



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

**AVALUACIÓ DEL CONTROL DE INR EN PACIENTS AMB FIBRIL·LACIÓ
AURICULAR I ICTUS EN TRACTAMENT ANTICOAGULANT AMB FÀRMACS
DICUMARÍNICS, I LA SEVA INFLUÈNCIA SOBRE EL PRONÒSTIC A LA POBLACIÓ
DEL VALLÈS OCCIDENTAL**

Tesi doctoral presentada per

DANIEL VALCÀRCEL PAZ

per optar al grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona

Director de tesi

Antoni Martínez Rubio

Tutor de tesi

Jaume Almirall Daly

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

2022

AGRAÏMENTS

Al **Dr. Antoni Martínez Rubio**, com a part imprescindible d'aquesta tesi, no tan sols amb la seva direcció sinó que amb la seva disposició infinita a tots els dubtes i qüestions sorgits durant aquests anys. Un suport incondicional que ha permès fer realitat un dels meus objectius professionals i que sense la seva empenta i consells no hagués sigut possible.

Al **Dr. Jaume Almirall Daly**, per la seva tutorització i bona disposició en tots aquests anys.

Al **Dr. Mario Díaz-Nuila Alcázar**, company inseparable en aquesta feina. L'agraïment per les incalculables hores que hem passat parlant, teoritzant, divagant, discutint... sobre els mil aspectes que han sorgit en aquests anys. Un camí impossible d'entendre sense la seva participació i que ha sigut molt menys feixuc en la seva companyia.

Al **Joan Carles Oliva** per les hores compartides i la feina en la realització de l'estadística d'aquesta tesi doctoral.

Als **companys del Servei de Cardiologia**, pel seu suport durant tot aquests anys.

A les meves princeses: la **Myriam** pel seu suport incondicional i comprensió per totes les hores consumides en aquest projecte i l'ajuda inestimable. I a l'**Adriana** que amb la seva arribada m'ha donat l'empenta necessària per aconseguir finalitzar la feina.

Finalment **als meus pares**, que són el pilar fonamental que m'ha permès arribar fins aquí. Sense la seva feina i suport incondicional no hagués sigut possible recórrer aquest camí. L'agraïment i l'estima més gran...

*Els que assegurin que és impossible,
no haurien d'interrompre als que ho estem intentant.*

Thomas Edison

ABREVIACIONS

AAS: Àcid acetil-salicílic

ACOD: Anticoagulants orals d'acció directe

AINE: Antiinflamatoris no esteroïdeus

AIT: Accident isquèmic transitori

AVC: Accident cerebrovascular

BBEFH: Blocatge de branca esquerra del feix de His

CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*

DLP: Dislipèmia

DM: Diabetis Mellitus

DS: Desviació estàndard

ECG: Electrocardiograma

EHRA: *European Heart Rhythm Association*

ESUS: Accident cerebrovascular embòlic d'origen indeterminat

FA: Fibril·lació auricular

FC: Freqüència cardíaca

FEVE: Fracció d'ejecció del ventricle esquerre

FG: Filtrat Glomerular

FOP: Foramen oval permeable

HR: Hazard ratio

HTA: Hipertensió arterial

IAM: Infart Agut de miocardi

IC: Insuficiència cardíaca

ICM: Monitorització cardíaca implantable

IMC: Índex de massa corporal

INR: *International Normalized Ratio*

ISI: índex de sensibilitat internacional

ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NYHA: *New York Heart Association*

OR: Odds ratio

Q1-Q3: percentil 25%-75%

ROPE: Escala de risc d'embolisme paradoxal

RS: Ritme sinusal

SAS: Síndrome d'apnees de la són

SIRS: Síndrome de resposta inflamatòria sistèmica

TT: Temps de trombina

TTPa: Temps de tromboplastina parcial activada

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1: electrocardiograma que mostra una fibril·lació auricular

Figura 2: Prevalença de la FA a Espanya al estudi OFRECE segons sexe i edat.

Figura 3. Increment del risc de presentar FA, segons l'edat i els factors de risc. Risc òptim: cap factor o ben controlats, risc limítrof: factors controlats però > 1 factor de risc i risc alt: > 1 factor de risc no controlat.

Figura 4. Visió posterior de les aurícules, a la esquerra s'objectiven els 4 venes pulmonars (símbol vermell, indica les zones gatell habituals). El punts verds, són punts habituals d'activitat focal auricular. A l'extrem dret, s'objectiven els venes caves. A la part inferior, de color blau, es representa el si coronari, estant el lligament de Marshall al extrem esquerra en relació amb la vena pulmonar inferior esquerra.

Figura 5. Els diferents factors de risc indueixen canvis estructurals caracteritzats per fibrosi, inflamació i canvis ultraestructurals.

Figura 6. Diferents tipus de dispositius per detecció no invasiva de FA (*de esquerra a dreta: pegat, armilla i stick*).

Figura 7: Zona d'implantació dels ICM, aquesta es realitza al costat esquerra del 4rt espai intercostal.

Figura 8: Monitors cardíacs inseribles disponibles actualment.

Figura 9: Esquema del node auriculoventricular, mostrant-se la zona d'ablació i la zona d'estimulació de l'elèctrode ventricular.

Figura 10: relació entre la taxa anual d'esdeveniments hemorràgics i cardioembòlics segons la puntuació a l'escala HAS-BLED

Figura 11: Dades d'implementació dels ACOD en els diferents països europeus. *Semergen 2019; 45:413-29*

Figura 12: Esquema de la cascada de la coagulació. Extret del *Manual Merck 20^o edició. Editorial Mèdica Panamericana*.

Figura 13. Representació gràfica del càlcul del TTR segons el mètode Rosendaal. La línia blava representa l'assumpció lineal del mètode entre les determinacions consecutives (punt blau) i el quadrat discontinu taronja representa els valors de INR entre 2 i 3. Tot i que les 3 determinacions realitzades estan fora de rang, el TTR segons Rosendaal d'aquest exemple és de 72.2%.

Figura 14: Es mostra la relació indirectament proporcional entre el TTR i els esdeveniments adversos. Presentant una correlació forta de predicció amb coeficient R de 0.78 per esdeveniments hemorràgics i coeficient R de 0.88 per cardioembòlics.

Figura 15: Percentatges de TTR \geq 65% dels diferents estudis publicats. El PAULA, ANFANGAL i CALIFA són estudis observacional a la pràctica real i el RELY, ARISTOTLE, ROCKET i ENGAGE-AF són els assaigs clínics.

Figura 16: Dispositius percutanis de tancament d'orelleta esquerra, a l'esquerra de la imatge el WatchmanTM i a la dreta el dispositiu Amplatzer AmuletTM

Figura 17: Infart del territori corresponent a la arteria cerebral mitja dreta de 12 hores d'evolució.

Figura 18: A) prevalença segons franges d'edat a Estats Units. **B)** Diferències a la incidència d'ictus segons la zona geogràfica al 2019. Dades de AHA 2020 statistics.

Figura 19: Representació esquemàtica del polígon de Willis.

Figura 20: TC cranial que mostra infart isquèmic agut del territori de l'artèria cerebral mitja.

Figura 21: TC que mostra dos zones d'infart corresponents a la arteria cerebral mitja i la cerebral anterior. L'angio-TC mostra l'oclusió del tronc superior de M2 de l'arteria cerebral mitja dreta (fletxa lateral) i de A2 de l'arteria cerebral anterior dreta (fletxa medial).

Figura 22: Imatge de RMN que mostra ictus lacunar capsular esquerre.

Figura 23: Esquema del foramen oval permeable i la seva imatge a l'ecocardiograma transesofàgic.

Figura 24: Histograma de freqüències que mostra la distribució de l'edat.

Figura 25: Histograma de freqüències que mostra la distribució de l'IMC.

Figura 26: Gràfic per sectors que indica la distribució per sexes. En blau el sexe masculí i en taronja en femení.

Figura 27: Histograma de freqüències que mostra la distribució de l'estatura dels pacients.

Figura 28: Diagrama de barres que mostra la distribució de la puntuació a l'escala CHADS₂. *L'eix d'abscisses mostra la puntuació de l'escala i el d'ordenades el número de pacients en cada franja.*

Figura 29: Diagrama de barres que mostra la distribució de l'escala CHA₂DS₂-VASc. *L'eix d'abscisses mostra la puntuació de l'escala i el d'ordenades el número de pacients en cada franja.*

Figura 30: Diagrama de barres que mostra la distribució de l'escala HAS-BLED. *L'eix d'abscisses mostra la puntuació de l'escala i el d'ordenades el número de pacients en cada franja.*

Figura 31: Gràfic per sectors que mostra la distribució de pacients catalogats d'alt risc hemorràgic (puntuació ≥ 3) i baix risc (puntuació < 2) segons l'escala HAS-BLED. *En blau els pacients catalogats de baix risc i en taronja els catalogats d'alt risc.*

Figura 32: Gràfic per sectors que mostra la distribució de pacients, que segons l'escala SAME-TT₂R₂ presentaran un bon control de INR. *En blau aquells sobre el que es preveu un bon control (puntuació < 2) i en taronja aquells sobre els que es preveu un control subòptim.*

Figura 33: Histograma de freqüències que mostra el nivell de TTR calculat pel mètode directe.

Figura 34: Gràfic per sectors que mostra la distribució de pacients amb TTR $\geq 60\%$ (blau) i TTR $< 60\%$ (taronja) segons els mètode directe.

Figura 35: Histograma de freqüències que mostra el nivell de TTR calculat pel mètode de Rosendaal.

Figura 36: Gràfic per sectors que mostra la distribució de pacients amb TTR $\geq 65\%$ (blau) i TTR $< 65\%$ (taronja) segons el mètode de Rosendaal.

Figura 37: Histograma de freqüències que mostra la distribució del percentatge de conducta terapèutica adequada.

Figura 38: Gràfic per sectors que mostra la distribució de pacients amb conducta terapèutica adequada (blau) i conducta terapèutica inadequada (taronja).

Figura 39: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala CHADS₂ en el grup de pacients amb TTR $\geq 65\%$ o TTR $< 65\%$. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 40: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions a l'escala CHA₂DS₂-VASc en el grup de pacients amb TTR $\geq 65\%$ o TTR $< 65\%$. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 41: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala Charlson ajustada a edat en el grup de pacients amb TTR $\geq 65\%$ o TTR $< 65\%$. *La línia negra representa la mediana*

Figura 42: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala SAME-TT₂R₂ en el grup de pacients amb TTR $\geq 65\%$ o TTR $< 65\%$. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 43: Representació gràfica dels valors de C-estadístic de les escales CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, SAME-TT₂R₂ i Charlson ajustada a edat.

Figura 44: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala HAS-BLED en el grup de pacients amb TTR $\geq 65\%$ o TTR $< 65\%$. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 45: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala Barthel en el grup de pacients amb TTR $\geq 65\%$ o TTR $< 65\%$. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 46: Diagrama de caixa que mostra la distribució del percentatge de conducta terapèutica inadequada segons presentar un TTR $\geq 65\%$ o TTR $< 65\%$. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 47: Diagrama de barres que mostra la distribució dels esdeveniments cardiovasculars. *En blanc el número d'esdeveniments i enquadrat el percentatge respecte a la mostra.*

Figura 48: Gràfic per sectors que mostra la distribució dels diferents tipus d'esdeveniments cardioembòlics.

Figura 49: Gràfic per sectors que mostra la distribució dels diferents tipus d'esdeveniments hemorràgics majors.

Figura 50: Gràfic per sectors que mostra la distribució dels diferents tipus d'esdeveniments hemorràgics no majors però clínicament rellevants.

Figura 51: Corba de Kaplan-Meier per a la incidència de mortalitat de causa cardiovascular. *L'eix d'abscisses representa els anys i el d'ordenades el percentatge de supervivència.*

Figura 52: Corba de Kaplan-Meier per a la incidència de mortalitat de qualsevol causa. *L'eix d'abscisses representa els anys i el d'ordenades el percentatge de supervivència.*

Figura 53: Diagrama de caixa que mostra la distribució del TTR segons els diferents tipus d'esdeveniments. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 54: Diagrama de barres que mostra la distribució de pacients amb INR fora de rang segons el tipus d'esdeveniment cardiovascular.

Figura 55: Diagrama de caixa que mostra el distribució dels valors del INR en el moment de presentar un esdeveniment cardiovascular. *L'eix d'abscisses mostra els grup amb esdeveniment cardioembòlic i esdeveniment hemorràgic i el d'ordenades el valor del INR. La línia negra representa la mediana.*

Figura 56: Diagrama de caixa que mostra la distribució del percentatge de conducta terapèutica inadequada segons els diferents tipus d'esdeveniments. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 57: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala CHADS₂ segons els diferents tipus d'esdeveniments. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 58: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala CHA₂DS₂-VASc segons els diferents tipus d'esdeveniments. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 59: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala HAS-BLED segons els diferents tipus d'esdeveniments. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 60: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala Charlson ajustada a edat segons els diferents tipus d'esdeveniments. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 61: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala Barthel segons els diferents tipus d'esdeveniments. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 62: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala SAME-TT₂R₂ segons els diferents tipus d'esdeveniments. *La línia negra representa la mediana.*

Figura 63: Corbes de Kaplan-Meier que mostren la incidència de mortalitat cardiovascular segons el TTR. *L'eix d'abscisses representa els anys i el d'ordenades el percentatge de supervivència.*

Figura 64: Corbes de Kaplan-Meier que mostren la incidència de mortalitat cardiovascular segons el tipus d'esdeveniment. *L'eix d'abscisses representa els anys i el d'ordenades el percentatge de supervivència.*

Figura 65: Corbes de Kaplan-Meier que mostren la incidència de mortalitat de qualsevol causa segons el TTR. *L'eix d'abscisses representa els anys i el d'ordenades el percentatge de supervivència.*

Figura 66: Corbes de Kaplan-Meier que mostren la incidència de mortalitat de qualsevol causa segons el tipus d'esdeveniment. *L'eix d'abscisses representa els anys i el d'ordenades el percentatge de supervivència.*

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1: Escala desenvolupada per l'ERHA dirigida a quantificar la severitat dels símptomes de la FA.

Taula 2: Freqüència i causa/efecte de les diferents patologies relacionades amb la FA.

Taula 3: Sensibilitat i especificitat de les diferents eines de detecció de FA

Taula 4: Llistat de factors afavoridors per escollir una estratègia de control del ritme.

Taula 5: Llistat de factors relacionats amb recurrències de FA post-ablació de venes pulmonars.

Taula 6: Complicacions més freqüents en relació a l'ablació de les venes pulmonars.

Taula 7: Factors de risc que componen l'escala CHADS₂.

Taula 8: taxa anual d'ictus associada a cadascuna de les possibles puntuacions a l'escala CHADS₂

Taula 9: Factors de risc que componen l'escala CHA₂DS₂-VASC

Taula 10: Taxa anual d'ictus segons la puntuació a l'escala CHA₂DS₂-VASC

Taula 11: Factors de risc i puntuació de l'escala ATRIA

Taula 12: Recomanacions per la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics a la FA segons la guia de la ESC 2020.

Taula 13: Recomanacions per la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics a la FA segons la guia de la NICE 2021.

Taula 14: Recomanacions per la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics a la FA segons la guia de la AHA/ACC 2019.

Taula 15: localització de les hemorràgies majors en pacients amb FA.

Taula 16: Detall de les variables que figuren a l'escala HEMORR₂HAGES i puntuació assignada a cadascuna.

Taula 17: Detall de les variables que figuren a l'escala ATRIA i puntuació assignada a cadascuna.

Taula 18: Detall de les variables que figuren a l'escala HAS-BLED i puntuació assignada a cadascuna.

Taula 19: Detall de les variables que figuren a l'escala ORBIT i puntuació assignada a cadascuna.

Taula 20: Recomanacions per l'avaluació del risc hemorràgic a la FA segons la guia de la ESC 2020.

Taula 21: Recomanacions per l'avaluació del risc hemorràgic a la FA segons la guia de la NICE 2021.

Taula 22: Recomanacions per l'avaluació del risc hemorràgic a la FA segons la guia de la AHA/ACC 2019.

Taula 23: Detall de les variables que figuren a l'índex de Charlson ajustat a edat i puntuació assignada a cadascuna.

Taula 24: Característiques farmacocinètiques dels principals dicumarínics a Espanya. *Extret de tractat de farmacologia humana. 4rta edició. J.Flórez.*

Taula 25: Taula d'aliments segons el contingut en vitamina K.

Taula 26: Incidència anual d'esdeveniments. Dades extretes de l'estudi *Sjalander et Al.*

Taula 27: Detall de les variables que figuren a l'escala SAME-TT₂R₂ i puntuació assignada a cadascuna.

Taula 28: Resum de les característiques farmacològiques dels anticoagulants d'acció directe.

Taula 29: Característiques basals dels pacients als estudis fase III dels ACOD.

Taula 30: Resultats principals de diferents estudis observacionals amb ACOD.

Taula 31: classificació etiològica dels ictus isquèmics aguts (proposada per grup TOAST)

Taula 32: Detall de les variables que figuren a l'escala ROPE i puntuació assignada.

Taula 33: Taxa anual de esdeveniments cardioembòlics a la cohort de pacients amb dicumarínics dels 4 estudis pivotals de ACOD i de l'estudi FANTASIIA.

Taula 34: Taxes anuals d'esdeveniments hemorràgics i de la variable combinada d'hemorràgies majors i no majors clínicament rellevants a la cohort de pacients amb dicumarínics dels 4 estudis pivotals de ACOD i de l'estudi FANTASIIA.

Taula 35: Taxes anuals de mortalitat cardiovascular i de qualsevol causa a la cohort de pacients amb dicumarínics dels 4 estudis pivotals de ACOD i de l'estudi FANTASIIA

ÍNDEX

RESUM DEL TREBALL	17
ABSTRACT.....	19
1. INTRODUCCIÓ.....	21
1.1 Coneixement previ de la Fibril·lació auricular	21
1.1.1 Definició	21
1.1.2 Epidemiologia de la fibril·lació auricular	21
1.1.3 Fisiopatologia de la FA	24
1.1.4 Classificació	27
1.1.5. Clínica	28
1.1.6. Patologies clíniques relacionades	29
1.1.7. FA silent i eines de detecció	31
1.1.8 Tractament de la Fibril·lació Auricular	36
1.1.9 Pronòstic	45
1.2. Risc cardioembòlic a la fibril·lació auricular	46
1.2.1 Avaluació del risc cardioembòlic a la fibril·lació auricular.....	46
1.2.2 Recomanacions de les principals guies de la pràctica clínica sobre les escales de risc cardioembòlic	51
1.3 Risc hemorràgic a la fibril·lació auricular.....	55
1.3.1 Avaluació del risc hemorràgic a la fibril·lació auricular	56
1.3.2 Recomanacions de les principals guies de la pràctica clínica sobre les escales de risc hemorràgic... ..	62
1.4 Avaluació de l'estat funcional i de la comorbiditat en els pacients amb fibril·lació auricular	65
1.5 Estat actual del tractament anticoagulant a la Fibril·lació auricular.....	69
1.5.1 Anticoagulants orals dicumarínics.....	71
1.5.1.1 Farmacologia general.....	71
1.5.1.2 Desenvolupament del INR	74
1.5.1.3 Evidència científica de l'anticoagulació amb dicumarínics a la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics a la FA no valvular.....	77
1.5.1.4 Control de l'INR a la pràctica habitual i escala de SAME-TT2R2	79
1.5.2 Anticoagulants orals d'acció directe	82
1.5.2.1 Farmacologia general.....	82
1.5.2.2 Evidència científica	84
1.5.3 Tancament percutani de l'orelleta esquerra.....	86
1.6 Coneixement previ dels ictus isquèmics.....	87

1.6.1	Introducció	87
1.6.2	Epidemiologia.....	88
1.6.3	Fisiopatologia	89
1.6.4	Classificació dels ictus isquèmics.....	90
1.6.4.1	Aterosclerosi de grans artèries	91
1.6.4.2	Cardioembòlics	92
1.6.4.3	Ictus lacunars (de petit vas)	93
1.6.4.4	Ictus criptogènics	93
2.	HIPÒTESI.....	98
3.	OBJECTIUS	99
4.	MATERIAL I MÈTODES.....	100
4.1	Disseny de l'estudi.....	100
4.2	Població i àmbit de l'estudi.....	100
4.3	Selecció de subjectes	100
4.4	Variables	101
4.5	Anàlisi estadística	103
5.	RESULTATS	104
5.1	Descripció de la mostra	104
5.2	Característiques basals de la mostra	105
5.2.1	Dades Antropomètriques.....	105
5.2.2	Factors de risc cardiovascular	108
5.2.3	Antecedents personals.....	108
5.2.4	Funció renal.....	109
5.2.5	Medicació concomitant.....	110
5.2.6	Escales d'avaluació cardioembòlica i hemorràgica	111
5.2.7	Escales d'avaluació de comorbiditat i de l'estat funcional.....	115
5.2.8	Escala de predicció del control de TTR.....	117
5.3	Resultats de l'avaluació del control del INR en pacients amb FA no valvular i AVC isquèmic	118
5.4	Avaluació de la conducta terapèutica davant dels controls del INR	122
5.5	Avaluació de variables associades al control de INR.....	124

5.5.1 Anàlisi univariant.....	124
5.5.1.1 Anàlisi de les dades antropomètriques.....	124
5.5.1.2 Anàlisi dels factors de risc cardiovascular.....	125
5.5.1.3 Anàlisi dels antecedents personals.....	126
5.5.1.4 Anàlisi de la funció renal.....	127
5.5.1.5 Anàlisi de la medicació concomitant.....	127
5.5.1.6 Anàlisi de les diferents escales.....	128
5.5.1.7 Avaluació de la precisió pronòstica de les escales CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ -VASc, Charlson i SAME-TT ₂ R ₂ per al control del INR.....	134
5.5.1.8 Avaluació del impacte de la conducta terapèutica inadequada sobre el control del INR.....	135
5.5.2 Anàlisi multivariant de les variables associades amb el control del INR.....	136
5.6 Esdeveniments cardiovasculars durant el seguiment.....	138
5.7 Mortalitat de causa cardiovascular durant el seguiment.....	142
5.8 Mortalitat de qualsevol causa durant el seguiment.....	143
5.9 Avaluació de variables associades als esdeveniments cardiovasculars.....	145
5.9.1 Anàlisi univariant.....	145
5.9.1.1 Avaluació de la relació del control del INR amb els esdeveniments.....	145
5.9.1.2 Avaluació del valor del INR en el moment de l'esdeveniment.....	146
5.9.1.3 Impacte de la conducta terapèutica inadequada sobre els esdeveniments cardiovasculars ...	148
5.9.1.4 Anàlisi de les variables antropomètriques.....	149
5.9.1.5 Anàlisi dels factors de risc cardiovascular.....	149
5.9.1.6 Anàlisi dels antecedents personals.....	150
5.9.1.7 Anàlisi de la funció renal.....	151
5.9.1.8 Anàlisi de la medicació concomitant.....	151
5.9.1.9 Anàlisi de les escales.....	154
5.9.2 Anàlisi multivariant de les variables associades amb els esdeveniments cardioembòlics.....	161
5.9.3 Anàlisi multivariant de les variables associades amb els esdeveniments hemorràgics.....	161
5.10 Avaluació de les variables associades amb mortalitat de causa cardiovascular.....	163
5.10.1 Avaluació de l'impacte del control del INR.....	163
5.10.2 Avaluació de l'impacte dels esdeveniments cardiovasculars.....	164
5.11 Avaluació de les variables associades amb la mortalitat de qualsevol causa.....	167
5.11.1 Avaluació de l'impacte del control del INR.....	167
5.11.2 Avaluació de l'impacte dels esdeveniments cardiovasculars.....	168
5.11.3 Impacte de la conducta terapèutica inadequada sobre la mortalitat cardiovascular i la de qualsevol causa.....	170

6. DISCUSSIÓ	171
6.1 Característiques basals dels pacients de l'estudi	172
6.2 Control del INR	172
6.3 Esdeveniments cardiovasculars	174
6.4 Mortalitat.....	179
6.5 Limitacions de l'estudi	181
7. CONCLUSIONS.....	182
8. LÍNIES DE FUTUR.....	183
9. BIBLIOGRAFIA.....	185

RESUM DEL TREBALL

Els pacients amb fibril·lació auricular que han patit un ictus, presenten un alt risc de recurrència d'esdeveniments cardioembòlics, i per tant, són aquells més beneficiats d'un tractament anticoagulant eficaç.

