año comparados con 4.8% de eventos al año en los de ASA, de manera que la reducción del riesgo alcanzada con warfarina al comparar con ASA fue de 1.2% eventos al año. Las hemorragias mayores se presentaron en 1.6% con ASA y 4.2% con warfarina. Cuando se combinan los resultados de ambos grupos, se encuentra que la warfarina disminuye sólo 0.8% de eventos por año, pero causa 2.3% de hemorragias por año. En conclusión, la warfarina es más efectiva que el ASA para la prevención de la enfermedad cerebrovascular isquémica; en pacientes menores de 75 años sin factores de riesgo para tromboembolismo (historia

de HTA, tromboembolismo previo y falla cardíaca reciente) el riesgo de enfermedad cerebrovascular es bajo, por lo que la disminución tanto del riesgo relativo como del absoluto con la utilización de warfarina en comparación con ASA es despreciable.

Estudio SPAF III (27)

ESTUDIO ALEATORIO en el que se comparó la utilización de warfarina para obtener un INR de 2 a 3 (dosis ajustada) contra warfarina a dosis bajas (INR 1.2 a 1.5) más ASA 325 mg/día. Fue realizado en 20 centros de Estados Unidos y Canadá entre 1993 y 1995. Incluyó 1.044 pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo para tromboembolismo; se los dividió en dos grupos así: a 523 se les administró warfarina a dosis plenas y a 521, terapia combinada. La edad promedio fue de 72 años y los factores de riesgo más frecuentes fueron: evento tromboembólico previo, fracción de eyección disminuida e HTA.

En el grupo de terapia combinada la frecuencia de eventos fue de 7.9% por año comparada con 1.9% por año en el grupo de warfarina, lo que significa una reducción del riesgo de 74%; además se encontró que hubo 11% de eventos por año cuando el INR era menor de 1.2, y que esta frecuencia disminuía a 7.5% de eventos al año cuando el INR estaba entre 1.2 y 1.5. La frecuencia de eventos hemorrágicos entre los dos grupos fue similar, 2.4% con la terapia combinada y 2.1% con warfarina. Se concluyó que la terapia combinada con dosis fijas es mucho menos efectiva que la warfarina a un INR entre 2 y 3, para prevenir los eventos tromboembólicos en pacientes con FANV y factores de riesgo.

Estudio AFASAK II (28)

ESTUDIO ALEATORIO controlado en el que se comparó la warfarina para obtener un INR entre 2 y 3 contra el ASA 300 mg/día, warfarina 1.25 mg/día

(minidosis) y warfarina 1.25 mg/día más ASA 300 mg/día (terapia combinada); fue efectuado en Copenhague (Dinamarca) entre 1993 y 1996. Incluyó 677 pacientes con una edad promedio de 74 años; 167 fueron asignados a recibir la minidosis de warfarina, 171 a ASA, 169 a terapia combinada, y 170 a warfarina a dosis plenas. Se encontraron eventos tromboticos primarios en 5.8% del grupo de minidosis de warfarina (riesgo de 3.9% anual); 7.2% en el grupo de terapia combinada (riesgo de 3.2% anual); 3.6% en el de ASA (riesgo de 2.7% anual) y 2.8% en el de warfarina dosis plenas (riesgo de 3.4% anual).

Se concluyó que la utilización de warfarina a dosis plenas con un INR entre 2 y 3, es más efectiva que la minidosis de warfarina o la terapia combinada o el ASA solo, para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con FANV, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En un subestudio del AFASAK II (29) se analizó la frecuencia de sangrado en los diferentes grupos de tratamiento. De los pacientes ingresados al estudio 130 tuvieron sangrado, 4 de los cuales fueron intracraneales y 2 murieron. El riesgo acumulativo de cualquier tipo de sangrado fue de 24.7% (0.8% por año) para la minidosis de warfarina; 24.4% (0.3% por año) para la terapia combinada; 30% (1.4% por año) para el ASA y 41% (1.1% por año) para la warfarina a dosis plena. Se encontraron como factores de riesgo para sangrado: infarto agudo del miocardio (IAM) previo y el nivel de INR y se excluyeron como factores de riesgo la edad mayor de 75 años, la historia de enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémica o ICT, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la disfunción ventricular izquierda y la HTA.

RECOMENDACIONES

EL RIESGO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS en pacientes con FANV no tratada varía de 4% a 12% por año, dependiendo de los factores de riesgo

asociados; la administración de warfarina reduce ese riesgo a 1.1% a 4% al año, con sólo un 0.5% de riesgo de sangrado al año, particularmente en mayores de 75 años.

Por lo tanto se sugiere (24,30):

1. Dar tratamiento antitrombótico (warfarina o ASA) a todos los pacientes con FANV excepto a los que sean menores de 65 años y no tengan otros factores de riesgo (fibrilación auricular solitaria o aislada).
2. Definir el tratamiento antitrombótico según el riesgo, así:

Alto riesgo: riesgo anual de 8% a 12%; administrar warfarina para obtener un INR de 2 a 3, con lo que el riesgo disminuye a 1%-4% anual. Si existe alguna contraindicación para la warfarina, se puede utilizar ASA 300 mg/día; en la prevención secundaria y en ancianos se sugiere un INR alrededor de 2 para disminuir el riesgo de sangrado.

Riesgo moderado: riesgo anual del 4%; en este subgrupo tanto el ASA como la warfarina a un INR entre 2 y 3, reducen el riesgo a 1% a 2% al año.

Bajo riesgo: riesgo anual del 1%, deben recibir ASA 300 mg/día.

3. Los pacientes tratados con warfarina deben ser llevados a un INR entre 2 y 3, con controles semanales al principio del tratamiento y luego mensuales.
4. Los pacientes mayores de 75 años con alto riesgo se tratan con warfarina con un INR alrededor de 2 (1.6 a 2.5) para evitar el aumento en la frecuencia de sangrados.