En aquest sentit, l'aparició dels anticoagulants d'acció directe ofereix un nou ventall de possibilitats per aquest tipus de pacients. Tot i així, un alt percentatge de pacients es troben sota tractament amb fàrmacs dicumarínics. Les característiques especials d'aquest grup farmacològic, amb múltiples interaccions farmacològiques i alimentàries i un estret marge terapèutic, fa essencial conèixer el seu comportament en aquest grup de malalts.

S'han analitzat les dades de pacients consecutius ingressats per ictus amb antecedents de fibril·lació auricular i anticoagulats amb fàrmacs dicumarínics. S'han avaluat les característiques basals, el control de l'anticoagulació mitjançant el seguiment dels nivells de INR, l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars al seguiment, així com de mortalitat. També s'han avaluat les diferents variables relacionades amb el control del INR, l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars i la mortalitat cardiovascular i de qualsevol causa.

S'han inclòs 197 pacients amb una mitja d'edat de 79 (73-83.5) anys i fins a un 27,9% de pacients amb antecedents d'ictus previ. Els quals presenten un alt risc de recurrència d'esdeveniments cardioembòlics, amb una puntuació mitja de CHADS₂ de 3.7 (\pm 1.39) i CHA₂DS₂-VASC 5.48 (\pm 1.62) i també d'esdeveniments hemorràgics, amb més del 83% amb una puntuació \geq 3 a l'escala HAS-BLED. També una alta comorbiditat expressada per una puntuació a l'escala Charlson ajustada a edat de 5.44 (\pm 1.73) i un Barthel de 71.55 (\pm 29.13).

El control del INR s'ha avaluat mitjançant el temps en rang terapèutic, amb una mediana de temps en rang del 62.05% (44.83-72.01) i un temps en rang \geq 65% del 40.9%, segons el mètode de Rosendaal. Aquests valors representen un control global del INR subòptim. Les variables que s'han relacionat amb el control deficitari del INR han sigut: els antecedents d'hàbit tabàquic, la HTA i l'amiodarona. L'escala

SAME-TT₂R₂ no ha predit el control del INR en la nostra cohort, essent l'escala de comorbiditat Charlson ajustada a edat la única relacionada amb el control del INR. Aquests resultats destaquen la importància de la comorbiditat en el control del INR. També s'ha avaluat la conducta terapèutica respecte els valors obtinguts de INR, essent considerada correcte en un 87.62% dels casos.

S'ha objectivat una taxa d'incidència d'esdeveniments cardioembòlics de 16.76 per 100 persones-any. Essent l'escala CHA₂DS₂-VASC la que ha mostrat una millor relació amb aquests, mostrant-se com l'escala més adient alhora d'avaluar la necessitat d'anticoagulació a llarg termini. Els diürètics han mostrat un efecte protector respecte els esdeveniments cardioembòlics, probablement pel seu efecte sobre el control de la HTA.

La taxa d'incidència d'esdeveniments hemorràgics ha sigut de 13.39 per 100 persones-any. Estant l'antiagregació relacionada amb un increment del risc hemorràgic, sense tenir cap incidència sobre els esdeveniments cardioembòlics. Els betabloquejants han presentat un paper protector enfront els esdeveniments hemorràgics.

Les taxes d'incidència respecte a la mortalitat cardiovascular i de qualsevol causa han sigut del 4.61 per 100 persones-any i 10.97 per 100 persones-any, respectivament. Amb una clara relació amb el control subòptim del INR i els esdeveniments cardiovasculars.

Com a conclusió, els pacients amb fibril·lació auricular i ictus presenten una alta comorbiditat. El que repercuteix en un control subòptim del INR amb una incidència elevada d'esdeveniments cardiovasculars i mortalitat. Per tant, sembla raonable la recomanació de prioritzar l'anticoagulació amb anticoagulants d'acció directe per sobre dels dicumarínics en els pacients amb una alta comorbiditat.

ABSTRACT

Patients with atrial fibrillation who have suffered a stroke, showed a high risk of cardioembolic events recurrence. So, they are who benefit the most from an effective anticoagulant treatment.

The introduction of direct oral anticoagulants offers a new range of possibilities for this kind of patients. Even so, there are still a high percentage of patients who are treated with coumadin drugs. Because of its narrow therapeutic window and multiple drugs and food interactions, it makes essential to know its behaviour in this group of patients.

The data of consecutive patients admitted for stroke and atrial fibrillation under anticoagulation with coumadin drugs have been analysed. Baseline characteristics, anticoagulation quality by monitoring INR levels, occurrence of cardiovascular events and mortality during follow-up were evaluated. The different variables related to anticoagulation quality, occurrence of cardiovascular events and cardiovascular and all-cause mortality were also evaluated.

The study included 197 patients, whose median age was 79 (73-83.5) years and up to 27.9% of patients suffered previous stroke. The mean CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASC scores were 3.7 (\pm 1.39) and 5.48 (\pm 1.62) respectively, that means a high risk of cardioembolic events recurrence. Regarding haemorrhagic risk, 83% of patients have presented HAS-BLED score \geq 3, it also means a high risk of recurrence. The comorbidity was evaluated by age adjusted Charlson comorbidity index and Barthel score, those showed a mean value of 5.44 (\pm 1.73) and 71.55 (\pm 29.13), respectively.

INR control was assessed by time in therapeutic range, with a median time in range of 62.05% (44.83-72.01) and time in therapeutic range \geq 65% of 40.9%, according to the Rosendaal method. These values represent a suboptimal INR control. History of smoking, hypertension and amiodarone were associated to poor INR control. The SAME-TT₂R₂ score did not predict INR control in this cohort, the only one score associated to INR control was the age adjusted Charlson comorbidity index. These results highlight the importance of comorbidity in INR control. Therapeutic behaviour about INR determinations has also been evaluated, it was considered correct in 87.62%.

The incidence of cardioembolic events was 16.76 per 100 person-years. The CHA₂DS₂-VASC score has been shown the best relationship with those kinds of events, showing itself to be the most useful score to assess the need for long-term anticoagulation. Diuretics have shown a protective effect with respect to cardioembolic events, probably due to their effect on arterial hypertension control.

The incidence of haemorrhagic events was 13.39 per 100 person-years. Antiplatelet therapy was associated with increase of the bleeding risk, and it have had no protective effect against cardioembolic events. On the other hand, beta blockers showed a protective role against haemorrhagic events.

The incidence for cardiovascular and all-cause mortality were 4.61 per 100 person-years and 10.97 per 100 person-years, respectively. A clear relationship with suboptimal INR control and cardiovascular events was found.

In conclusion, patients with atrial fibrillation suffering a stroke have a high comorbidity, which has a negative impact on INR control quality as well as a high incidence of cardiovascular events, including mortality. Therefore, it seems reasonable to recommend prioritizing anticoagulation with direct oral anticoagulants over coumadin derivates in patients with atrial fibrillation and stoke.

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Coneixement previ de la Fibril·lació auricular

1.1.1 Definició

La fibril·lació auricular (FA) és una taquiàrmtia supraventricular caracteritzada per una activitat elèctrica auricular desorganitzada, que com a conseqüència, provoca una contracció inefectiva auricular.

Les característiques electrocardiogràfiques són:

- Intervals R-R irregulars i que no segueixen cap patró repetitiu.
- Absència de ones P a l'ECG de superfície, encara que pot haver-hi certa activitat auricular que generi les conegudes com a ones f.
- La longitud de cicle auricular, quan és objectivable, és variable i sòl ser > 200ms.

Per convenció, l'episodi ha de durar almenys 30 segons per ser etiquetat com a FA.

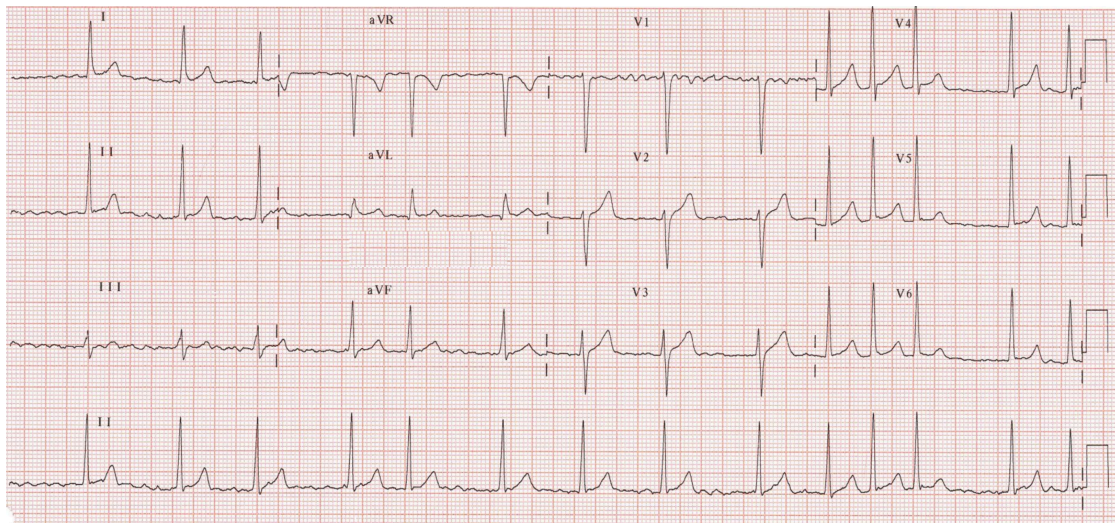


Figura 1: electrocardiograma que mostra una fibril·lació auricular

1.1.2 Epidemiologia de la fibril·lació auricular

La FA és l'aritmia més comú als països desenvolupats i està associada a una alta taxa de morbimortalitat, sobretot en relació a l'augment d'ictus i insuficiència cardíaca (IC). La prevalença

s'estima del 1-2% de la població general, preveient-se un increment en els pròxims anys. El fet de que la FA pot passar desapercibuda, fa pensar que la prevalença real està més propera al 2% que no pas al 1%. Aproximadament, un terç dels pacients amb FA no experimenten cap simptomatologia (1).

La FA presenta una clara relació amb l'edat, arribant a trobar-se una prevalença del 31.3% entre els pacients majors de 70 anys ingressats a unitats de medicina interna o geriatria o de fins al 21% en pacients en seguiment a consultes externes de cardiologia (1).

Un dels estudis de prevalença més complets al nostre medi és l'estudi OFRECE, publicat al 2014 i realitzat en població major de 40 anys en l'àmbit de l'atenció primària. Amb un total de 8.343 pacients inclosos, la prevalença va ser del 4.4%, sense trobar-se diferències per sexe. També es va objectivar un increment progressiu de la prevalença a partir dels 60 anys, arribant fins al 17.7% en pacients majors de 80 (2)

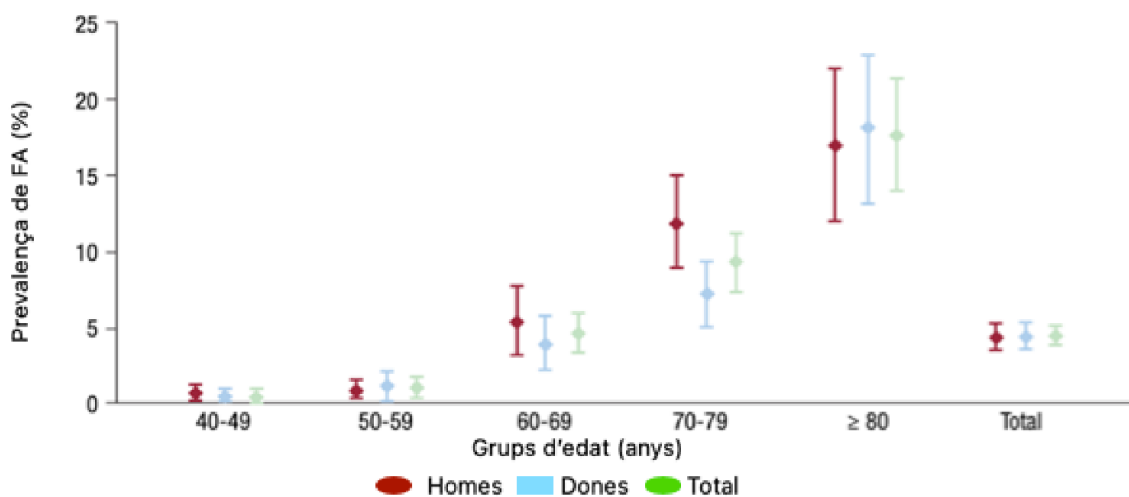


Figura 2: Prevalença de la FA a Espanya al estudi OFRECE (2) segons sexe i edat.

A la Unió Europea, la prevalença en majors de 55 anys va ser de 8.8 milions al 2010 i es projecta que augmentarà fins a 17,9 milions al 2060 (3). Aquestes dades són recolzades per l'estudi observacional prospectiu Framingham Heart Study, que recull com la prevalença es quadruplica entre la dècada dels 60 fins als anys 2000. Una altra dada interessant recollida a aquest estudi, és com l'augment de factors de risc, com la hipertensió arterial (HTA), el sobrepès i la diabetis mellitus (DM) es relaciona amb l'increment de FA (4).

En aquest sentit, l'estudi ARIC amb una població de 15.792 persones d'entre 45 i 64 anys i amb un seguiment de més 10 anys, va avaluar la relació de diferents factors de risc cardiovascular amb la prevalença de FA (5), essent la HTA el factor més relacionat amb un increment del risc del 42%. La obesitat (índex de massa corporal -IMC- > 30) i la DM també es troben relacionats amb la FA. Aquestes dades suggereixen que la promoció d'intervencions sobre aquests factors poden ajudar a disminuir la incidència de FA.

Un altre factor important per al desenvolupament de FA són les valvulopaties, sobretot aquelles que afecten a les vàlvules auriculoventriculares. Essent la malaltia reumàtica el paradigma d'aquestes, trobant-se en pacients amb doble lesió mitral i insuficiència tricúspide fins a un 70% de FA (6)

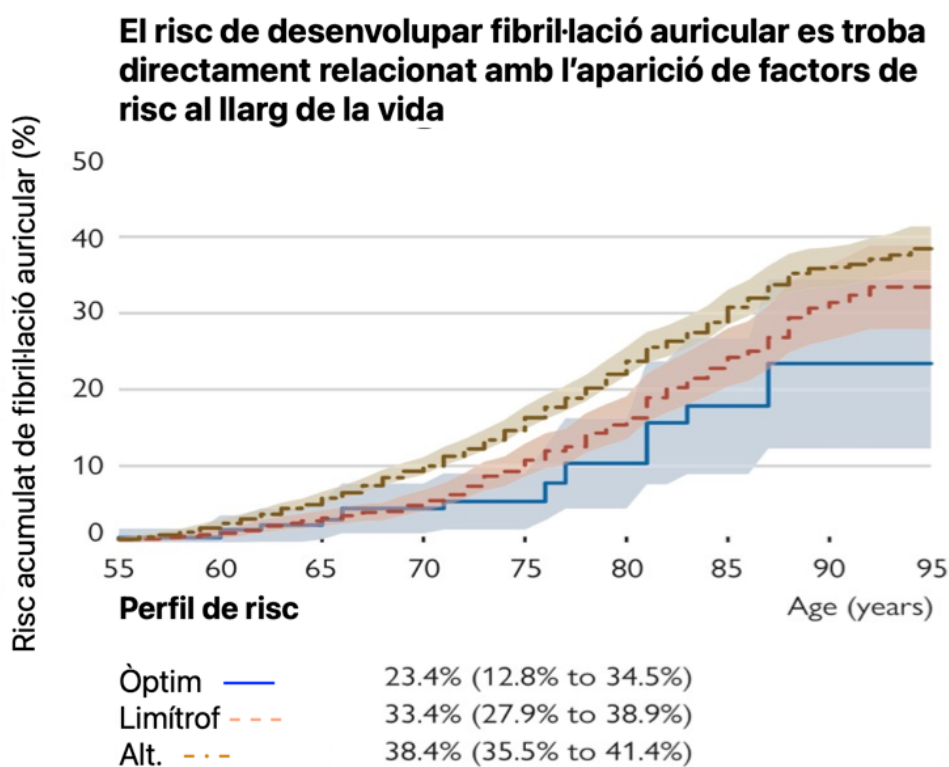


Figura 3. Increment del risc de presentar FA, segons l'edat i els factors de risc. Risc òptim: cap factor o ben controlats, risc límitrof: factors controlats però > 1 factor de risc i risc alt: > 1 factor de risc no controlat (7)

En els últims anys s'ha posat el focus a la relació de l'activitat física amb la FA. D'una banda, el sedentarisme augmenta fins a cinc vegades el risc de patir FA i de l'altre, la realització d'activitat física d'alta intensitat (1.500-2.000 hores al llarg de la vida) també incrementa el risc (8). Aquesta última, provoca un estrès hemodinàmic que porta a la producció de radicals lliures, essent el teixit auricular especialment sensible a aquests i provocant a la llarga la seva dilatació, inflamació crònica i fibrosis. En aquest tipus de població, el sistema autonòmic també juga un rol important, essent comú la presència de desencadenants vagals (durant la son) o adrenèrgics (durant la pràctica esportiva). Habitualment, el tipus de FA que presenta aquest tipus de població és paroxística i simptomàtica (8).

En conclusió, la FA es un problema sanitari molt rellevant a nivell poblacional. No solament per la seva alta prevalença, sinó també pels elevats costos derivats de les complicacions relacionades amb la FA. A Europa s'estima que els costos directes relacionats amb la FA, oscil·len entre els 450 i 3.000 euros per pacient i any (9). Tot plegat, fa que la FA sigui un problema de salut de primera magnitud que exigeix avenços continus i una millor adaptació dels recursos destinats a la patologia.

1.1.3 Fisiopatologia de la FA

En el desenvolupament de la FA hi ha una interacció entre mecanismes desencadenants, essent el més freqüent l'activitat ectòpica focal als òstiums de les venes pulmonars, i mecanismes perpetuadors, com la presència de substrat auricular anòmal. Tot i que hi ha una superposició de mecanismes, sembla que l'activitat focal a les venes pulmonars juga un paper important als casos de FA paroxística sense cardiopatia estructural. I d'altre banda, el substrat anòmal auricular és predominant a les formes persistents o permanents en pacients amb cardiopatia estructural. Seguidament s'exposen els diferents factors involucrats a la fisiopatologia de la FA (7,10,11).

- **Factors iniciadors**

El factor més acceptat com a iniciador de la FA, és l'activitat ectòpica als òstiums de les venes pulmonars. Menys freqüentment, es pot desencadenar a la *crista terminalis* o altres estructures de l'aurícula dreta.

Les venes pulmonars tenen unes propietats elèctriques úniques i una complexa estructura de fibres musculars, que promouen la reentrada i l'activitat ectòpica. Estudis d'autòpsies han identificat cèl·lules marcapàs, transicionals i de Purkinje a l'interior de les venes pulmonars (11). Aquesta peculiaritat permet explicar dues teories d'inici de l'activitat fibril·latòria a aquesta localització. Una d'elles és l'inici per reentrades sobre aquest substrat especial, afavorida per la conducció decremental i la heterogenicitat de la repolarització, i l'altre és per l'activitat desencadenada per la despolarització espontània secundària a l'anòmal maneig del Ca intracel·lular (7).

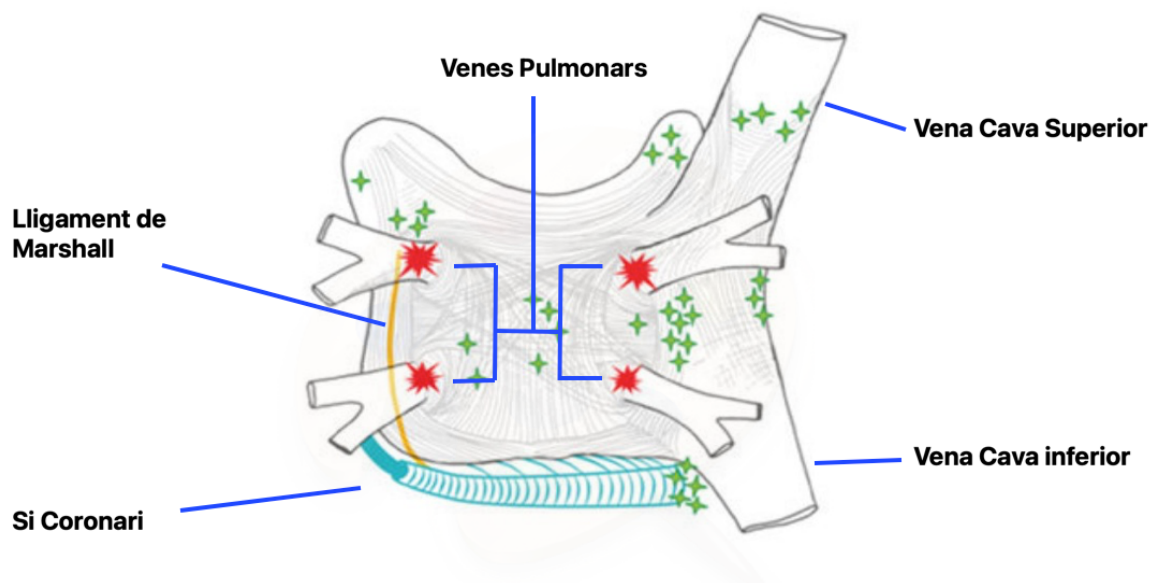


Figura 4. Visió posterior de les aurícules. El símbol vermell indica les zones gatell habituals a les venes pulmonars. Els punts verds, són punts habituals d'activitat focal auricular. A l'extrem dret, s'objectiven les venes cavaes. A la part inferior, de color blau, es representa el si coronari, estant el lligament de Marshall a l'extrem esquerre en relació amb la vena pulmonar inferior esquerra.

- **Factors mantenidors**

Remodelat auricular

Un aspecte clau en el manteniment i perpetuació de la FA és el remodelat auricular associat a aquesta. Les freqüències permanentment elevades sobre el miocardi auricular provoquen, inicialment, un remodelat metabòlic i elèctric, de forma que els miòcits redueixen el seu període refractari, el que afavoreix fenòmens de reentrada. Posteriorment, s'inicien canvis ultraestructurals que provoquen

l'alteració contràctil. Finalment, aquest remodelat es combina amb una sobrecàrrega de volum i pressió, provocant la mort cel·lular i el recanvi per fibrosi (10)(11)

La importància de la fibrosi auricular ha anat guanyant rellevància en els últims anys. Aquesta pot ser segmentària i tenir certa predilecció per determinades zones auriculars, facilitant zones susceptibles de reentrada. La recerca d'aquestes zones cicatricials i la seva ablació amb catèter s'ha associat a millor evolució.

Fenòmens electrofisiològics

Encara que el mecanisme exacte de perpetuació de la FA segueix essent desconegut, les dades recollides fins ara apunten cap a un mecanisme de reentrada com a responsable del manteniment de la FA. Hi ha dos hipòtesis principals: els circuits de reentrada tipus "rotors" i la hipòtesi de múltiples ones, on diversos fronts d'ona independents seguirien un patró caòtic, patint contínues interaccions amb altres ones, produint fractures i nous fronts d'ona (12).

○ Predisposició genètica

Diversos estudis objectiven una associació familiar de la FA, amb un increment del risc de fins al 40% quan es presenta història familiar de FA. Hi ha múltiples patologies que mostren una clara predisposició a la FA, com són el QT llarg, el QT curt, la síndrome de Brugada, la miocardiopatia hipertròfica... S'han descobert mutacions sobre gens que codifiquen canals iònics relacionats amb les cardiopaties prèvies i també amb la FA: almenys 15 en canals de K^+ i 6 en canals de Na^+ (7).

A més a més de la recerca de gens específics, també s'està estudiant la presència de polimorfismes que predisposin a la FA. El primer identificat es el gen *Pitx2*, que està relacionat amb la embriogènesi de les venes pulmonars. Aquest camp de la medicina, està en un estadi molt inicial però en el futur pot permetre descobrir noves dianes terapèutiques i ajudar a conèixer la predisposició a patir FA per una part de la població (7).

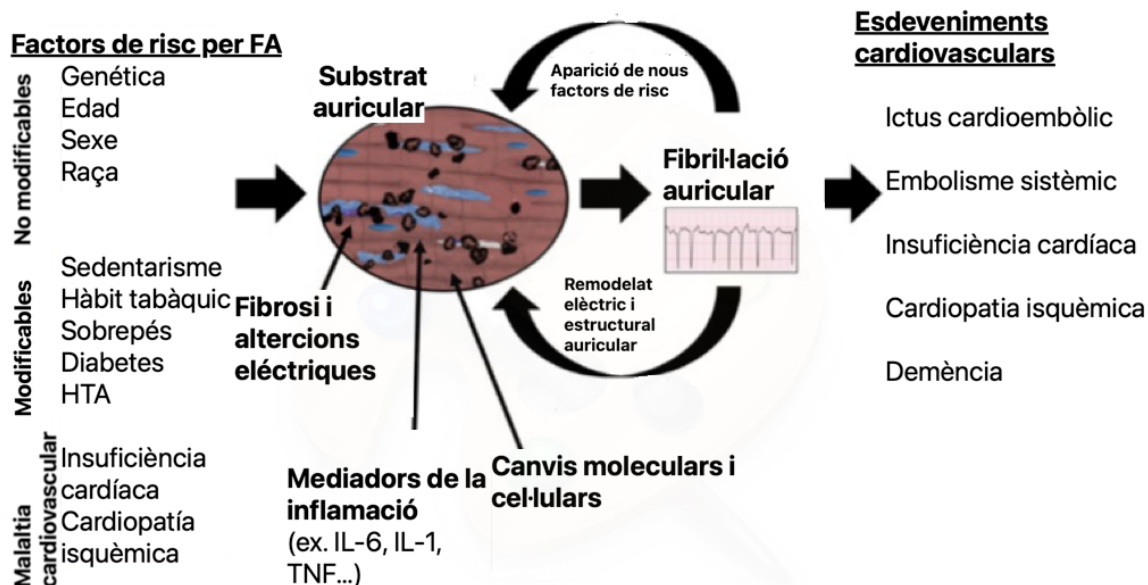


Figura 5. Els diferents factors de risc indueixen canvis estructurals caracteritzats per fibrosi, inflamació i canvis ultraestructurals (7)

1.1.4 Classificació

La classificació més habitual és la basada en el patró temporal de presentació, duració i finalització dels episodis de FA.

- **Primer episodi:** Es considera a aquella FA sense diagnòstic previ, sense tenir en compte duració ni severitat dels símptomes relacionats.
- **Paroxística:** Aquella FA que té un duració inferior a 7 dies, sigui amb finalització espontània o amb necessitat d'intervenció.
- **Persistent:** Aquella FA que té una duració superior a 7 dies, sigui amb finalització espontània o amb necessitat d'intervenció.
- **Persistent de llarga durada:** Aquella FA que té una duració superior als 12 mesos, en el moment en que es decideix fer una estratègia de control del ritme.
- **Permanent:** Aquella FA sobre la qual no hi ha intenció de realitzar control del ritme. La FA permanent representa una actitud terapèutica acceptada pel pacient i el metge, més que una classificació fisiopatològica. Si en el algun moment, es reconsiderés una estratègia de control del ritme, s'hauria de reclassificar cap a persistent de llarga durada.

Menció especial requereix la **FA silent/asintomàtica**, que es pot presentar en qualsevol de les formes anteriorment descrites. Habitualment, aquest tipus de FA es sol diagnosticar en el context de complicacions derivades de l'arrítmia (ictus o IC).

1.1.5. Clínica

La FA presenta simptomatologia diversa, que va des de formes pràcticament asintomàtiques fins a formes invalidants i refractàries al tractament mèdic o fins i tot electrofisiològic.

La simptomatologia més freqüent és:

- **Palpitacions:** gairebé la meitat de pacients en desenvoluparan, essent més freqüent en aquells pacients amb FA paroxística.
- **Astènia:** essent un símptoma molt inespecífic i relacionat amb múltiples condicions, entre un 10-40% de pacients ho refereixen.
- **Dispnea:** la dispnea d'esforç és un dels símptomes més freqüents, entre un 25-50% en refereixen. És un marcador d'IC, tant sigui com a secundària a un subòptim control de la freqüència cardíaca, com a secundària a disfunció ventricular o altres patologies concomitants (com per exemple; valvulopaties associades a FA.)
- **Angina:** menys freqüent que la resta, amb una freqüència d'entre el 10-20%. L'aparició d'aquesta simptomatologia ens ha de fer sospitar cardiopatia isquèmica subjacent. Tot i que en ocasions, el control subòptim de la freqüència cardíaca pot ser-ne la responsable.

La *European Heart Rhythm Association* (EHRA) ha desenvolupat una escala per quantificar la severitat dels símptomes de la FA. De fet aquells malalts que persisteixen en classe II amb el tractament mèdic optimitzat, es consideren candidats a intervencionisme (13).

CLASE ERHA	SÍMPTOMES
EHRA I	Sense símptomes
EHRA II	Símptomes lleus (l'activitat diària normal no es troba afectada)

EHRA III	Símtomes severs (limitació per l'activitat diària normal)
EHRA IV	Símtomes inhabilitants (impossibilitat per realitzar qualsevol activitat)

TAULA 1: Escala desenvolupada per l'ERHA dirigida a quantificar la severitat dels símptomes de la FA

1.1.6. Patologies clíniques relacionades

La FA provoca una disminució de la qualitat de vida en tots els seus àmbits. Aquesta percepció és independent de l'estratègia terapèutica realitzada.

No sols la qualitat de vida es troba afectada, sinó que la FA esta relacionada amb un increment de la mortalitat d'entre el 23% al 27%. La FA condiona tant efectes hemodinàmics (escurçament de la diàstole per la taquicàrdia, pèrdua de la contracció auricular efectiva...) com cardioembòlics (AVC i embòlies sistèmiques). A continuació exposem les complicacions més importants:

- **Accidents cerebrovasculars**

La FA provoca un increment del risc d'ictus d'entre 3 i 5 vegades, arribant a ser responsable del voltant del 20% del total d'ictus isquèmics. Els ictus secundaris a FA són més recurrents i s'associen a pitjor pronòstic, donat que es relaciona amb infarts més grans i amb més afectació cortical. L'estudi Framingham Heart Study va objectivar major mortalitat associada als pacients amb ictus i FA (OR 1.84 1.04-3.27) respecte aquells ictus sense relació amb FA (4)

- **Deteriorament cognitiu**

En els últims anys s'ha relacionat la FA amb l'increment del risc de patir deteriorament cognitiu precoç i demència. Un metaanàlisi del 2014 mostra associació entre FA i deteriorament cognitiu, amb un risc relatiu d'entre 1.4 i 2.8 (14) . Respecte a la fisiopatologia, destaquen les causes:

- Hemodinàmiques, secundaries a una disminució del cabal cardíac i hipoperfusió cerebral. Provocant dany vascular cerebral que portaria a la hipòxia local i l'augment de l'estrès oxidatiu, el que pot traduir-se en l'augment de la producció de proteïna amiloide (15).



- Inflamació i trombosi: s'ha relacionat l'increment de marcadors inflamatoris (IL-6, PCR, fibrinogen), marcadors isquèmics (Factor von Willebrand i Factor Necrosi Tumoral) i l'elevació de Dímer-D amb la FA i la demència (16).
- Microhemorràgies cerebrals que es relacionen amb la funció cognitiva global (17).
- A més a més de trobar-se volums cerebrals més baixos a les persones amb FA, s'ha vist una reducció del hipocamp, associat directament al deteriorament cognitiu amnèsic i malaltia d'Alzheimer (18).





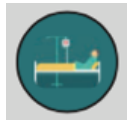
Als assaigs ONTARGET i TRANSCEND, la disminució de la qualitat del control de l'anticoagulació es va associar amb un major risc de demència, amb un increment de risc de entre 2.57 i 5.34 vegades (19)

- **Insuficiència cardíaca**

La IC i la FA mostren una interrelació estreta, objectivant-se múltiples factors fisiopatològics compartits que potencien ambdues patologies.

La FA precedeix més freqüentment la IC amb fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) conservada que aquella amb FEVE reduïda. La disminució de la diàstole secundària a la taquicàrdia, la pèrdua de la contracció auricular i la irregularitat de l'activació ventricular promouen l'alteració de la relaxació ventricular i per tant, l'augment de pressions telediastòliques, provocant IC independent de la FEVE.

Patologia relacionada amb FA	Freqüència	Causa/Efecte
Mort 	Increment de 1.5-3.5 vegades	Empitjora pronòstic: d'IC, comorbiditats i AVC
AVC 	20-30% del total d'AVC 10% dels AVC criptogènics	Cardioembòlic Secundari a aterosclerosi associada

Insuficiència cardíaca 	20-30% del total de pacients amb FA	Augment de la freqüència cardíaca (FC) Contracció ventricular irregular
Deteriorament cognitiu/Demència vascular 	Increment de 1.4-1.6 vegades (independent de AVC)	Lesions a substància blanca cerebral Hipoperfusió Microembolismes
Depressió 	Prevalença 16-20%	Efectes secundaris dels fàrmacs Empitjorament sever de la qualitat de vida
Empitjorament de qualitat de vida 	Prevalença > 60%	Relacionat amb la càrrega de FA, comorbiditats, fàrmacs... Relacionat amb trastorn límit de la personalitat
Hospitalització 	Incidència 10-40% anual	Síntomes relacionats amb FA IAM, IC Efectes secundaris dels fàrmacs

TAULA 2: Freqüència i causa/efecte de les diferents patologies relacionades amb la FA.

1.1.7. FA silent i eines de detecció

La detecció de la FA silent és un dels camps amb més progressió a la última dècada. Sobretot donada per l'augment en les eines de detecció disponibles. Hem passat dels dispositius intracardíacs (tipus marcapàs, DAI...) i la monitorització electrocardiogràfica de 24h, 72h, 7 dies o 30 dies, a l'augment de la disponibilitat dels monitors cardíacs implantables, que ens permeten de manera molt còmode tant pels professionals com pels pacients, monitoritzacions de llarga duració (12-24 mesos). Però sobretot,

són els dispositius mòbils i els rellotges intel·ligents amb un ús molt estès a la població, els que obren un nou ventall de possibilitats a la detecció de FA, tant silent com a estadis molt inicials.

Recents estimacions suggereixen que fins a un 15% dels pacients amb FA resten sense diagnòstic, d'aquests fins a un 75% tindrien indicació d'anticoagulació (20). La quantitat estimada de pacients no diagnosticats varia segons l'estratègia de detecció utilitzada i la població estudiada. Per tant, tenim incidències molt variables. Aquestes són del 1.4% quan s'utilitza la palpació de pols "oportunista" a consultes d'atenció primària en pacients majors de 65 anys, fins del 6.2% en un estudi canadenc sobre la mateixa població, però utilitzant una monitorització de 3 mesos amb el dispositiu *AliveCor Kardia*. Aquest es tracta d'un petit sensor digital que es sincronitza amb el mòbil i permet obtenir un registre de ECG de fins a 6 derivacions. Tanmateix, s'han descrit incidències del 18.8% en 2.5 anys, en el estudi ASSERT, realitzat en pacients majors de 65 anys portadors de dispositius intracardíacs (21).

Les eines actuals per a la detecció de FA s'enquadren dintre de les següents quatre categories:

- **Palpació del pols:** és el mètode més simple i es pot realitzar a qualsevol consulta mèdica. Diversos estudis mostren una sensibilitat d'entre 87-97% i una especificitat d'entre 70-81%. L'estratègia oportunista de palpació del pols seguida de ECG, s'ha trobat efectiva per detectar nous casos de FA.
- **Tensiòmetres automàtics:** Són més acurats que la palpació de pols, amb una sensibilitat que varia entre 93-100% i una especificitat entre el 86-92%. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de la Gran Bretanya ha conduït un estudi que conclou que l'alarma de pols irregular d'un tensiòmetre automàtic seria cost-efectiu comparada amb la palpació del pols (22).
- **Monitorització electrocardiogràfica no invasiva:** aquest és un dels camps en més progressió en els últims anys. Els primers dispositius d'aquest grup són els registres electrocardiogràfics tipus Holter, que permeten registres, usualment de 24h o 72h i fins i tot més llargs. Aquests estan limitats per la incomoditat que representa pels pacients, ja que han de portar diversos elèctrodes durant tot el període de registre. Afegit a la seva baixa detecció d'arrítmies, amb un valor predictiu negatiu baix (entre el 30-50%) i una baixa cost-efectivitat en poblacions no seleccionades.

Tenint en compte la millora de la comoditat i amb l'intent d'augmentar la capacitat de predicció i duració de la monitorització, s'han desenvolupat diversos dispositius que permeten enregistrar d'una manera còmode una derivació electrocardiogràfica. Entre ells destaquen els elèctrodes tipus stick (com AliveCor Kardia), que permeten el registre, mitjançant un stick aparellat a un dispositiu mòbil, d'una derivació de ECG. També es desenvolupen dispositius tipus pegat resistent a l'aigua d'una derivació o armilles que permeten l'adquisició de múltiples derivacions.

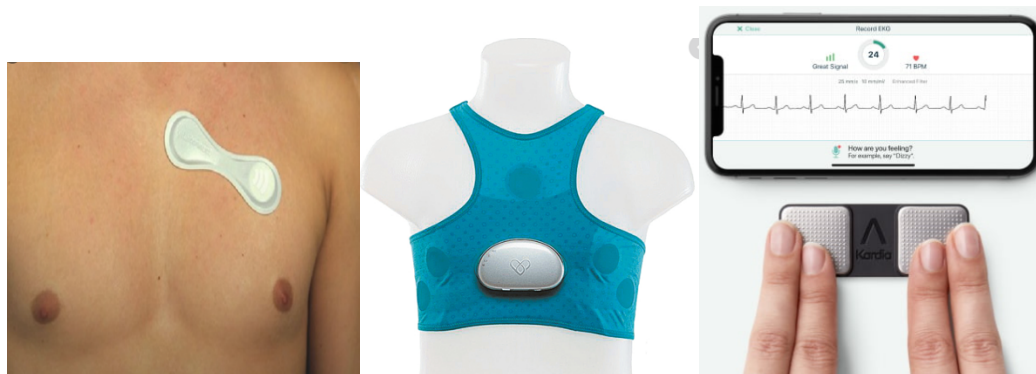


Figura 6. Diferents tipus de dispositius per detecció no invasiva de FA (de esquerra a dreta: pegat, armilla i stick).

- **Dispositius mòbils intel·ligents:** L'ús cada vegada més estès a la població de telèfons mòbils intel·ligents introdueix la possibilitat de realitzar una monitorització sense necessitat de dispositius especials i per períodes de temps indefinits, el que obre una nova dimensió a la detecció de FA.

En els últims anys s'han publicat dos estudis que avaluen la capacitat dels rellotges intel·ligents per a detectar FA. Aquest tipus de dispositius permeten un monitorització a llarg termini d'una manera còmode. El primer estudi en ser publicat fou el Apple Heart Study (23) amb 419.297 participants amb un seguiment de 8 mesos. Trobant-se un 0.52% de notificacions de pols irregular, on el 84 % van ser concordants amb FA. Posteriorment el Huawei Heart Study (24), realitzat sobre 187.912 participants, on 0.23% van presentar notificacions de sospita de FA. Confirmant-se aquesta en el 87% dels casos.

Ambdós estudis presenten resultats similars, amb concordances altes entre les notificacions de sospita de FA i la confirmació per ECG de FA. Els dos estudis mostren un clar augment de les notificacions i la prevalença de FA amb l'edat, arribant a ser del 2.78% en majors de 65 anys.

Probablement, en el futur aquests dispositius tinguin un paper clau en la detecció de FA silent, en pacient amb alt risc de desenvolupar FA.