Ancianos

ES IMPORTANTE ESTABLECER EL RIESGO DE SANGRADO con base en su estado neurológico, el deterioro cognitivo, el apoyo familiar, la dificultad de monitorización de los niveles de anticoagulación, el riesgo de trauma por caídas, la disminución de la agudeza visual, la interacción medicamentosa y la historia de sangrados previos. Los pacientes mayores de 75 años son más susceptibles al efecto de ciertos medicamentos, especialmente los anticoagulantes, debido a la disminución en el metabolismo hepático y la depuración renal, así como a la dieta baja en vitamina K. En este grupo de pacientes el riesgo anual de sangrado es de 1.6% si no están anticoagulados, 5% con un INR de 2.5 y hasta el 50% con un INR de 4 (12).

A pesar de toda la evidencia existente a favor de la terapia antitrombótica en los pacientes con FANV, en los países industrializados sólo un 50% de ellos se beneficia actualmente de esta terapia (18); en Colombia esta cifra es mucho más baja; tal situación es de algún modo comprensible, dado el temor al aumento de las complicaciones hemorrágicas, especialmente cuando existen dificultades socioeconómicas y culturales que impiden un adecuado seguimiento clínico, monitorización de laboratorio y acceso a una medicación confiable.

SUMMARY

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

THE NUMBER OF PEOPLE WITH ATRIAL FIBRILLATION (AF) in the United States has been projected to increase from the current 2.2 million to 3 million in 2020. It is characterized by the presence of rapid and irregular waves on the base line that vary in size, shape and timing. It is particularly frequent in the elderly. In AF multiple, small microreentrant

circuits are constantly arising in the atria, colliding, being extinguished, and arising again; a critical mass of atrial tissue is required to sustain the minimal number of simultaneous circuits necessary for the perpetuation of the arrhythmia.

Two recent studies permit to conclude that the rhythm control strategy offers no survival advantage over the rate control strategy, and there are potential advantages, such as the lower risk of adverse drug effects, with the rate control strategy.

One of the most severe complications of AF are the thromboembolic events mainly to the central nervous system. AF is an important independent risk factor for the embolic stroke, responsible for as many as 15% of strokes and for 30% in the group 80 to 89 years old. We analyzed different primary and secondary prevention studies in patients with non-valvular FA, which support the recommendations of guidelines developed by the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Society of Cardiology and ACCP.

BIBLIOGRAFÍA

1. EINTHOVEN W. Le tele cardiogramme. Arch Intern Physiol 1906; 4: 132-164.
2. GO A, HYLEK EM, PHILLIPS KA, et al. Prevalence of atrial fibrillation: national implications for management and stroke prevention: the ATRIA study. JAMA 2001; 285: 2.370-2.375.
3. FALK R. Atrial fibrillation. N Engl J Med 2001; 344: 1.067-1.078.
4. Kannel WB, Abbot RD, Savage DA, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. N Engl J Med 1982; 306: 1.018-1.022.

5. BENJAMIN EJ, WOLF PA, DAGOSTINO RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
6. KATZ AM. The heart as a muscular pump. En: Katz AM, ed. *Physiology of the Heart*, Katz AM, ed. 3^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001; 398-417.
7. WALDO AL. Management of atrial fibrillation: The need for AFFIRMative action. *Am J Cardiol* 1999; 84: 698-700.
8. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Investigators (AFFIRM). A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1.825-1.833.
9. GELDER I, HAGENS V, BOSKER H, et al. A comparison of rate and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1.834-1.840.
10. WOLF PA, ABBOT RD, KANNEL WB, et al. Atrial fibrillation: A major contributor to stroke in the elderly. The Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
11. HINTON RC, KISTLER JP, FALLON JT, et al. Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism. *Am J Cardiol* 1977; 40: 509-513.
12. PENGU V. Oral anticoagulant treatment in very elderly patients with atrial fibrillation. *Comp Ther* 2001; 27: 7-10.
13. HART R, HALPERIN J. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001; 32: 803-808.
14. GRAEME J. Non-valvular atrial fibrillation and stroke prevention. *Med J Australia* 2001; 174: 234-239.
15. EZEKOWITZ M, LEVINE J. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999; 281: 1.830-1.835.
16. GORNICK C. Anticoagulant use in nonvalvular atrial fibrillation: determining risk and choosing the safest course. *Postgrad Med* 2000; 108:113-126.
17. SINGER GA. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Clin Geriatr Med* 2001; 17: 131-147.
18. HART R, BENAVENTE O, MC BRIDE, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
19. PETERSEN P, GODTFREDSSEN J, BOYSEN G, ANDERSEN E, ANDERSEN B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
20. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
21. Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323:1.505-1.511.
22. CONNOLLY S, LAUPAUCIS A, GENT M, et al. Canadian atrial fibrillation anticoagulation study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
23. EZEKOWITZ M, BRIDGERS S, JAMES K, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.406-1.412.
24. ALBERS GW, DALEN J, LAUPAUCIS A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119: 194S-206S.
25. European atrial fibrillation trial study. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1.255-1.262.
26. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Warfarin vs Aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Lancet* 1994; 343: 687-691.

27. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Adjusted-dose warfarin vs low intensity, fixed dose, warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation. *Lancet* 1996; 348: 633-638.
28. GULLOV LA, PETERSEN P, KOEFOED B, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1.513-1.521.
29. GULLOV LA, PETERSEN P, KOEFOED B, et al. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1.322-1.328.
30. FUSTER V, RYDEN LE, ASYNGER RW, et al. ACC/AHA/ESC Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1.231-1.266.