Tot i això, aquesta nova eina diagnòstica presenta encara diversos obstacles per la seva implementació generalitzada i planteja nous interrogants. Tot i que es calcula que més del 66% de la població major de 65 anys té un telèfon intel·ligent, encara hi ha una alta proporció de població que no té les habilitats necessàries per realitzar aquesta tasca. D'altra banda, hi ha diverses limitacions envers la interpretació del ECG registrat: la pròpia per obtenir una sola derivació i la referent a la qualitat del registre. Això pot fer necessari l'ús de diferents eines diagnòstiques per arribar a catalogar un esdeveniment enregistrat com a FA. Un dels interrogants més importants, i que es troba en paral·lel a l'augment del temps de monitorització, és la càrrega de FA, es a dir, quina càrrega és necessària perquè la FA tingui un risc cardioembòlic suficient (25).

	Sensibilitat (%)	Especificitat (%)
Presa de pols	87-97	70-81
Presa de pols per tensiòmetre	93-100	86-92
Monitorització amb ECG	94-98	76-95
Smartphones	98.5	91.4

TAULA 3: Sensibilitat i especificitat de les diferents eines de detecció de FA (25)

- **Monitorització electrocardiogràfica invasiva:** aquest camp ha patit una revolució en els últims anys. Passant de la monitorització amb dispositius endocavitaris (marcapassos, desfibril·ladors, resincronitzadors...) a dispositius mínimament invasius que permeten una monitorització a llarg termini, com són els anomenats monitors cardíacs inseribles (ICM).

Els ICM són petits dispositius (els nous models tenen un pes < 3 g) que s'insereixen al teixit subcutani, requerint una mínima intervenció. Permeten una monitorització continua de fins a 3 anys.

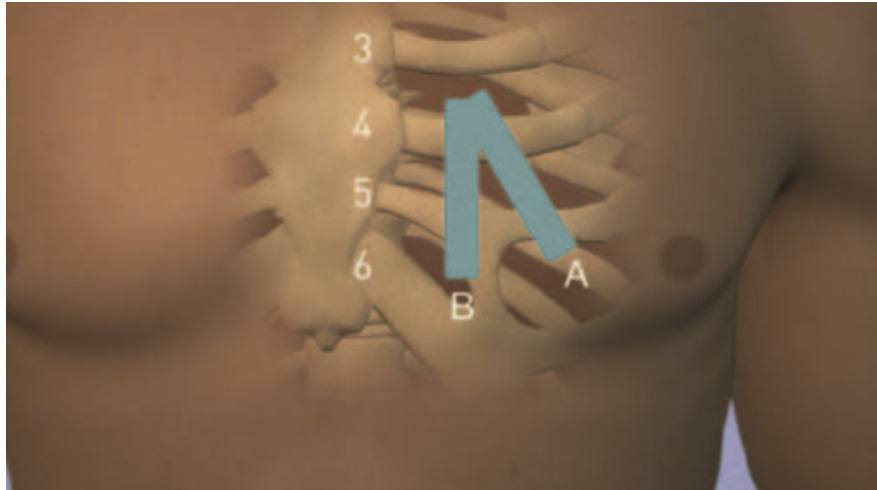


Figura 7: Zona d'implantació dels ICM, aquesta es realitza al costat esquerra del 4rt espai intercostal.

Aquests dispositius tenen la capacitat d'emmagatzemar múltiples episodis de FA i permetre conèixer la càrrega de FA. A més a més, permeten enviar els registres directament a la unitat clínica, el que permet un diagnòstic pràcticament instantani. Els dispositius tenen una sèrie d'algoritmes per detectar els episodis de FA, que van des de la variabilitat del R-R fins a la detecció de la ona P, essent aquests últims més específics. En general, entre els diferents dispositius disponibles trobem una sensibilitat d'entre el 83-98% i una especificitat d'entre el 98-99% (26).



Figura 8: Monitors cardíacs inseribles disponibles actualment.

Entre les principals limitacions d'aquesta tecnologia es troba el cost del dispositiu (al voltant dels 2.000 euros) i un percentatge no despreciable de falsos positius, derivats d'artefactes secundaris a

miopotencials o extrasistòlia. El que fa que els registres captats pels dispositius sempre hagin d'estar validats per un especialista, elevant el cost de seguiment.

La incidència que tenen aquests dispositius a la detecció de la FA, ha estat estudiada en diversos subgrups de pacients, essent un dels més importants aquells pacients diagnosticats d'AVC criptogènic. On l'assaig clínic CRYSTAL-AF (27) realitzat en 414 pacients, va mostrar una detecció de FA en el grup portador de ICM de fins al 30% als 3 anys comparat amb el 3% de la monitorització tipus (anamnesi i ECG de 12 derivacions a consultes). Aquests resultats van ser refermats per un altre estudi prospectiu sobre 1.200 pacients, objectivant-se FA en fins el 21.5% als 2 anys de seguiment (28). Els resultats d'aquests estudis mostren que la prevalença de la FA subclínica és més important del que prèviament es coneixia. Aquest fet té un important paper pronòstic, ja que lligat a la detecció de FA hi ha la indicació d'anticoagulació, que de no aplicar-se incrementa el risc cardioembòlic.

1.1.8 Tractament de la Fibril·lació Auricular

El tractament de la FA és complex i multifactorial, abastant no solament el tractament propi de l'arrítmia, sinó les seves conseqüències i la resta de comorbiditat del pacient.

Per tant, els 3 pilars fonamentals del tractament de la FA són :

- Tractament farmacològic de la FA
- Optimització de la comorbiditat concomitant
- Avaluació del risc cardioembòlic i necessitat d'anticoagulació

Aquest apartat tractarà sobre el maneig i tractament de l'arrítmia i l'optimització dels factors de risc cardiovasculars o altres condicions relacionades. L'avaluació del risc cardioembòlic, així com el tractament anticoagulant, es desenvoluparan en un apartat propi més endavant.

Iniciarem la revisió sobre el **tractament propi de l'arrítmia**, que està basat a la decisió d'intentar mantenir el ritme sinusal, anomenat control del ritme o realitzar un control de la freqüència cardíaca de la FA.

Estratègia de control del ritme

L'objectiu està dirigit a mantenir el ritme sinusal, incloent-s'hi la cardioversió elèctrica, els fàrmacs antiarítmics i l'ablació amb catèter.

Aquesta estratègia permet una millora de la qualitat de vida, donada per la disminució de la simptomatologia en relació a l'arítmia (palpitacions, dispnea...). Hi ha una sèrie de factors que afavoreixen intentar mantenir el ritme sinusal:

FACTORS AFAVORIDORS PEL CONTROL DEL RITME
Edat jove
Primer episodi de FA o inici < 6 mesos
Taquicardiomiopatia
Aurícula esquerra no dilatada o lleu-moderada dilatació
Baixa comorbiditat
Insuficiència cardíaca
FA induïda per esdeveniments aguts (infecció, intervenció quirúrgica...)
Control de la freqüència cardíaca difícil
Desig del pacient

TAULA 4: Llistat de factors afavoridors per escollir una estratègia de control del ritme.

- **Cardioversió:** és la tècnica que permet restaurar el ritme sinusal en un pacient que presenta una arítmia. Donat que el més freqüent és que el debut de la FA sigui simptomàtic, en forma de palpitations o dispnea. El primer contacte mèdic és sol donar a les unitat d'urgències, essent en aquestes on es sol avaluar la indicació de cardioversió. A més de tenir en compte els factors prèviament esmentats a la taula prèvia, la decisió ve determinada per la cronologia de la FA.

Són tributaris de cardioversió immediata aquells pacients amb:

- Inici dels símptomes relacionats amb la FA de menys de 48 hores d'evolució.
- Inici dels símptomes relacionats amb la FA de més de 48 hores d'evolució, però amb anticoagulació òptima almenys les últimes 3 setmanes.
- Signes d'instabilitat hemodinàmica independentment del tractament anticoagulant previ.

La cardioversió immediata es pot realitzar de manera elèctrica o farmacològica. La cardioversió elèctrica és més efectiva que la farmacològica a la restauració del ritme sinusal, i per tant, es l'opció aconsellada en pacients amb instabilitat hemodinàmica.

Tot i això, l'opció més emprada a les unitats d'urgències en pacients estables tributaris de cardioversió és la farmacològica. De fet, donat la natura paroxística de la FA, en moltes ocasions la FA es cardioverteix espontàniament amb tractament frenador.

Són tributaris a cardioversió elèctrica diferida, es a dir, a realitzar anticoagulació òptima almenys 3-4 setmanes i posteriorment realitzar la cardioversió elèctrica, aquells pacient amb:

- Inici dels símptomes relacionats amb la FA de més de 48 hores d'evolució, sense anticoagulació òptima les últimes 3 setmanes.
- Asintomàtics on la FA es diagnostica com a una troballa, considerant-se la cronologia incerta.

- **Fàrmacs antiarítmics:** aquesta classe de fàrmacs són emprats a l'estratègia de control del ritme, tant amb la intenció de fer una cardioversió com amb la de mantenir el ritme sinusal.

Els fàrmacs més emprats al nostre medi per a realitzar la cardioversió farmacològica són la flecaïnida i l'amiodarona. La flecaïnida aconsegueix una cardioversió més ràpida, amb un 50% d'eficàcia entre les 3 i les 5 hores. Però únicament es pot utilitzar en pacients sense cardiopatia estructural. En presència d'aquesta, l'antiarítmic d'elecció és l'amiodarona. Aquesta té una efectivitat menor, i és més lenta, però pot aconseguir reduir la freqüència cardíaca i una millor tolerància de l'arritmia.

Un cop restablert el ritme sinusal, s'ha de valorar l'ús de fàrmacs antiarítmics a llarg termini per intentar mantenir-ho. A continuació s'exposen els antiarítmics disponibles al nostre medi:

- **Flecaïnida:** és tracta d'un antiarítmic de la classe IC. Està restringit a aquells pacients sense disfunció ventricular, cardiopatia isquèmica o hipertrofia ventricular $\geq 15\text{mm}$.

Donat que pot augmentar la conducció del node auriculoventricular, el que afavoreix conduccions 1:1 en flutter/FA, es recomana la seva associació amb fàrmacs frenadors del node.

Habitualment, sol ser ben tolerat a llarg termini, de manera poc freqüent provoca eixamplament del QRS $> 25\%$, que seria un motiu per interrompre el tractament. Està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica, filtrats glomerulars $< 35\text{ml/min/1.73m}^2$ i BBEFH establert.

- **Propafenona:** també és un antiarítmic de la classe IC, molt similar a flecaïnida però menys utilitzat al nostre medi. De fet, té les mateixes indicacions i contraindicacions.
- **Amiodarona:** és un antiarítmic de classe III. És el més efectiu i està indicat en qualsevol tipus de cardiopatia estructural. La principal desavantatge són els possibles efectes secundaris que provoca a llarg termini.

Dels efectes adversos extracardíacs, el més conegut i que ve donat per la seva composició amb una molècula de iode, és l'hipertiroïdisme, que pot arribar a ser una urgència mèdica. Motiu pel qual requereix controls periòdics de funció tiroïdal durant tota la durada del tractament. Menys freqüents però també amb una importància clínica rellevant són la fibrosi pulmonar i la hepatotoxicitat.

A la vessant electrocardiogràfica, l'efecte advers més important i freqüent és l'allargament del interval QT. A l'inici del tractament es recomana realitzar una avaluació dels fàrmacs concomitants amb potencial per allargar el QT. Tot i que, les arrítmies malignes són poc freqüents ($< 0.5\%$), es recomana realitzar un ECG basal en el primer mes, i posteriorment de manera periòdica cada 6-12 mesos. S'ha de retirar el tractament si s'objectiva un QT $> 500\text{ms}$.

- **Dronedaron:** és també un antiarítmic de la classe III. És una molècula similar a amiodarona, però sense la molècula de iode a la seva composició, eliminant l'efecte d'aquesta sobre la tiroides.

Està indicada en pacients amb cardiopatia isquèmica, valvulopaties i IC amb FEVE preservada i amb classe funcional New York Heart Association (NYHA) \leq II. Les seves contraindicacions són en pacients amb IC amb NYHA $>$ II o aquells amb FEVE $<$ 35%.

L'efecte més important és l'hepatotoxicitat, essent molt poc freqüent. Abans de l'inici del tractament es necessari avaluar la funció hepàtica i posteriorment fer revisions periòdiques cada 6-12 mesos. També pot allargar el QT i on té les mateixes recomanacions que amiodarona.

- **Sotalol:** és un betabloquejant, però a dosis $>$ 160mg/dia té efectes de classe III. El seu ús és molt poc freqüent al nostre medi, i pràcticament està restringit a pacients amb cardiopatia isquèmica sense altres opcions antiarítmiques. No té els efectes extracardíacs d'amiodarona ni dronedarona, però també té el potencial d'allargar el QT.
- **Vernakalant:** és un antiarítmic de recent aparició, d'administració en perfusió intravenosa i amb un ús encara poc estès. Presenta una acció específica sobre el teixit auricular, bloquejant canals de K^+ sensibles a acetilcolina (*IKur* i *IKAch*). La seva única indicació és la cardioversió en pacients amb FA post-quirúrgica o de recent aparició. Es troba contraindicat en pacients amb estenosi aòrtica severa, hipotensió arterial sistòlica $<$ 100mmHg i IC amb NYHA III-IV. Donat la seva absència d'efecte sobre el teixit ventricular, no causa allargament de l'interval QT.

- **Ablació per catèter:** en centres amb experiència és segura i més eficaç que els fàrmacs antiarítmics. Donat les alternatives terapèutiques i al ser un tractament invasiu, és important explicar extensament al pacient l'eficàcia i les possibles complicacions associades al procediment.

L'objectiu principal del procediment és aïllar les venes pulmonars, que són, en la majoria dels casos, l'origen de l'ectòpia iniciadora de la FA. Abans de realitzar aquest procediment és important avaluar els factors associats a la recurrència de FA post-ablació.

FACTORS ASSOCIATS A RECURRENCIA DE FA POST-ABLACIÓ
Edat
Mida de l'aurícula esquerra
Duració de la FA
Presència d'insuficiència renal
Substrat per FA objectivable a ressonància magnètica (escara a aurícula esquerra...)

TAULA 5: Llistat de factors relacionats amb recurrències de FA post-ablació de venes pulmonars.

El principal benefici de l'ablació és la reducció dels símptomes relacionats amb l'arrítmia, el que esdevé en una milloria de la qualitat de vida. En aquest sentit, l'assaig clínic CABANA (29) va comparar el tractament antiarítmic amb l'ablació, confirmant aquesta milloria simptomatològica. Posteriorment, es va realitzar el subanàlisi sobre pacients amb IC per disfunció sistòlica, on es van trobar diferències significatives a l'objectiu primari, compost per mort, AVC, hemorràgia i mort sobtada, mantenint-se l'efecte positiu sobre la qualitat de vida.

Les complicacions relacionades amb el procediment són les següents

TIPUS DE COMPLICACIÓ	FREQÜÈNCIA (%)
Mortalitat periprocediment	< 0.1
Perforació esofàgica	< 0.5
Embolisme sistèmic	< 1
Taponament cardíac	1
Estenosi de les venes pulmonars	< 1
Afectació del nervi frènic	< 1

Complicacions vasculars	2-4
-------------------------	-----

Taula 6: Complicacions més freqüents en relació a l'ablació de les venes pulmonars.

Estratègia de control de la freqüència

Aquesta estratègia es basa en deixar la FA com a ritme auricular i emprar fàrmacs que bloquegen el node auriculoventricular per aconseguir un adequat control promig de la freqüència cardíaca ventricular. Les guies europees recomanen un control de la FC no estricte amb una FC basal < 110 bpm. Aquesta recomanació es basa a l'estudi RACE II (30), que va mostrar que un control no estricte de la FC basal (<110 bpm) era no inferior a un control estricte (< 80 bpm). Recomanant el control estricte, únicament a pacients que romanen simptomàtics amb el control de FC no estricte o presenten deterior de la FEVE.

Per aconseguir un correcte control de la freqüència cardíaca, el fàrmacs utilitzats són els següents:

- **Betabloquejants:** usualment són els fàrmacs de primera línia. Dintre d'aquest grup els més utilitzats són el B1 selectius (bisoprolol, metoprolol, nebivolol, atenolol...), que no presenten els efectes broncoconstrictors dels no selectius. Estan contraindicats en IC aguda, asma o claudicació intermitent grau IV.
- **Antagonistes del Calci No-Dihidropiridínics:** són fàrmacs de segona línia, excepte en pacients asmàtics. En aquest grup s'enquadren el verapamil i el dilitazem. Estan contraindicats en pacients amb FEVE < 40% o IC aguda.
- **Digoxina:** el seu estret marge terapèutic i l'absència d'efecte en situacions adrenèrgiques l'han relegat a una segona línia de tractament. Té certs efectes inotròpics positius, motiu del qual es pot donar en situacions de IC aguda i disfunció sistòlica. La monitorització, tant de nivells del fàrmac com de funció renal i ionograma, és indispensable per evitar la intoxicació digitàlica. Aquesta és poc freqüent, però pot ser potencialment perillosa. A estadis inicials provoca simptomatologia digestiva (dolor abdominal, nàusees i vòmits) arribant a provocar taquicàrdia ventricular (és molt característica la TV bidireccional) o BAV complet. Aquestes dos ultimes situacions són indicació d'utilització d'anticossos anti-digoxina.

- **Amiodarona:** Es pot emprar com a últim recurs en aquells pacients sobre els quals no s'aconsegueix un adequat control del ritme amb la combinació de fàrmacs. Els seus efectes extracardíacs limiten el seu ús, i arribat a aquesta situació s'haurien de plantejar altres tractaments.

En el cas de que la combinació de fàrmacs no aconseguís un correcte control de la freqüència cardíaca, es podria plantejar l'ablació del node auriculo-ventricular i la implantació de marcapàs.

- **Ablació del node auriculo-ventricular i implantació de marcapàs:** solament es planteja en situacions on la combinació de fàrmacs ha fracassat o no són tolerats i en aquells pacients, els quals, no són tributaris d'ablació de les venes pulmonars.

Aquesta tècnica aconsegueix una milloria dels símptomes i de la capacitat funcional. Però d'altra banda, l'estimulació ventricular continua sobre l'àpex de ventricle dret provoca disincronia ventricular i pot desencadenar miocardiopatia induïda per marcapàs. En aquest sentit, emergeix l'estimulació ventricular des de el feix de His el que permet una estimulació ventricular més fisiològica amb un QRS més estret (31).

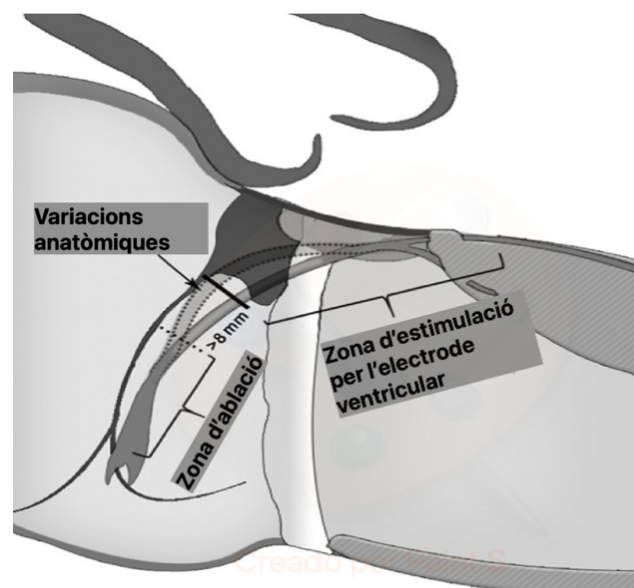


Figura 9: Esquema del node auriculoventricular, mostrant-se la zona d'ablació i la zona d'estimulació de l'elèctrode ventricular.

Per aconseguir que les teràpies sobre la FA, tinguin la màxima eficàcia és imprescindible una correcta **avaluació i tractament de la comorbiditat i dels factors de risc cardiovascular concomitants.**

Tant els factors de risc cardiovasculars com l'estil de vida, tenen una relació directe amb el desenvolupament de FA. Aquests contribueixen al remodelat auricular, que condiciona el substrat per l'arrítmia.

- **Hipertensió arterial:** és el factor de risc més associat a la FA. La HTA sostinguda condiciona canvis estructurals sobre el gruix parietal del ventricle esquerre, el que condiciona un augment de les pressions telediastòliques. Desencadenant la dilatació de l'aurícula esquerra i l'aparició de substrat, tant per desencadenar com perpetuar la FA.
- **Diabetis Mellitus:** és considerada un factor de risc independent per FA, la incidència augmenta de manera directament proporcional a la severitat de les complicacions microvasculars. La seva relació amb la cardiopatia isquèmica no és l'única via per afavorir el substrat arrítmic, també la disfunció autonòmica que provoca afavoreix els episodis de FA silent.
- **Síndrome d'apnea de la son (SAS):** estretament relacionat amb la presència de FA. L'augment de les pressions intratoràciques, la hipoxèmia/hipercàpnia nocturna, el desbalanç neurohormonal i l'afavoriment d'un estat proinflamatori augmenten el substrat, tant d'inici com de perpetuació de la FA. L'ús de ventilació mecànica no invasiva pot millorar, tant els símptomes com la càrrega arrítmica (32,33) .
- **Insuficiència cardíaca i cardiopatia isquèmica:** ambdues entitats tenen una estreta relació amb la FA. De fet, solen coexistir, essent la FA un factor de mal pronòstic en ambdós casos.

Els pacients amb la coexistència d'aquestes patologies han de rebre el tractament optimitzat seguint les guies de pràctica clínica. Aconseguir un correcte control d'aquestes patologies és imprescindible pel bon tractament de la FA.

- **Obesitat:** aquesta està relacionada amb canvis estructurals i elèctrics sobre l'aurícula esquerra, que conjuntament amb la seva relació amb els factors de risc cardiovascular provoquen un substrat important per la FA.

A l'estudi LEGACY (33) es va demostrar la relació lineal de la pèrdua ponderal amb la càrrega arrítmica i la importància del manteniment d'aquesta pèrdua. Per tant, el tractament nutricional ha de ser un pilar fonamental al maneig de la FA.

1.1.9 Pronòstic

La FA és un marcador general de mal pronòstic, tot i que encara hi ha dubtes si això es degut a la pròpia arrítmia o a les nombroses comorbiditats a les que s'associa.

Tal i com s'ha exposat anteriorment, el pronòstic dels pacients que han patit un ictus secundari a FA és pitjor, presentant major mortalitat, disfunció neurològica i més recurrències que aquells que no s'associen a la FA.

No tant sols s'ha objectivat respecte als AVC, també hi ha dades que mostren un pitjor pronòstic per aquells pacients que desenvolupen FA en el context d'IC o cardiopatia isquèmica. En un estudi del nostre medi on es van avaluar 4.284 pacients ingressats per IAM amb elevació del ST, es va objectivar la FA de debut com a predictor independent de mortalitat intrahospitalària (34).

A les unitats de cures intensives, l'aparició de FA en pacients en estat greu és relativament freqüent, essent una complicació important i que compromet el precari estat hemodinàmic d'aquest tipus de pacients. L'ús de catecolamines, les alteracions iòniques i situacions de síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS) o sèpsia són desencadenants de FA (35)

En conclusió, la FA és un marcador de mal pronòstic. No tan sols quan apareix associada a patologies intercurrents (IAM, IC...), on també augmenta la mortalitat. Sinó també quan s'associa a factors de risc cardiovascular (HTA, DM o DLP) o condicions associades a l'estil de vida, com l'obesitat o el tabaquisme.

1.2. Risc cardioembòlic a la fibril·lació auricular

Actualment, la relació entre la FA i els fenòmens cardioembòlics és clara i robusta, però no sempre ha sigut així. Fa més de 200 anys que William Wood va descriure el primer trombus objectivat a l'aurícula esquerra en un pacient amb estenosi mitral. Però no va ser fins al 1930, quan Harvey i Levine després d'avaluar una sèrie d'autòpsies, van demostrar l'associació entre la FA i els trombus auriculars. Posteriorment, va haver-hi molta controvèrsia envers el risc cardioembòlic de la FA no valvular, essent els resultats de l'estudi Framingham els que mostren la primera evidència científica del paper de la FA en el risc cardioembòlic (36).

Des de un punt de vista fisiopatològic la FA compleix els tres criteris que va establir Virchow necessaris per la formació de trombus: l'estasi sanguini, la disfunció endotelial i l'activació de la cascada de la coagulació.

La hipòtesi més recolzada apunta a l'estat d'inflamació sistèmica, que es troba present a la FA, com a mecanisme subjacent dels fenòmens fisiopatològics relacionats amb la trombogenicitat (37). A més a més, hi ha dades d'una possible relació de la inflamació sistèmica amb la inducció de FA. Un subanàlisi del Copenhagen City Heart Study sobre 771 pacients amb FA, va mostrar que valors elevats de proteïna-C reactiva es relacionaven amb una major incidència d'aquesta (38)

1.2.1 Avaluació del risc cardioembòlic a la fibril·lació auricular

L'increment del risc cardioembòlic a la FA no és homogeni, es troba condicionat pels factors de risc emboligen. Els quals són els que determinen la necessitat d'anticoagulació a llarg termini.

La recerca d'aquests factors de risc és va iniciar fa més de dues dècades amb la publicació de les dos primeres escales d'avaluació del risc emboligen, el AFI (Atrial Fibrillation Investigators) (39) i el SPAF (Stroke Prevention Atrial Fibrillation) (40). L'estudi AFI, realitzat en pacients no anticoagulats, va mostrar com a factors de risc emboligen: l'edat, la HTA, la DM i els antecedents d'ictus o AIT. D'altre banda l'estudi SPAF, realitzat en pacients antiagregats, va mostrar associació amb: HTA amb tensió sistòlica per sobre 160 mmHg, antecedents d'ictus o AIT, episodi d'IC en els 100 dies previs o disfunció sistòlica ecocardiogràfica i la combinació d'edat superior a 75 anys i sexe femení (40)

Essent una excel·lent aproximació inicial, aquestes dues escales resultaven ambigües en alguns escenaris, sobretot ancians i fràgils. També es produïen discrepàncies en la classificació de pacients, alguns catalogats com de baix risc en una escala, en l'altre eren catalogats com d'alt risc. Donat aquestes limitacions, al 2001 es va decidir crear una nova escala fusionant les variables dels dos esquemes previs, aquesta escala va ser la CHADS₂. Va ser validada en una mostra de 1.733 pacients amb FA no valvular i edats compreses entre 65 i 95 anys, que es trobaven sense anticoagulació (41).

Factors de risc	Puntuació
IC (< 6 mesos)/Disfunció ventricle esquerre	1
Hipertensió	1
Edat ≥ 75 anys	1
Diabetis Mellitus	1
Ictus o AIT	2

Taula 7: Factors de risc que componen l'escala CHADS₂.

Aquesta escala va permetre per primera vegada classificar els pacients en risc trombòtic baix (CHADS₂ = 0), moderat (CHADS₂ = 1) i alt (CHADS₂ ≥ 2).

Puntuació CHADS ₂	Taxa anual d'ictus (%)
0	1.9
1	2.8
2	4.0
3	5.9
4	8.5

5	12.5
6	18.2

Taula 8: taxa anual d'ictus associada a cadascuna de les possibles puntuacions a l'escala CHADS₂ (41)

Tot i el pas endavant a la identificació del risc cardioembòlic per l'escala CHADS₂, als anys posteriors van aparèixer estudis que qüestionaven la capacitat d'aquesta per discriminar entre pacients de risc intermedi i baix. Al 2006, *Nieuwlaat et Al* van mostrar que més del 60% dels pacients amb FA es catalogaven dintre del risc intermedi i que aquells catalogats com a baix risc tenien a la pràctica real una taxa anual de risc cardioembòlic del 3.2% (42).

Al 2009, el grup de Birmingham amb ànim de refinar la categorització del risc cardioembòlic, sobretot de disminuir el grup de risc intermedi, va crear una nova escala anomenada CHA₂DS₂-VASc (43). Aquesta nova escala afegeix 3 nous factors de risc a l'anterior escala:

Factor de risc	Puntuació
IC (< 6 mesos)/Disfunció ventricle esquerre	1
Hipertensió	1
Edat ≥ 75 anys	2
Diabetis mellitus	1
Ictus o AIT	2
Malaltia cardiovascular (cardiopatia isquèmica, vasculopatia perifèrica, aterosclerosi aòrtica)	1
Edat 65-74 anys	1
Sexe femení	1

Taula 9: Factors de risc que componen l'escala CHA₂DS₂-VASc

En funció de la puntuació del CHA₂DS₂-VASC s'assigna una taxa anual d'ictus:

Puntuació CHA ₂ DS ₂ -Vasc	Taxa anual d'ictus (%)
0	0.0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

Taula 10: Taxa anual d'ictus segons la puntuació a l'escala CHA₂DS₂-VASC (44)

L'escala CHA₂DS₂-VASC classifica als pacients en baix risc (puntuació 0), moderat risc (puntuació 1) i alt risc (puntuació ≥ 2). El punt fort d'aquesta escala resideix a la millor capacitat de discriminar entre pacients d'alt i baix risc, disminuint de manera important el grup de pacients catalogats com de risc intermedi. Un estudi sobre 4.670 pacients va mostrar el poder de reclassificació de l'esquema CHA₂DS₂-VASC sobre pacients catalogats amb CHADS₂ = 1 (risc intermedi i per tant, zona grisa a la recomanació d'anticoagulació). El 26% dels pacients es van reclassificar en CHA₂DS₂-VASC 1 (baix risc) amb una taxa d'ictus interanual del 0.9% i un 76% es van reclassificar cap a CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 (alt risc), amb un risc d'ictus anual del 2.1%, beneficiant-se aquests últims del tractament anticoagulant crònic (45). A més del seu poder sobre la predicció d'esdeveniments cardioembòlics, també hi ha evidència de la seva relació amb la predicció de mortalitat (46).

Des de la creació de l'escala CHA₂DS₂-VASc al 2009, han sigut diversos els grups que han formulat noves escales d'avaluació del risc cardioembòlic. Entre les més destacades es troba l'esquema ATRIA, que dona èmfasi a dos aspectes: els antecedents d'ictus isquèmic i l'edat, que són els ítems amb més pes a la puntuació. La resta d'ítems, que s'inclouen a la següent taula, tenen assignada una puntuació de 1 punt (45).

Factors de risc	Sense antecedents d'ictus isquèmics	Amb antecedents d'ictus isquèmic
Edat (anys)		
≥ 85	6	9
75-84	5	7
65-74	3	7
< 65	0	8
Sexe femení	1	1
Diabetis Mellitus	1	1
Insuficiència cardíaca	1	1
Hipertensió	1	1
Proteïnúria	1	1
Insuficiència renal crònica	1	1

Taula 11: Factors de risc i puntuació de l'escala ATRIA

L'escala ATRIA cataloga als pacients en risc baix (puntuació de 0 a 5 punts) amb una taxa interanual d'ictus de < 1%, en risc intermedi (puntuació de 6) amb una taxa interanual d'ictus d'entre 1-2% i en alt risc (puntuació 7-15) amb una taxa interanual d'ictus de > 2%.

Una altre de les escales destacades és la R2-CHADS₂, validada amb la cohort de pacients de l'estudi ROCKET-AF (45). Aquesta afegeix a l'escala CHADS₂ l'avaluació de la funció renal, atribuint-li el mateix pes que els antecedents d'ictus isquèmic. Tot i que, entre el 10-15% de pacients amb FA presenten algun grau d'insuficiència renal i s'ha associat un filtrat glomerular per sota de 60 ml/min a l'augment del risc cardiovascular, la presència de la funció renal com a variable als esquemes d'avaluació del risc cardioembòlic ha mostrat resultats controvertits. Un estudi realitzat al nostre medi va mostrar que l'escala CHA₂DS₂-VASc es superior, a les escales ATRIA i R2- CHADS₂, tant a al classificació de pacients de baix risc com al poder predictiu d'esdeveniments cardioembòlics, tant en pacients anticoagulats com no (47). Per tant, les escales ATRIA i R2- CHADS₂ no estan recomanades per l'avaluació del risc cardioembòlic als pacients amb FA no valvular.

1.2.2 Recomanacions de les principals guies de la pràctica clínica sobre les escales de risc cardioembòlic

A continuació s'exposen les recomanacions de les guies de ESC 2020 (48), NICE 2021 (49) i AHA/ACC 2019 (50) :

ESC 2020 Recomanacions	Classe	Nivell d'evidència
Per a l'avaluació del risc d'ictus, es recomana un maneig basat en els factors de risc emboligen, emprant inicialment l'escala clínica CHA ₂ DS ₂ -VASc per identificar pacients de "baix risc d'ictus" (CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0 a homes, o 1 en dones), als quals no es deuria oferir tractament antitrombòtic	I	A
L'anticoagulació oral crònica per la prevenció d'ictus, es recomana en pacients amb FA i una puntuació CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 en homes o ≥ 3 en dones	I	A
L'anticoagulació oral crònica per la prevenció d'ictus, deu ser recomanada en pacients amb FA i una puntuació CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 en homes i 2 en dones	Ila	B

Taula 12: Recomanacions per la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics a la FA segons la guia de la ESC 2020.

NICE 2021

1.2.1 Es recomana utilitzar l'escala CHA₂DS₂-VASc a l'avaluació del risc d'ictus als pacients amb les següents característiques:

- FA paroxística, permanent o persistent, tant simptomàtics com asimptomàtics
- Flutter auricular
- Posteriorment a una cardioversió o ablació efectiva, ja que el risc de recurrència augmenta conjuntament amb els factors de risc intercurrents

1.6.3 Es recomana l'anticoagulació amb anticoagulants d'acció directe als pacients amb FA i una puntuació a l'escala CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , tenint en compte el risc hemorràgic.

1.6.4 Es recomana considerar l'anticoagulació amb anticoagulants d'acció directe a homes amb FA i una puntuació a l'escala CHA₂DS₂-VASc de 1, tenint en compte el risc hemorràgic.

1.6.7 No es recomana el tractament anticoagulant com a prevenció d'ictus a pacients amb edat inferior als 65 anys amb FA i presentant com a únic factor de risc ser dona (el que significa, molt baix risc d'ictus amb puntuacions de CHA₂DS₂-VASc = 0 per homes i 1 per dones).

Taula 13: Recomanacions per la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics a la FA segons la guia de la NICE 2021.

AHA/ACC 2019 Recomanacions	Classe	Nivell d'evidència
En pacients amb FA (excepte aquells amb estenosi mitral moderada-severa o portadors de pròtesi valvular mecànica), l'escala CHA ₂ DS ₂ -VASc es recomana per l'avaluació del risc d'ictus	I	B
En pacients amb FA i una puntuació a l'escala CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 en homes o ≥ 3 en dones, es recomana l'anticoagulació oral	I	A
La decisió sobre la necessitat de tractament anticoagulant s'ha de basar a l'avaluació del risc cardioembòlic, independentment del tipus de FA: paroxística, persistent o permanent	I	B

En pacients amb FA, la decisió d'iniciar tractament anticoagulant ha de ser individualitzada i presa després de compartir amb el pacient els riscos absoluts i relatius d'íctus i hemorràgia, i tenint en compte les preferències del pacient	I	C
En pacients amb flutter auricular, l'avaluació del risc cardioembòlic és la mateixa que per la FA.	I	C
En pacients amb FA (excepte aquells amb estenosi mitral moderada-severa o portadors de pròtesi valvular mecànica) i una puntuació a l'escala CHA ₂ DS ₂ -VASc de 0 en homes o 1 en dones, es raonable no iniciar tractament anticoagulant	Ila	B
En pacients amb FA amb una puntuació a l'escala CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 en homes o ≥ 3 en dones i que presenten insuficiència renal crònica terminal (filtrat glomerular < 15 ml/min o en diàlisi), es raonable prescriure warfarina (INR 2.0 a 3.0) o apixaban per l'anticoagulació oral.	Ilb	B
En pacients amb FA (excepte aquells amb estenosi mitral moderada-severa o portadors de pròtesi valvular mecànica) i insuficiència renal crònica moderada-severa: creatinina ≥ 1.5 mg/dl -dabigatran-, filtrat glomerular ≤ 50 ml/min -rivaroxaban-, o filtrat glomerular 15-50 ml/min -edoxaban- amb una puntuació elevada a l'escala CHA ₂ DS ₂ -VASc, el tractament amb dosis reduïdes d'anticoagulants d'acció directa pot ser considerada	Ilb	B
En pacients amb FA (excepte aquells amb estenosi mitral moderada-severa o portadors de pròtesi valvular mecànica) i puntuació a l'escala CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 en homes o 2 en dones, es pot considerar prescriure anticoagulació oral per reduir el risc cardioembòlic	Ilb	C

Taula 14: Recomanacions per la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics a la FA segons la guia de la AHA/ACC 2019.

Les recomanacions a les diferents guies de la pràctica clínica són similars, inclinant-se totes elles per l'escala CHA₂DS₂-VASc. Totes tres coincideixen a la recomanació de no iniciar tractament

anticoagulant amb puntuacions de 0 per homes i 1 per dones, essent la capacitat per identificar pacients de baix risc el punt fort d'aquesta escala.

De la mateixa manera, també hi ha consens a la recomanació d'indicar tractament anticoagulant a llarg termini en aquells pacients amb puntuacions de ≥ 2 per homes i ≥ 3 per dones. En aquest grup de pacients l'evidència científica mostra un perfil risc/benefici àmpliament favorable a l'ús de l'anticoagulació.

El grup que genera més controvèrsia és el dels pacients valorats com de risc intermedi, és a dir, puntuacions de 1 en homes i 2 en dones. De fet aquest sempre ha sigut el grup que ha creat més conflicte a la comunitat científica i el responsable del canvi de l'ús de l'escala CHADS₂ cap a la CHA₂DS₂-VASc. Un dels principals problemes és l'absència d'assaigs clínics en pacients amb un únic factor de risc, el que provoca una evidència més feble. Les dades actuals provenen d'estudis observacionals que suggereixen un benefici en l'ús del tractament anticoagulant en aquest subgrup de pacients. Similar és el cas del sexe femení, on diversos estudis observacionals suggereixen que es tracta més d'un factor modificador del risc que d'un factor de risc per si mateix. S'han objectivat taxes d'ictus similars en dones sense altres factors de risc associat que en homes sense factors de risc. Per contra, les dones que presenten un factor de risc addicional tenen un risc d'ictus més elevat que els homes amb el mateix factor de risc.

Aquesta controvèrsia es reflexa a les guies, ja que tot i que la ESC i la ACC/AHA s'inclinen a recomanar l'anticoagulació, ambdues ho fan amb diferents nivells d'evidència, essent considerada IIa a la ESC i IIb a la ACC/AHA. D'altra banda, les guies NICE no fan menció al grup de dones amb 2 punts, encabint-les directament al grup general. Sobre el grup de homes amb 1 punt, la recomanació és la mateixa que les altres guies. Únicament la realització d'assaigs clínics sobre dones amb FA sense altres factors de risc i homes amb un factor de risc pot redirigir aquestes diferències.

Tot i que l'escala CHA₂DS₂-VASc aconsegueix una bona identificació dels pacients amb baix risc, encara continua havent-hi un grup no menyspreable de pacients enquadrats al grup de risc intermedi. En els últims anys i per intentar millorar el poder discriminatori de les escales clíniques, diversos grups treballen sobre el valor d'afegir biomarcadors a l'avaluació clínica. Els marcadors sobre el que més

s'està treballant són: troponines d'alta sensibilitat i NT-proBNP, que de fet són la base d'una nova escala mixta anomenada "ABC-stroke risc score" que ha sigut validada amb els estudis pivotals del ACOD (51).

1.3 Risc hemorràgic a la fibril·lació auricular

El risc hemorràgic a la FA es troba íntimament lligat a la necessitat del tractament anticoagulant derivat de la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics. De fet molts dels factors de risc són compartits, el que condiciona que aquells pacients amb puntuacions més elevades a les escales de risc cardioembòlic tinguin també més risc hemorràgic.

Per poder catalogar la importància dels diferents tipus d'hemorràgies, la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) ha definit diferents grups:

- **Hemorràgies Majors:** es defineixen com a sagnats que compleixen algun dels punts següents:
 - Caiguda de l'hemoglobina de ≥ 2 g/dL
 - Necessitat de transfusió de ≥ 2 unitats de concentrats d'hematies
 - Succeeix en una localització crítica: per exemple; cervell, medul·la espinal, ocular, retroperitoneal, intraarticular, pericàrdica...
 - Causar la mort del pacient

- **Clínicament rellevant però no hemorràgia major:** es defineixen com a sagnats que compleixen tots dos punts següents:
 - No compleix cap dels criteris considerats d'hemorràgia major
 - Requereix qualsevol maniobra mèdica o quirúrgica per tractar-la

- **Hemorràgia menor:** aquella que no compleix cap dels criteris anteriorment descrits.

Segons l'estudi PREFER (52), realitzat en més de 7.000 pacients europeus amb tractament anticoagulant (tant amb dicumarínics com ACOD), els pacients amb FA presenten una taxa anual d'hemorràgies majors de 2.34%. De les quals el 1.39 % van ser gastrointestinals, el 0.28% van ser intracranials i el 1.28% altres tipus d'hemorràgies majors. Els estudis mostren una clara relació entre l'anticoagulació i l'hemorràgia intracranial, passant d'incidències de 0.8/100.000 habitants en població no anticoagulada a 44.4/100.000 habitants en població anticoagulada (45).

Al nostre medi també s'ha avaluat la localització d'aquestes hemorràgies amb els següents resultats:

Localització de les complicacions hemorràgiques majors	% respecte el total
Tracte digestiu	43.6%
Intracranial	30.6%
Genito-urinària	14.5%
Tracte respiratori	3.8%
Orofaringe	3.6%
Inespecífic	3.4%
Ginecològica	0.5%

Taula 15: localització de les hemorràgies majors en pacients amb FA (53)

S'estima que la mortalitat global secundària a complicacions hemorràgiques en pacients amb FA i tractament anticoagulant representa el 0.84% anual (54). Tenint la hemorràgia intracranial taxes de mortalitat més elevades que l'ictus cardioembòlic, mantenint-se inclús amb els pacients no anticoagulats.

Donat l'anteriorment exposat, abans d'iniciar qualsevol tipus de tractament anticoagulant és necessari conèixer el risc hemorràgic individual. A continuació s'exposaran diferents escales per l'avaluació del risc hemorràgic.

1.3.1 Avaluació del risc hemorràgic a la fibril·lació auricular

Per a l'avaluació del risc hemorràgic a la FA s'han desenvolupat diferents models predictius. Bàsicament es podrien classificar en les següents categories:

- Escales d'avaluació específiques pel risc hemorràgic: HEMORR₂HAGES, ATRIA, HAS-BLED i ORBIT.
- Escales de risc cardioembòlic emprades per l'avaluació de risc hemorràgic: CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc.

S'inicia la revisió amb l'avaluació de les escales específiques pel risc hemorràgic.

- **Escala HEMORR₂HAGES**

Va ser desenvolupada arrel de les dades de 3.791 pacients amb FA del registre nacional de FA d'Estats Units, els quals van presentar 162 esdeveniments hemorràgics. Inclou els factors de risc independent per l'aparició d'hemorràgies en pacients amb FA no valvular, assignant un punt a cada variable. Els pacients amb una puntuació ≥ 4 es cataloguen com d'alt risc hemorràgic, amb una taxa anual d'hemorràgia del 10.4%. El millor valor predictiu es va trobar als pacients anticoagulants amb warfarina (que representaven el 40.3% de la mostra) amb un C-estadístic 0.67 (55). El principal problema d'aquesta escala és la necessitat de realitzar un estudi genètic.

Factor de risc hemorràgic	Puntuació
Malaltia renal o hepàtica	1
Enolisme	1
Edat ≥ 75 anys	1
Plaquetopènia	1
Risc de nou episodi d'hemorràgia (hemorràgia prèvia)	2
HTA mal controlada	1
Anèmia	1
Factors genètics (presència de polimorfismes al gen del citocrom P450 ₂ C9)	1
Risc excessiu de caigudes	1
Ictus	1

Taula 16: Detall de les variables que figuren a l'escala HEMORR₂HAGES i puntuació assignada a cadascuna.

- **Escala ATRIA de risc hemorràgic**

Aquesta escala es desenvolupà arrel de la cohort de pacients de l'estudi ATRIA, on hi havia inclosos 9.186 pacients amb FA anticoagulats amb warfarina. Durant el seguiment es van objectivar 461 esdeveniments hemorràgics, el que significa una taxa anual de 1.4%. La puntuació màxima és de 10, dividint als pacients en 3 categories: baix risc (puntuació 0-3) amb una taxa anual d'hemorràgia del 0.76%, risc intermedi (puntuació 4) amb una taxa anual d'hemorràgia del 2.62% i alt risc (puntuació de 5-10) amb una taxa anual de 5.76% (56).

Factor de risc hemorràgic	Puntuació
Anèmia	3
Insuficiència Renal severa (Filtrat glomerular < 30 ml/min o en diàlisi)	3
Edat ≥ 75 anys	2
Antecedents d'hemorràgia	1
HTA	1

Taula 17: Detall de les variables que figuren a l'escala ATRIA i puntuació assignada a cadascuna.

- **Escala HAS-BLED**

Desenvolupada al 2010 arrel de les dades de la cohort Euro Heart Survey in Atrial Fibrillation, formada per 3.978 pacient. A l'any de seguiment es van objectivar 53 esdeveniments hemorràgics, representant una taxa anual d'hemorràgies del 1.5%. La seva puntuació màxima és de 9 punts, considerant-se un alt risc d'hemorràgia aquells pacients amb puntuacions ≥ 3, el que va equivaldre a taxa anual d'hemorràgia major del 3.74% (57).

Factor de risc hemorràgic	Puntuació
HTA \geq 160 mmHg	1
Funció renal o hepàtica anòmala (creatinina $>$ 2.26 mg/dl o diàlisi / elevació de bilirubina $>$ 2 o elevació de transaminases $>$ 3 vegades)	1 punt per cada variable
Antecedents d'ictus	1
Antecedents d'hemorràgia	1
Labilitat de l'INR (TTR $<$ 65%)	1
Edat \geq 65 anys	1
Medicació (antiagregants o AINE) o enol ($>$ 8 unitats-setmana)	1 punt per cada variable

Taula 18: Detall de les variables que figuren a l'escala HAS-BLED i puntuació assignada a cadascuna.

Estudis posteriors han confirmat la utilitat d'aquest esquema, tant a la predicció d'esdeveniments hemorràgics com a la predicció d'esdeveniments cardiovasculars i mortalitat (46). Un estudi de 965 pacients amb FA no valvular i anticoagulats amb acenocumarol, va objectivar la relació directament proporcional de l'escala amb els esdeveniments, tant hemorràgics com cardioembòlics. També es va objectivar com les complicacions hemorràgiques excedien a les cardioembòliques a partir de puntuacions $>$ 3 (58).

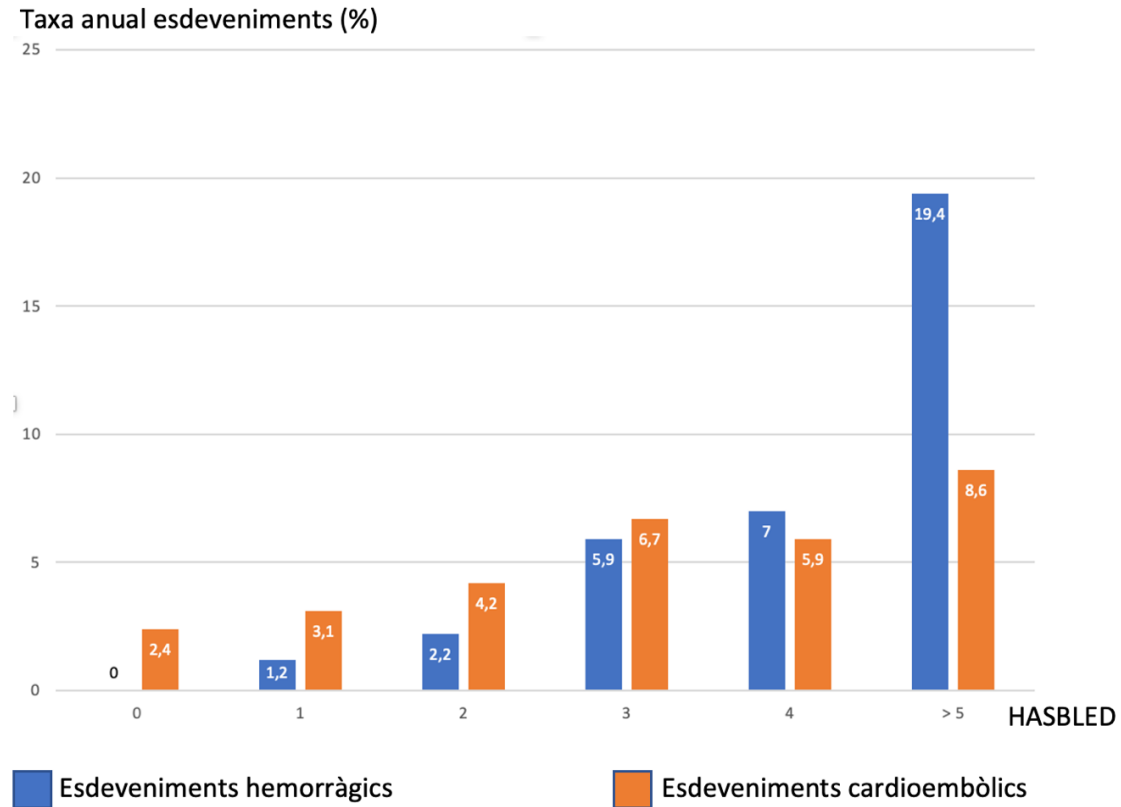


Figura 10: relació entre la taxa anual d'esdeveniments hemorràgics i cardioembòlics segons la puntuació a l'escala HAS-BLED (58)

L'escala HAS-BLED és tracta d'una eina pràctica per avaluar el risc hemorràgic dels pacients amb FA a la pràctica clínica habitual. Aquesta és fàcil de recordar, ja que és un acrònim dels factors de risc i sobretot, identifica aquells modificables (com per exemple, el control de la pressió arterial, la suspensió del tractament antiagregant...) que poden reduir el risc hemorràgic.

Diferents grups han comparat els diversos esquemes. *Apostolakis et Al* (59) van demostrar la superioritat de l'escala HAS-BLED respecte a les escales HEMORR₂HAGES i ATRIA, mostrant l'escala HAS-BLED un major valor predictiu d'hemorràgia intracranial (essent l'única escala que ha aconseguit demostrar aquesta fita). Tot i que les tres van mostrar un moderat poder predictiu per hemorràgies majors, l'esquema HAS-BLED es va mostrar millor que els altres dos. Per tot plegat, la gran majoria de les guies clíniques recomanen aquesta escala per l'avaluació del risc hemorràgic (45).

Cal també mencionar algunes de les febleses de l'escala, com és que a l'estudi pivotal només es van registrar 53 hemorràgies majors, essent aquest número d'esdeveniments insuficient per validar una escala amb 9 variables. Això va provocar que algunes variables, com per exemple la labilitat del INR o la malaltia hepàtica, s'inclouessin perquè en publicacions prèvies s'havia mostrat una associació significativa amb les hemorràgies majors. També és important remarcar que la màxima puntuació recollida en aquesta cohort va ser de 6 punts, desconeixen realment les taxes de puntuacions més elevades. Per tot plegat, diversos grups han intentat millorar la precisió pronòstica de l'escala HAS-BLED amb la modificació de variables (per exemple, augmentant l'edat als 75 anys o definint la malaltia renal per filtrat glomerular < 60 ml/min) o afegint noves variables (com la DM). Tot i així, en el moment actual cap d'aquests intents ha fructificat i les guies de la pràctica clínica continuen recomanant l'esquema original.

- **Escala ORBIT**

Aquesta escala va ser publicada al 2015 i desenvolupada arrel de la cohort de pacients del registre prospectiu ORBIT-AF, al qual es van incloure 7.411 pacients amb tractament anticoagulant. Amb un seguiment mig de 2 anys i una taxa anual d'hemorràgies majors del 4%, es van identificar 5 factors de risc independent (60). Essent validada amb la població de l'estudi ROCKET, mostrant a aquesta cohort millor predicció que l'escala HAS-BLED. Posteriorment, *Wang et Al* (61,62) va publicar un metanàlisi de 7 estudis comparant els dos esquemes, mostrant que l'escala ORBIT no era superior a HAS-BLED per predir hemorràgies majors. També van objectivar que l'escala ORBIT tendeix a catalogar a més pacients com de baix risc, podent això ser contraproductiu alhora del seguiment clínic del pacient.

Factor de risc hemorràgic	Puntuació
Edat > 74 anys	1
Anèmia	2
Antecedents hemorràgics	2
Insuficiència renal (filtrat glomerular < 60ml/min/1.72 m ²)	1
Tractament antiagregant	1

Taula 19: Detall de les variables que figuren a l'escala ORBIT i puntuació assignada a cadascuna

L'escala ORBIT té una puntuació màxima de 7 punts. Catalogant-se a la població en: baix risc (puntuació 0-2) amb una taxa d'hemorràgies esperada de 2.4% pacients-any, en moderat risc (puntuació 3) amb una taxa d'hemorràgies esperada de 4.7% pacients-any i alt risc (puntuació de 4-7) amb una taxa d'hemorràgies de 8.1% pacients anys.

A continuació exposarem l'experiència existent sobre l'ús de les escales de risc cardioembòlic emprades per avaluar el risc hemorràgic.

Donat la relació existent entre el risc tromboembòlic i hemorràgic és va plantejar l'ús de les escales CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASC a l'avaluació del risc hemorràgic, amb l'objectiu de facilitar l'avaluació dels pacients. Desafortunadament els estudis comparatius entre el HAS-BLED i aquestes escales han mostrat la superioritat de l'escala HAS-BLED a la predicció d'esdeveniments hemorràgics. En un estudi de 4.576 pacients amb FA i anticoagulats amb fàrmacs dicumarínics, l'escala HAS-BLED (àrea sota la corba 0.60) va mostrar millor capacitat discriminatòria que CHADS₂ (àrea sota la corba 0.51) i CHA₂DS₂-VASC (àrea sota la corba de 0.53) (59). Tot i que les escales de risc cardioembòlic tenen correlació amb el risc hemorràgic, la seva capacitat predictiva és insuficient per poder ser recomanades a l'avaluació del risc hemorràgic.

1.3.2 Recomanacions de les principals guies de la pràctica clínica sobre les escales de risc hemorràgic

ESC 2020 Recomanacions (48)	Classe	Nivell d'evidència
En relació a l'avaluació del risc hemorràgic, es recomana la utilització d'escales desenvolupades per l'avaluació del risc hemorràgic amb l'objectiu d'identificar, tant els factors de risc modificables com els no modificables dels pacients amb FA, i per identificar aquells pacients amb alt risc hemorràgic, als quals s'hauria de realitzar un seguiment més estret	I	B

Per a la realització d'una avaluació formal del risc hemorràgic, l'escala de risc hemorràgic HAS-BLED hauria de ser realitzada per identificar els factors de risc hemorràgic modificable i identificar als pacients amb alt risc hemorràgic (puntuació HAS-BLED \geq 3) amb l'objectiu de realitzar un seguiment més estret	Ila	B
--	------------	----------

Taula 20: Recomanacions per l'avaluació del risc hemorràgic a la FA segons la guia de la ESC 2020.

NICE 2021 (49)

<p>1.2.2 Es recomana avaluar el risc hemorràgic en el moment en el que es considera iniciar el tractament anticoagulant i posteriorment, revalorar periòdicament aquest risc en pacients que es troben en tractament anticoagulant. Es recomana, específicament, l'ús de l'escala ORBIT.</p> <p>1.2.3 Es recomana monitoritzar els factors de risc modificables i realitzar accions per disminuir el risc d'aquests, s'inclouen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ HTA no controlada ○ Control subòptim de l'INR en pacients sota tractament amb dicumarínics ○ Avaluació periòdica de la necessitat de tractament que augmenta el risc d'hemorràgia (antiagregants, AINE ...) ○ Consell sobre hàbit enèdic ○ Tractament de les causes reversibles d'anèmia

Taula 21: Recomanacions per l'avaluació del risc hemorràgic a la FA segons la guia de la NICE 2021.

AHA/ACC 2019 (50)

<p>Les guies americanes no fan cap recomanació directe sobre l'ús d'escala d'avaluació del risc hemorràgic, ni a la publicació del 2014 com tampoc a l'actualització del 2019. Dintre del punt 4.1.1.1 que tracta sobre els esquemes d'estratificació del risc, les guies anomenen de manera resumida algunes escales d'avaluació hemorràgica (HAS-BLED, RIETE, HEMORR2HAGES i ATRIA). Tot i que es reconeix que aquestes poden ser útils a la pràctica habitual, es considera que no hi ha la suficient evidència per poder ser recomanades. Un dels punts en que es basen per justificar</p>
--

aquesta absència de recomanació és la modesta capacitat predictiva als estudis publicats, que mostra àrees sota la corba < 0.70 .

Taula 22: Recomanacions per l'avaluació del risc hemorràgic a la FA segons la guia de la AHA/ACC 2019.

En aquest apartat existeixen discrepàncies evidents entre les diferents guies clíniques. Aquestes provenen de la baixa evidència científica que presenten les escales de predicció d'esdeveniments hemorràgics, mostrant als estudis realitzats un poder discriminatori com a molt moderat.

Tot i aquest moderat poder predictiu, és important recordar que l'objectiu de les escales d'avaluació hemorràgica no és discriminar quins pacients s'han de tractar amb anticoagulants i quins no, sinó identificar els factors de risc hemorràgic i realitzar un control més exhaustiu a aquells pacients catalogats com d'alt risc. Per tant, l'absència de recomanació específica no sembla l'opció més adient.

Existeixen també diferències entre la selecció de l'escala a realitzar. Per una banda, les guies europees recomanen la realització de HAS-BLED i les NICE la realització de ORBIT. Essent controvertit aquest punt, probablement a les guies britàniques s'han inclinat per l'escala ORBIT donat que els estudis de validació estan realitzats amb una població predominantment anticoagulada amb ACOD i és esperable que en els pròxims anys aquests desplacin de manera important als fàrmacs dicumarínics. D'altra banda, els últims estudis publicats comparant diferents esquemes es decanten per la superioritat discriminatòria de l'escala HAS-BLED, essent aquesta la que permet una millor categorització de pacients entre risc baix-moderat i alt risc (61).

En conclusió, l'avaluació hemorràgica als pacients anticoagulats per FA és important. Essent la identificació de factors de risc cabdal a l'hora d'intentar disminuir esdeveniments hemorràgics. D'entre les escales de risc existents actualment, l'escala HAS-BLED sembla la més adequada per realitzar aquesta avaluació hemorràgica, però probablement nous estudis amb pacients amb ACOD i noves taules amb millor poder de predicció apareixeran en el futur.

1.4 Avaluació de l'estat funcional i de la comorbiditat en els pacients amb fibril·lació auricular

La relació de la FA amb l'envelliment i les malalties cardiovasculars converteix aquesta en un marcador important de comorbiditat. Tenint en compte l'envelliment progressiu de la població occidental, que fa preveure un increment de la prevalença de la FA les pròximes dècades (3), realitzar una correcta avaluació funcional i de la comorbiditat es preveu cabdal.

Aquesta avaluació permet una milloria del maneig global del pacient, podent adequar el tractament a les necessitats individuals amb l'objectiu de reduir al màxim els efectes secundaris i la futilitat. D'altra banda, també és important remarcar que l'estat funcional i la comorbiditat no condicionen la decisió d'iniciar tractament anticoagulant, ja que com s'ha començat anteriorment, el benefici es manté amb l'augment de la comorbiditat i és independent de l'estat funcional.

En aquest apartat exposarem dos dels esquemes més emprats a la pràctica clínica, per un cantó l'escala Barthel per l'avaluació funcional i per l'altre l'escala Charlson ajustada a l'edat per l'avaluació de la comorbiditat.

○ Escala Barthel

L'escala Barthel és una de les eines més utilitzades per a la valoració de la capacitat funcional. Es va formular al 1955 de manera empírica arrel de les opinions de fisioterapeutes, infermeres i metges que es dedicaven a la rehabilitació. Les activitats bàsiques que es van seleccionar són les següents:

Menjar

0 = incapaç

5 = necessitat d'ajuda per tallar, estendre mantega, ús de condiments...

10 = independent

Traslats entre cadira i llit

0 = incapaç, no es manté en sedestació

5 = necessitat d'ajuda important, però pot estar assentat

10 = necessita certa ajuda (petita ajuda física o verbal)

15 = independent

Neteja personal

0 = dependent

5 = independent per netejar-se la cara, mans i dents, pentinar-se i afaitar-se

Ús de vàter

0= dependent

5= necessita alguna ajuda, però pot fer-ho sòl

10= independent (entrar i sortir, netejar-se i vestir-se)

Banyar-se/Dutxar-se

0 = dependent

5 = independent per banyar-se o dutxar-se

Mobilitat

0 = immòbil

5 = independent en cadira de rodes 50 metres

10 = camina amb una petita ajuda d'una persona (verbal o física)

15 = independent almenys 50 metres, amb qualsevol tipus de crossa, excepte caminador

Pujar i baixar escales

0 = incapaç

5 = necessitat d'ajuda física o verbal, pot portar qualsevol tipus de crossa

10= independent per pujar i baixar

Vestir-se i desvestir-se

0 = dependent

5= necessita ajuda, però pot fer la meitat sense ajuda

10= independent, incloent-hi botons, cremalleres, cordons, etc.

Control de deposicions

0 = incontinent

5 = accident excepcional (un/setmana)

10= continent

Control d'orina

0= incontinent, o sondat incapaç de canviar-se la bossa

5= accident excepcional (màxim un/24 hores)

10= continent, durant almenys 7 dies

TOTAL = 0-100 punts (0-90 si utilitzen cadira de rodes)

L'escala Barthel dona informació sobre el grau d'independència funcional del pacient, que és un ítem fonamental a avaluar en el context dels pacients amb seqüeles post-AVC. Baixes puntuacions a l'escala es relacionen amb major necessitat de suport funcional a domicili, més temps de recuperació i més probabilitat de limitacions funcionals persistents (63). A la literatura s'han utilitzat diferents punts de tall, considerant-se puntuacions ≤ 40 indicadors de dependència completa i puntuacions ≥ 95 d'independència completa.

Comparada amb l'escala de Rankin modificada, que també mesura la independència funcional catalogant-la en 7 graus, l'escala Barthel es mostra menys subjectiva, més reproduïble i amb més capacitat per avaluar la progressió funcional donada a les teràpies de rehabilitació (64).

Tot i les seves limitacions, les escales funcionals aporten una informació important respecte al pronòstic funcional dels pacients amb seqüeles neurològiques. Essent l'escala Barthel la més àmpliament emprada a la pràctica clínica.

- **Índex de comorbiditat Charlson ajustat a edat**

L'índex de comorbiditat Charlson és un sistema d'avaluació de l'esperança de vida que té en compte l'edat i les comorbiditats que presenta el pacient. A continuació s'exposen les variables que componen aquesta escala:

Comorbiditat	Puntuació
Infart de miocardi	1
Insuficiència cardíaca congestiva	1
Malaltia vascular perifèrica	1
Malaltia vascular cerebral (excepte hemiplegia)	1
Demència	1
Malaltia pulmonar crònica	1
Malaltia ulcerosa	1
Malaltia hepàtica greu	1
Diabetis (sense complicacions)	1
Diabetis amb dany d'òrgan diana	2
Hemiplegia	2
Malaltia renal moderada o severa	2
Tumor sòlid no metastàtic	2
Leucèmia	2
Limfoma, mieloma múltiple	2
Malaltia hepàtica moderada o severa	3
Tumor sòlid secundari metastàtic	6
SIDA	6

Edat	Puntuació
50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5

Taula 23: Detall de les variables que figuren a l'índex de Charlson ajustat a edat i puntuació assignada a cadascuna.

L'índex de Charlson ha sigut validat en múltiples escenaris, mostrant-se com a una eina útil per l'avaluació de la comorbiditat i la seva relació amb la mortalitat, tant a curt com a llarg termini (65,66). En pacients que han patit un AVC, l'índex de Charlson es correlaciona millor amb la mortalitat que l'escala d'avaluació funcional Rankin modificada (57), el que suggereix que els factors de risc i les malalties concomitants prèvies tenen més pes pronòstic que les seqüeles funcionals posteriors a l'ictus.

Els pacients amb FA presenten valors elevats a l'índex de Charlson, relacionant-se amb un increment del risc d'ictus, hemorràgies majors i mortalitat (67). Per tant, l'índex Charlson permet conèixer aquells pacients amb un risc més elevat de patir esdeveniments cardiovasculars i mortalitat, els quals es poden beneficiar d'un seguiment més estricte, com per exemple, realitzar controls de INR més freqüents en els pacients tractats amb dicumarínics.

1.5 Estat actual del tractament anticoagulant a la Fibril·lació auricular

El tractament anticoagulant és fonamental per a la prevenció cardioembòlica de la FA. Aquest disminueix la taxa d'esdeveniments cardioembòlics, amb una reducció de taxes d'ictus i mortalitat del 64% i el 26% respectivament (68). La principal contrapartida dels anticoagulants és l'augment del risc

d'hemorràgic, essent l'hemorràgia intracranial la més temuda i que més repercussió pronòstica origina.

Durant dècades els únics anticoagulants orals disponibles han sigut els dicumarítics, essent l'acenocumarol la molècula més emprada al nostre medi i warfarina a nivell mundial. Això va canviar al 2009 amb l'aparició de dabigatran, un inhibidor directe de la trombina, que va ser el que va inaugurar una nova etapa en el tractament anticoagulant.

Actualment, també tenim disponibles 3 inhibidors del Factor X, com són rivaroxaban, apixaban i edoxaban. Tots ells s'han englobat sota la denominació d'anticoagulants d'acció directa (ACOD), els quals han demostrat avantatges sobre els dicumarítics com la reducció d'incidència d'ictus hemorràgic i el seu millor perfil de seguretat (69–72).

El nivell d'implementació dels ACOD al nostre país ha sigut més lent de l'esperable. Al 2016 es calculava que únicament el 20% dels pacients amb FA es trobava amb tractament amb algun ACOD (73). Diversos motius s'han teoritzat sobre aquesta infrautilització, com les reticències dels propis professionals mèdics donat desconeixement i dubtes sobre la seguretat dels fàrmacs, la dificultat a l'hora de realitzar les prescripcions donat la necessitat de visat mèdic a la gran majoria de comunitats, i també els propis dubtes del pacient, on destaca l'apreciació de disminució de seguretat al no realitzar controls periòdics com als dicumarítics. Però per sobre de tots aquests motius, es troba el motiu econòmic, ja que van aparèixer en un moment de crisi econòmica important al nostre país que feia complex assumir l'augment de despesa sanitària (73).

Aquesta situació s'ha anat revertint progressivament, dades del 2019 situen la implementació dels ACOD en el 40%, encara per sota de la mitja europea que era del 67.9%, però amb una clara milloria respecte els últims anys (74). Actualment afavorits per la situació pandèmica de la COVID-19, probablement les dades siguin superiors. Durant la pandèmia, el grup de treball de trombosi cardiovascular de la Societat Espanyola de Cardiologia va recomanar els ACOD com a fàrmacs de primera elecció en FA no valvular i va suggerir realitzar el canvi cap aquests en els pacients tributaris, tot plegat amb la premissa de minimitzar els controls i evitar situacions de perill de contagi.

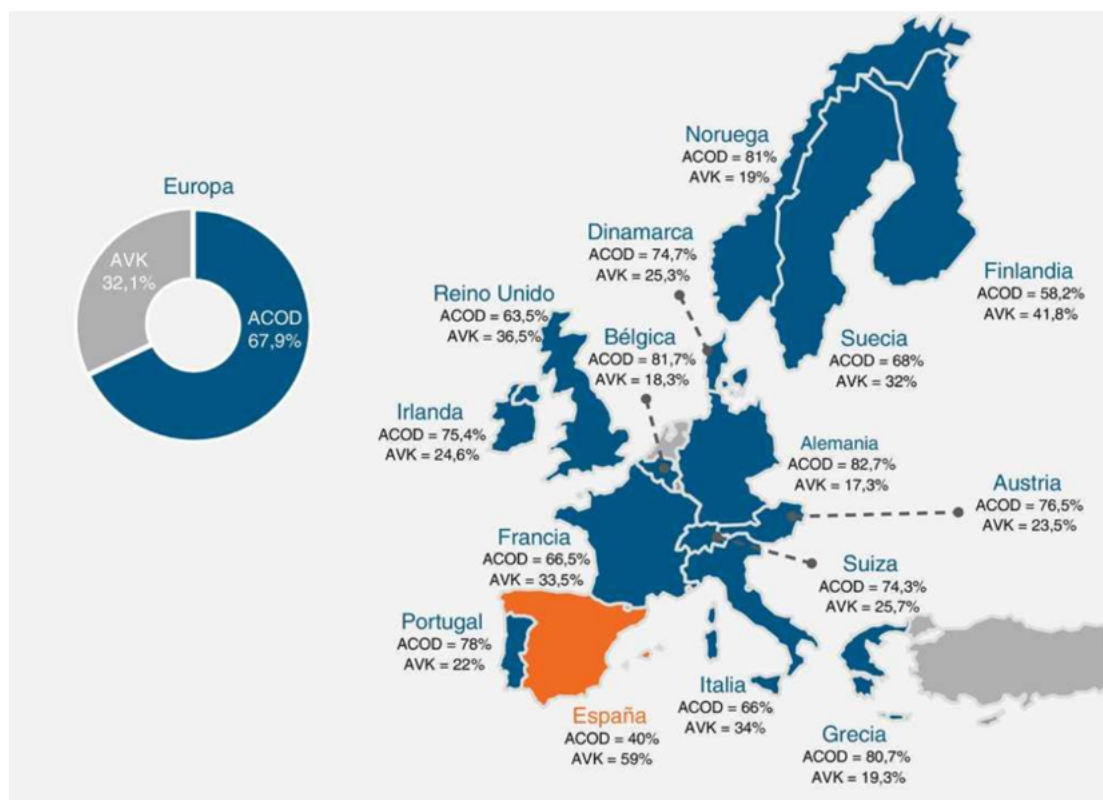


Figura 11: Dades d'implementació dels ACOD en els diferents països europeus. *Semergen 2019;* 45:413-29

1.5.1 Anticoagulants orals dicumarínic

1.5.1.1 Farmacologia general

El descobridor d'aquest grup de fàrmacs va ser el bioquímic Karl Link arrel d'investigar la causa de les hemorràgies internes al bestiar alimentat amb fenc, essent aquí on es va aïllar per primera vegada dicumarol. Derivant-se d'aquesta substància la warfarina, la qual va iniciar el seu ús com a raticida. No va ser fins al 1954 quan es va aprovar l'ús en humans com anticoagulant.

Al nostre medi tenim dues molècules comercialitzades, l'acenocumarol i la warfarina, essent aquest últim el més referenciat als assaigs clínics. La principal diferència entre els dos fàrmacs és el seu metabolisme, el que condiciona la seva vida mitja i duració de l'efecte anticoagulant. A vida mitja més llarga més estabilitat de l'anticoagulació però més durabilitat del seu efecte, que pot ser un contrapunt si apareixen complicacions hemorràgiques (68)

	Biodisponibilitat (%)	Unió a proteïnes (%)	Semivida (h)	Efecte màxim (h)	Duració efecte (dies)	Eliminació
Acenocumarol	96	97	5-9	36-48	1.5-2	Renal
Wafarina	100	97	30-40	36-72	4-5	Renal

Taula 24: Característiques farmacocinètiques dels principals dicumarínics a Espanya. *Extret de tractat de farmacologia humana. 4rta edició. J.Flórez.*

El mecanisme d'acció fonamental d'aquest grup de fàrmacs és la inhibició de l'enzim *vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)*, que catalitza una sèrie de processos hepàtics relacionats amb la síntesi dels factors de la coagulació dependents de la vitamina K (II, VII, IX i X).

La dosificació d'aquest grup farmacològic és molt variable, depenent de múltiples factors. A continuació exposem els més coneguts:

- **Polimorfismes:** Els més freqüents són dos polimorfismes del citocrom P450*2C9, que codifica l'enzim principal de la metabolització hepàtica i un polimorfisme que afecta al gen VKORC1, que és l'enzim diana d'acció del grup farmacològic.
- **Ingesta dietètica de vitamina K:** hi ha una relació entre el consum de vitamina K provinent de la dieta i el control de INR. Es recomana una ingesta estable d'aliments en vitamina K. De fet, diferents estudis mostren que dietes baixes en vitamina K poden inestabilitzar el control de INR (75). La principal font de vitamina K dietètica prové dels vegetals de fulla verda, a continuació mostrem una Taula amb el contingut de K de diferents aliments freqüents a la dieta mediterrània:

ALIMENTS	BAIX	ALT
Verdures i Hortalisses	Xampinyons, ceba, lleties, carbassa, albergínia, carbassó, pebrot vermell, rave, blat de moro, patata, espàrrecs, enciam.	Remolatxa, cabdell, Bròquil, Endívia, Cebollí, Julivert, Espinacs, Col arrissada, Coliflor

Greixos i olis	Oli (d'oliva, de soja, de blat de moro, cacauet, de safrà, de gira-sol)	
Ous i làctics	Formatge, iogurt, ous, llet	
Pasta i cereals	Arròs, espaguetis, pa, cereals, farina, civada, macarrons	Pastels de moniato, torró, massapà
Begudes	Café, suc de fruites, llet, aigua mineral	Té verd i negre
Condiments	Mel, all, sal, vinagre, mostassa, sucre	Julivert
Fruites	Pera, mango, préssec, poma, pinya, plàtan, taronja, maduixa, síndria	Kiwi, figues, alvocat, passes
Carns i peixos	Pernill, vedella, pollastre, porc, marisc, peix	

Taula 25: Taula d'aliments segons el contingut en vitamina K.

- **Medicaments:** Els pacients amb tractament anticoagulant freqüentment es troben polimedicats, essent una font d'increment d'esdeveniments adversos.

Les interaccions més freqüents es poden resumir: antibiòtics (amoxicil·lina), antifúngics (ketoconazol), antidrepressius, antiagregants, amiodarona, AINE, paracetamol i remeis d'herboristeria (gingebre) (75). Tots els pacients però sobretot els polimedicats, requereixen una avaluació de la prescripció a l'inici del tractament a la recerca de fàrmacs no estrictament necessaris i amb potencials interaccions significatives amb els dicumarínics.

En conclusió, els fàrmacs dicumarínics, donat el seu estret marge terapèutic i les múltiples interaccions, requereixen eines que permetin un control de l'estat d'anticoagulació. En aquest context, al 1983 es desenvolupà el INR que detallarem en el següent apartat.

1.5.1.2 Desenvolupament del INR

L'avaluació de la coagulació és cabdal en els pacients tractats amb dicumarínics, per entendre el desenvolupament de l'INR farem un breu recordatori d'alguns elements clau de la coagulació:

- Factor tissular: és una proteïna transmembrana. Associada a fosfolípids té un paper clau a l'inici de la via extrínseca, catalitzant el pas del factor VIIa cap a factor X i XI.
- Tromboplastina: és un reactant que conté factor tissular i fosfolípids necessari per a la realització del temps de protrombina (75).
- Protrombina: és una proteïna plasmàtica produïda al fetge i que avalua la via extrínseca de la coagulació (els factors VII, V, X, II, I, XIII). Essent el temps de protrombina, el temps de formació de coàgul al afegir al plasma del pacient una preparació de tromboplastina i calci i comparant-lo amb un plasma control (76).

Per finalitzar aquesta breu introducció s'exposa l'esquema de la coagulació.

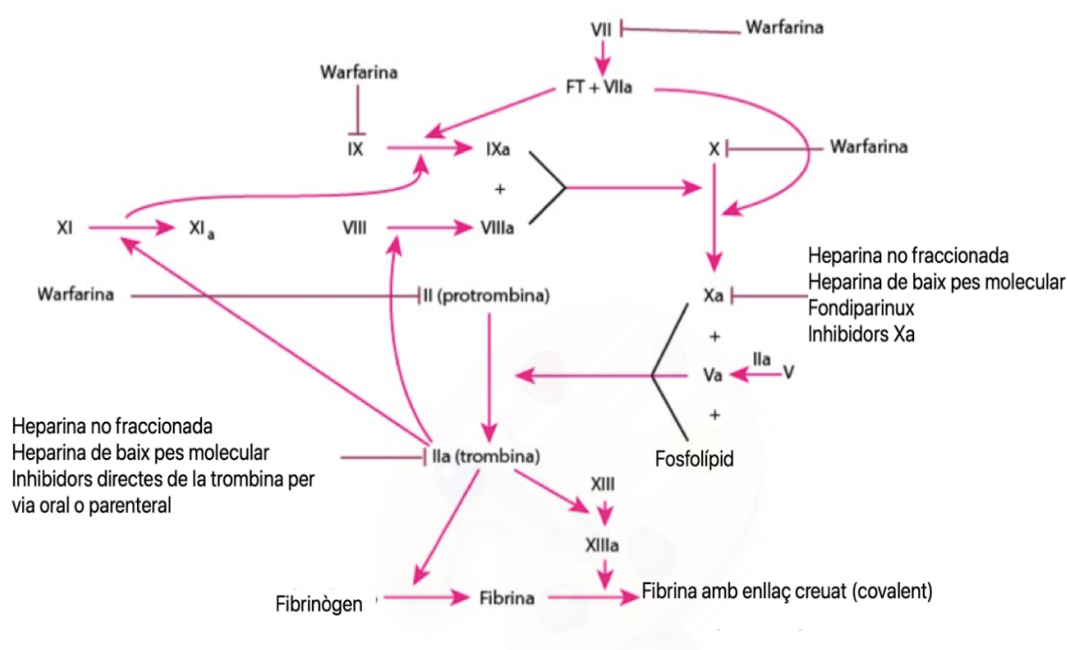


Figura 12: Esquema de la cascada de la coagulació. Extret del *Manual Merck 20^è edició*. Editorial Mèdica Panamericana.

A principis de la segona part del segle XX es va objectivar que les taxes d'hemorràgia a Estats Units eren superiors a Europa, el que estava en relació amb un ús de dosis de warfarina superior. Es va poder demostrar que els reactius de tromboplastina emprats a ambdós territoris no eren comparables (75).

Per resoldre aquest problema, l'Organització Mundial de la Salut creà al 1983 l'índex de sensibilitat internacional de la tromboplastina (ISI) per permetre la comparació directe entre diferents reactius de tromboplastina. Aquest va ser el pas previ a la creació del INR.

El ISI s'aconsegueix mesurant la sensibilitat dels reactius de tromboplastina a diferents concentracions de factors de la coagulació, per comparar-los posteriorment amb valors estandarditzats. El rang de ISI de les diferents tromboplastines varia entre 1-2. Un cop obtingut el valor ISI de la tromboplastina emprada es pot calcular el INR mitjançant la següent fórmula (77):

$$\text{INR} = (\text{TP pacient}/\text{TP control normal})^{\text{ISI}}$$

Actualment, el INR es considera d'elecció per valorar la intensitat de la l'anticoagulació en el tractament dicumarínic. Es consideren INR dintre de rang terapèutic (48):

- FA no valvular: INR 2.0-3.0
- FA valvular o portadors de pròtesi mecàniques: INR 2.5-3.5

Per avaluar la qualitat de l'anticoagulació la determinació emprada és el temps en rang terapèutic (TTR). Els dos mètodes més utilitzats pel seu càlcul són:

- **Mètode directe:** és el quocient resultant entre el número de determinacions d'INR en rang terapèutic i el número total de determinacions. Es consideren valors de TTR $\geq 60\%$ indicatius d'un correcte control de INR.
- **Mètode Rosendaal:** realitza una assumptió lineal entre determinacions consecutives de INR, assumint que aquest canvi de valor entre determinacions consecutives és progressiu sobre el temps. Aquest és el mètode més acceptat i recomanat per les guies de la pràctica clínica, considerant-se valors de TTR $\geq 65\%$ indicatius d'un correcte control de INR. L'esquema emprat al mètode Rosendaal és el següent:
 - Obtenir la diferència total entre dues determinacions (per exemple, 2.4 a 3.2, hi ha un 0.8 increment). Posterior obtenir la diferència dintre de rang terapèutic entre les determinacions (3.0-2.4 = 0.6).
 - Calcular el percentatge de INR dintre de rang (0.6/0.8= 75% temps dintre rang).

- Conèixer el nombre de dies entre les dues determinacions i aplicar el percentatge en rang. Per exemple, si hi hagués 16 dies entre les determinacions amb aquest mètode s'assumeix que 12 dies el pacient ha presentat INR entre 2-3.
- Aquesta operació és repeteix entre totes les determinacions consecutives de INR de la mostra i el TTR final és el quocient entre dies en rang i total de dies de seguiment.

A continuació s'exposa un exemple teòric entre els dos mètodes:

Data determinacions	01 de Març	01 d'Abril	01 de Maig
INR (rang 2-3)	1.9	3.2	1.8

- **TTR MÈTODE DIRECTE**

0 determinacions en rang terapèutic/3 determinacions = TTR 0%

- **TTR MÈTODE ROSENDAAL**

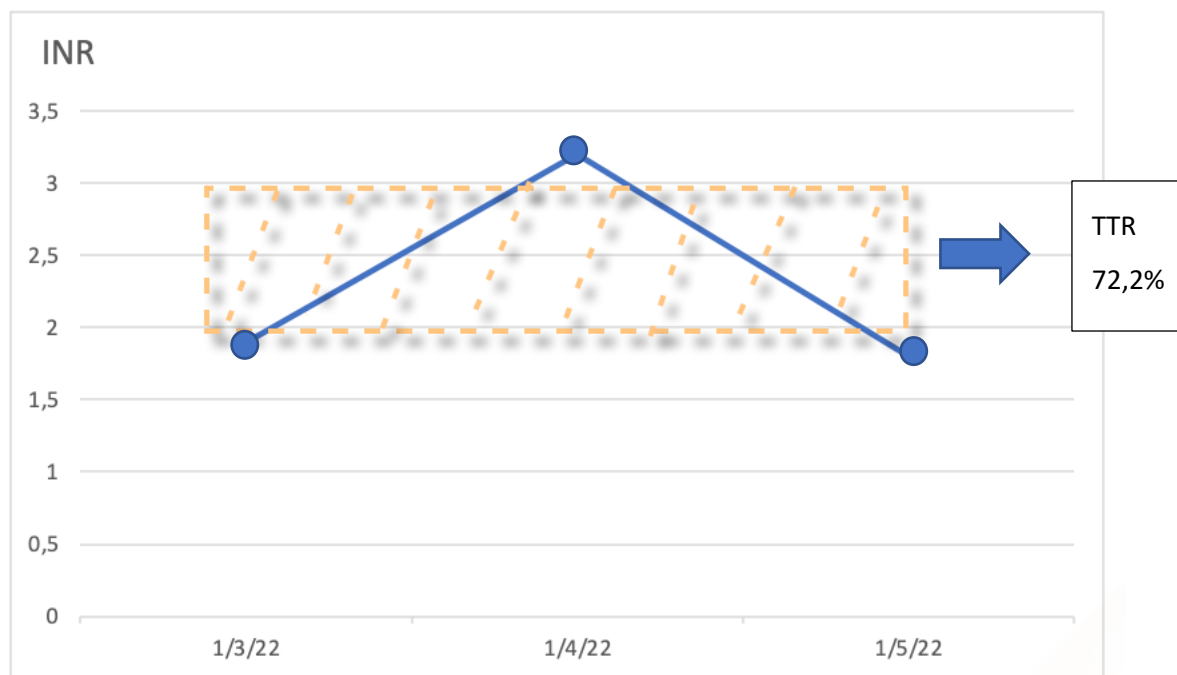


Figura 13: Representació gràfica del càlcul del TTR segons el mètode Rosendaal. La línia blava representa l'assumpció lineal del mètode entre les determinacions consecutives (punt blau) i el quadrat discontinu taronja representa els valors de INR entre 2 i 3. Tot i que les 3 determinacions realitzades estan fora de rang, el TTR segons Rosendaal d'aquest exemple és de 72.2%.

L'eficàcia d'aquest grup farmacològic està lligada directament al nivell de TTR. Amb nivells de TTR \geq 65%, l'eficàcia dels dicumarínics a la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics és similar als ACOD.

Pel contrari, en relació a la seguretat, els ACOD són superiors independentment del TTR aconseguit pels dicumarínics (78).

1.5.1.3 Evidència científica de l'anticoagulació amb dicumarínics a la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics a la FA no valvular

Els primers assaigs clínics respecte les estratègies antitrombòtiques a la FA daten de 1989 (79). Per tant, és important remarcar el context històric, ja que en aquells moments encara no es tenien identificats els factors de risc cardioembòlic associats a la FA no valvular ni tampoc es tenia ben definida quina era la millor estratègia, si l'anticoagulació amb dicumarínics o l'antiagregació amb AAS, així com el INR objectiu ni la dosificació.

El primer assaig clínic va ser el suec AFASAK (79), que va comparar l'eficàcia del tractament amb AAS 75mg i warfarina amb INR entre 2.8 i 4.8 versus placebo amb 336 pacients per braç. L'estudi mostrà dades molt interessants, essent warfarina l'única teràpia que va mostrar reducció d'esdeveniments cardioembòlics, amb una incidència d'aquest tipus d'esdeveniments del 2% a l'any, essent tant amb AAS i placebo de fins a 5.5% a l'any. Cal destacar dels 4 ictus del grup amb warfarina, solament un va succeir en INR en rang, ja entreveient-se la importància del TTR en aquest primer assaig (79). Per tant, aquest primer assaig clínic ja va donar importants aspectes clau, com és l'absència d'eficàcia de l'antiagregació a la prevenció cardioembòlica i la importància del correcte control de l'INR.

La recerca del tractament òptim i el rang terapèutic de la warfarina continuava, entre el 1991 i el 1992 es van publicar 3 assaig clínics: SPAF, CAFA i BAATAF (40,80,81). El que més impacte va generar va ser el SPAF (40) que va mostrar reduccions d'esdeveniments embòlics significativa amb ambdues teràpies, essent del 42% amb AAS 325mg i del 67% amb warfarina amb INR 2-3, sense mostrar diferències en complicacions hemorràgiques. Convertint-se en l'estudi precursor de l'antiagregació com a opció vàlida a la prevenció cardioembòlica, estratègia que es trigà més de 10 anys en invalidar. Al mateix any, CAFA que únicament va explorar warfarina amb INR 2-3, també demostrà la seva eficàcia. A l'any següent es publicà BAATAF (80), que continuà amb la línia d'efectivitat de la warfarina fins i tot a baixes dosis (INR 1.2-1.5). També com AFASAK (79) no va objectivar eficàcia significativa de l'antiagregació. En aquell moment, els controls freqüents de INR que requereix la teràpia amb

warfarina i l'absència de dades d'ús a llarg termini feia que la comunitat mèdica i els pacients veiessin amb reticència l'ús crònic de warfarina.

La recerca de l'efectivitat de l'antiagregació va continuar als següents anys, publicant-se l'estudi SPAF II al 1994 (82), que tot i continuar mostrant la superioritat de warfarina, les petites diferències obtingudes amb ambdós règims en pacients ≤ 75 anys animava a recomanar l'antiagregació en aquest grup de pacients. També aquest any, es va publicar el primer metanàlisi de 4 assaigs clínics, que mostrà reduccions del risc d'esdeveniments embòlics del 68% i taxes anuals d'AVC $< 2\%$ en pacients amb warfarina. Sobre l'antiagregació indicà que no hi havia suficient evidència sobre la seva eficàcia. Altres dades interessants, són la demostració de l'eficàcia de la warfarina al sexe femení i la demostració de baixes taxes d'AVC en pacients amb FA i edat < 60 anys, de fet aquest grup no va presentar cap esdeveniment embòlic (83).

Es va tenir que recórrer un gran tret per discernir l'absència d'eficàcia de l'antiagregació a la prevenció cardioembòlica. Al 2008 es va donar un petit pas endavant, amb la publicació d'un metaanàlisi que va mostrar l'absència d'eficàcia sobre la prevenció cardioembòlica de l'antiagregació en els pacients > 75 anys (84) i la indicació es va tancar definitivament al 2014, quan es va publicar un estudi retrospectiu extret de la base de dades sueca de FA (85), on es van comparar més de 58.000 pacients amb AAS i més de 56.000 pacients sense cap tractament antitrombòtic. Els resultats van ser contundents, mostrant-se taxes d'AVC i esdeveniments cardioembòlics superiors amb el tractament antiagregant (taula 27).

	Antiagregació	Sense tractament antitrombòtic	P (IC 95%)
AVC	7.37% (7.11-7.63)	6.61% (6.37-6.86)	< 0.001
Esdeveniments cardioembòlics	10.60% (10.29-10.92)	9.53 (9.24-9.83)	< 0.001
Hemorràgia intracranial	0.95% (0.87-1.05)	1.00% (0.91-1.10)	0.46

Hemorràgia major	3.85% (3.67-4.03)	4.06 (3.87-4.25)	0.12
-------------------------	-------------------	------------------	------

Taula 26: Incidència anual d'esdeveniments. Dades extretes de l'estudi *Sjalander et Al* (85).

En conclusió, l'evidència científica demostra que l'anticoagulació és l'únic tractament efectiu per la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics a la FA, essent així recollit a les guies clíniques. Actualment no hi ha cap tipus de recomanació que doni suport a l'ús de l'antiagregació en aquest escenari, mostrant aquesta una absència de protecció sobre esdeveniments cardioembòlics i augment de complicacions hemorràgiques.

1.5.1.4 Control de l'INR a la pràctica habitual i escala de SAMe-TT2R2

Un cop demostrada l'eficàcia de l'anticoagulació amb dicumarínics a la prevenció cardioembòlica, el control del INR, determinat pel valor del TTR, es converteix en el factor amb més impacte sobre l'eficàcia i la seguretat d'aquest grup farmacològic. Considerant-se valors de TTR $\geq 65\%$ amb el mètode Rosendaal o $\geq 60\%$ amb el mètode directe indicadors d'una correcta anticoagulació (86–88). Essent el càlcul pel mètode Rosendaal el més emprat a la literatura i el recomanat per les guies de la pràctica clínica.

Diversos estudis han demostrat la relació entre el TTR i els esdeveniments adversos. La millora del control de l'INR provoca una reducció significativa d'esdeveniments, es calcula que millores del 7% aconseguen evitar un esdeveniment hemorràgic cada 100 pacients-any i que si aquesta millora arriba al 12% també es pot estalviar un esdeveniment trombòtic cada 100 pacients-any (89,90)

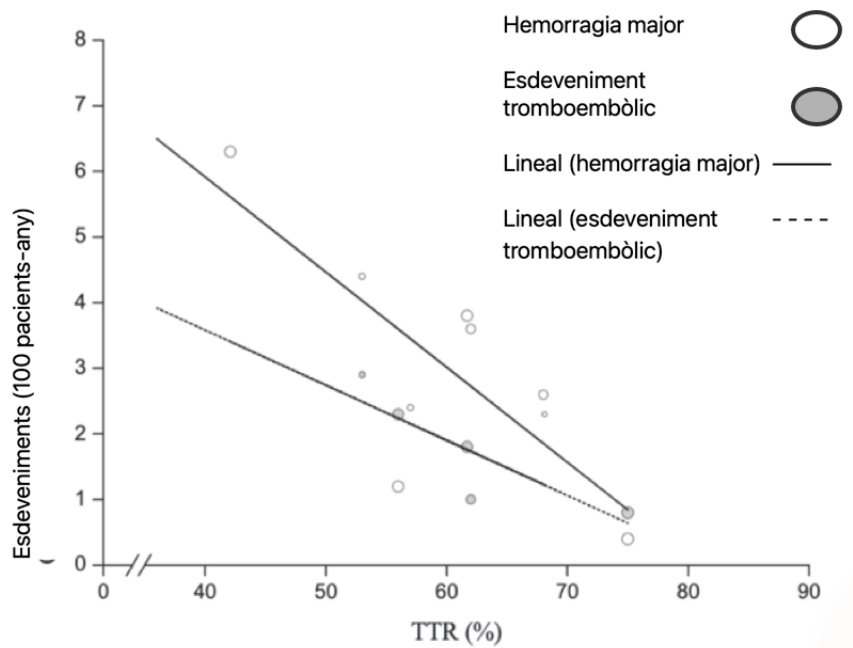


Figura 14: Es mostra la relació indirectament proporcional entre el TTR i els esdeveniments adversos. Presentant una forta correlació predictiva amb un coeficient R de 0.78 per esdeveniments hemorràgics i coeficient R de 0.88 per cardioembòlics (89).

En els últims anys han sigut diversos els estudis que han avaluat el control de l'anticoagulació al nostre entorn. Al 2015 es van publicar els estudis PAULA (86), CALIFA (91) i ANFANGAL (88) (Taula 28), tots tres avaluaven el control del INR a la pràctica habitual mostrant resultats pobres respecte la qualitat de l'anticoagulació amb percentatges de pacients amb TTR < 65% amb el mètode Rosendaal d'entre el 39.6% i el 47.3%, estant alguns dels estudis amb ampli percentatge de control de INR a atenció primària, el que reflecteix la realitat del control al nostre país. De fet, el control de TTR que s'objectiva als diferents assaigs clínics pivotals dels ACOD (69–72) no dista massa amb percentatges de TTR < 65% amb el mètode Rosendaal d'entre el 32 i el 45%. El que reflecteix la dificultat per aconseguir una bona qualitat de l'anticoagulació amb els fàrmacs dicumarínics.

Cal destacar la importància de la comorbiditat en el control del INR, diversos estudis han relacionat la HTA, DM2, IRC i les escales HAS-BLED i CHA₂DS₂-VASC amb control subòptim de INR (88,91). Diferents editorials i subanàlisis de l'estudi ROCKET van justificar el pobre control de l'anticoagulació a la seva cohort, amb únicament un 55% de pacients amb TTR ≥ 65%, amb la major comorbiditat expressada en un CHADS₂ de 3.4, significativament superior a la resta d'estudis pivotals dels ACOD.

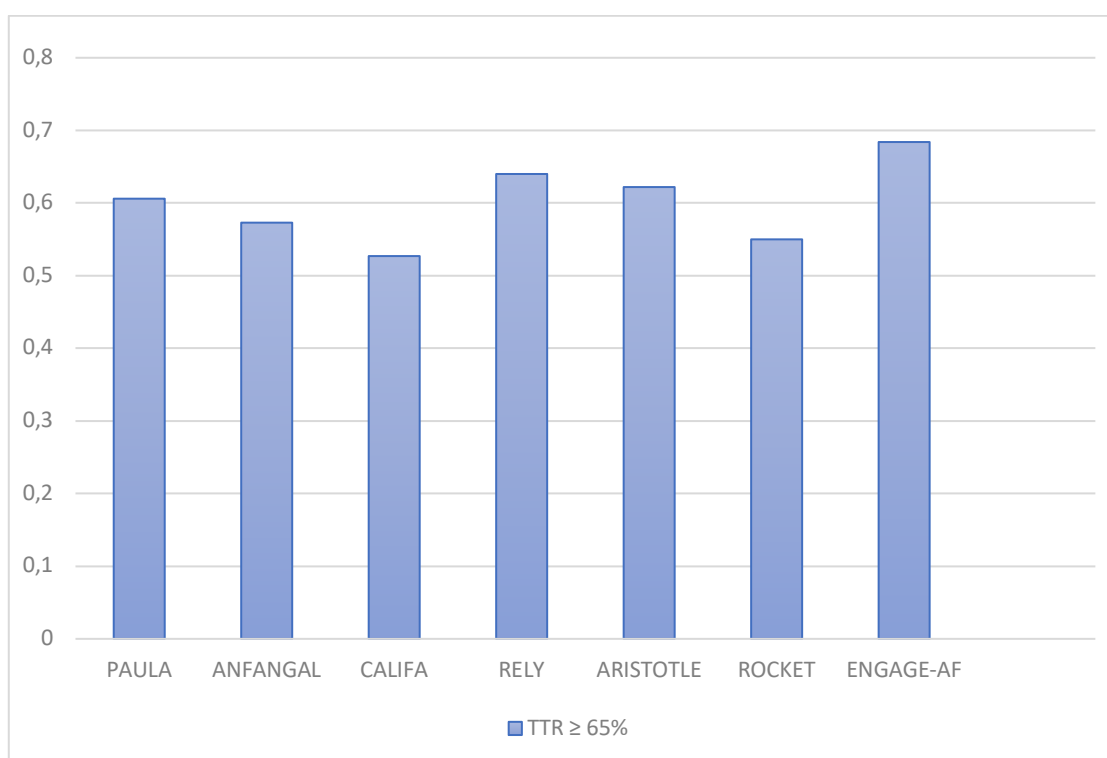


Figura 15: Percentatges de TTR \geq 65% dels diferents estudis publicats. El PAULA (86), ANFANGAL (88) i CALIFA (91) són estudis observacional a la pràctica real i el RELY (71) , ARISTOTLE (70), ROCKET (72) i ENGAGE-AF (69) són els assaigs clínics.

Tenint en compte diferents factors associats al mal control del INR i donat l'aparició dels ACOD, es va desenvolupar l'escala SAME-TT₂R₂ (Taula 29) amb capacitat d'identificar aquells pacients susceptibles de presentar un mal control del INR. Els pacients amb una puntuació \geq 2 són aquells en els que es preveu un subòptim control de INR (TTR < 70%), pel contrari aquells amb puntuacions de 0-1, es preveu un bon control de INR (TTR \geq 70%). Aquesta escala es va desenvolupar arrel de la cohort de l'estudi AFFIRM, presentant una precisió pronòstica calculada per C-estadístic del 0.7 (92,93). Tot i la bona precisió obtinguda per aquesta escala als diferents estudis de validació, alguns estudis en escenaris concrets han objectivat una manca de discriminació, sobretot en pacients amb descompensació de IC (94).

Factor associat amb el TTR	Puntuació
Sexe femení	1
Edat < 60 anys	1
Antecedents mèdics (almenys 2 dels següents): HTA, DM, cardiopatia isquèmica, vasculopatia perifèrica, IC, AVC, MPOC o malaltia renal o hepàtica	1
Tractament amb amiodarona	1
Fumador (en els últims 2 anys)	2
Raça no caucàsica	2

Taula 27: Detall de les variables que figuren a l'escala SAME-TT₂R₂ i puntuació assignada a cadascuna.

1.5.2 Anticoagulants orals d'acció directe

1.5.2.1 Farmacologia general

Els ACOD es poden dividir segons la seva diana terapèutica en dos grups: l'inhibidor directe de la trombina, Dabigatran, i els inhibidors directes del Factor Xa: Rivaroxaban, Apixaban i Edoxaban.

Entre els avantatges farmacològics més destacats d'aquest grup farmacològic es troben (95):

- Dosi fixa sense necessitat de monitorització periòdica.
- Ràpid inici d'acció.
- Baixa variabilitat interpersonal.
- Baixa taxa d'interaccions farmacològiques.
- Pràcticament nul·la interacció amb aliments.

La taula 30 exposa les característiques farmacocinètiques de cadascun dels anticoagulants orals disponibles.

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Diana terapèutica	Factor II	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Biodisponibilitat (%)	6 (profàrmac)	>50	>80	62
Unió a proteïnes (%)	35	87	>90	55
Metabolisme	Glucoronidació hepàtica	CYP3A4	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4
Vida mitja (h)	12-17	15	5-9	10-14
Excreció renal (%)	80	25	67 (33% actiu)	50
Interaccions farmacològiques	Inhibidors potents de glicoproteïna-P	Inhibidors potents de CYP3A4	Inhibidors potents de glicoproteïna-P i CYP3A4	Inhibidors potents de glicoproteïna-P i CYP3A4

Taula 28: Resum de les característiques farmacològiques dels anticoagulants d'acció directe (95)

En els últims anys s'han desenvolupat antídots específics pels ACOD. Idarucizumab, un anticòs monoclonal humà dirigit a dabigatran ha mostrat taxes de reversió properes al 100% en pocs minuts després d'administrar-lo en forma de bolus. Actualment es troba comercialitzat i amb una àmplia indicació, tant en hemorràgies potencialment mortals com en situacions que requereixen revertir l'anticoagulació ràpidament, com és la cirurgia emergent. Certes diferències existeixen amb Andexanet alfa, una forma recombinant de la proteïna humana factor Xa, dirigit als fàrmacs inhibidors del factor Xa. Tot i que també es troba comercialitzat, la seva indicació es troba restringida a hemorràgies potencialment mortals. Això es degut a la relació del seu ús amb l'aparició de fenòmens trombòtics en pacients amb factors predisposants, als que se'ls recomana l'administració de complex

protrombínic (96). Tanmateix, requereix de perfusió continua durant unes hores i amb dosi diferent segons el ACOD que cal revertir. Aquest fet, i el no estar finançat pel sistema públic de salut a Espanya, dificulten el seu ús.

1.5.2.2 Evidència científica

El tret de sortida per aquest grup farmacològic va ser al 2009 amb la publicació de l'assaig clínic RE-LY (71), mostrant que la dosi de dabigatran 150mg es relacionava amb un menor risc d'íctus o embòlia sistèmica respecte warfarina. D'altra banda la dosi de 110mg es relacionava amb un risc semblant d'esdeveniments cardioembòlics, però amb una taxa d'hemorràgies inferior. Posteriorment, al 2011 l'assaig ROCKET-AF (72) mostrà resultats de no inferioritat de rivaroxaban respecte warfarina a la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics amb un risc semblant d'hemorràgia major però disminució del risc d'hemorràgia intracranial i mortal. Encara al mateix any, es va publicar l'estudi ARISTOTLE (70) que mostrà resultats de superioritat d'apixaban respecte warfarina a la prevenció cardioembòlica amb menys taxa d'hemorràgies. Per últim, l'estudi ENGAGE (69) publicat al 2013, mostrà no inferioritat d'edoxaban a la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics amb disminució de les taxes d'hemorràgia i fins i tot disminució de la mortalitat de causa cardiovascular.

	RE-LY (Dabigatran)	ROCKET-AF (Rivaroxaban)	ARISTOTLE (Apixaban)	ENGAGE AF (Edoxaban)
Mida mostra	18.113	14.264	18.201	21.105
Edat	72 ± 9	73 [65-78]	70 [63-76]	72 [64-78]
Dones (%)	37	40	35	38
FA paroxística (%)	32	18	15	25
Dicumarínic previ (%)	50	38	43	41
AAS prèvia (%)	40	36	31	29

CHA₂DS₂ (mitjana + DS)	2.2 ± 1.2	3.48 ± 0.94	2.1 ± 1.1	2.9 ± 1.0
---	-----------	-------------	-----------	-----------

Taula 29: Característiques basals dels pacients als estudis fase III dels ACOD (69–72).

Posteriorment es van publicar diversos metaanàlisi que mostraven la consistència dels ACOD amb la reducció d'un 19% d'esdeveniments cardioembòlics i un 14% d'hemorràgies greus, sobretot destacada la marcada disminució de la hemorràgia intracranial de fins un 52%. Com a nota negativa, únicament es va objectivar un augment d'hemorràgies gastrointestinals d'un 25% (97).

L'evidència sobre l'eficàcia i seguretat dels ACOD ha sigut valorada també en estudis observacionals amb població no seleccionada. Tot i que les cohorts dels assaigs clínics i els estudis observacionals no són comparables directament, aquests últims són més propers a la pràctica clínica habitual. Els resultats obtinguts han corroborat els resultats dels assaigs clínics, ratificant la reducció d'esdeveniments cardioembòlics i hemorràgics, on sobretot destaca la consistència de la reducció d'hemorràgies intracranials. Com a única nota discordant, es troba la incidència d'hemorràgies gastrointestinals. Els assaigs clínics ROCKET, RE-LY i ENGAGE-FA (69,71,72) van mostrar un augment d'aquest tipus d'hemorràgies respecte a warfarina, no objectivant-se aquest augment de risc als estudis observacionals. Dos estudis amb rivaroxaban i edoxaban mostren taxes baixes d'aquest esdeveniment i fins i tot, en el cas d'edoxaban, taxes inferiors a warfarina.

	Xantus study (98)	GLORIA Registry (99)	Li et Al. (100)	Lee et Al. (101)
Mida mostra	6.784	2.937 consecutius	38.470	4.061
ACOD avaluat	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban vs warfarina	Edoxaban vs warfarina
Tipus d'estudi	Prospectiu	Prospectiu	Retrospectiu	Retrospectiu
CHA₂DS₂-VASc	3.4	3.2	2.1	3.22

Resultats	Reducció d'AVC, hemorràgia major i gastrointestinal respecte dades del ROCKET	Reducció d'AVC, hemorràgia major i gastrointestinal respecte dades del RELY	Reducció d'AVC, hemorràgia major i gastrointestinal respecte pacients amb warfarina	Reducció d'AVC, hemorràgia major i gastrointestinal respecte pacients amb warfarina
------------------	---	---	---	---

Taula 30: Resultats principals de diferents estudis observacionals amb ACOD.

Globalment, l'evidència científica mostra que els ACOD són almenys tant eficaços o inclús superiors a warfarina a la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics. A més, presenten una clara reducció d'esdeveniments hemorràgics majors, destacant la hemorràgia intracranial. Únicament, s'ha objectivat un increment discret però consistent d'hemorràgies gastrointestinals amb tots els ACOD, excepte amb apixaban.

1.5.3 Tancament percutani de l'orelleta esquerra

El tractament habitual per a la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics a la FA són els anticoagulants orals. Però donat que els anticoagulants s'associen a un augment del risc hemorràgic, hi ha una sèrie de pacients on el risc hemorràgic supera al benefici antitrombòtic. És en aquests pacients on el tractament percutani de l'orelleta esquerra emergeix com una alternativa, essent aquesta localització l'origen de fins el 90% dels trombus provocats per la FA no valvular (102).

Els dos únics assaigs clínics que comparen el tancament de l'orelleta amb warfarina en pacients amb FA no valvular són el PROTECT-AF (103) i PREVAIL (104) . Un metanàlisi dels dos estudis, amb seguiment a 5 anys, va mostrar que el dispositiu Watchman™ era comparable a warfarina en la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics. Tot i que es van objectivar més esdeveniments amb el dispositiu, aquests no van arribar a la significació estadística. D'altre banda, el dispositiu va mostrar-se més segur que warfarina, amb una disminució d'hemorràgies intracranials i d'AVC inhabilitant o fatal.

Al 2020 es va publicar l'assaig clínic PRAGUE-17 (105), el primer en comparar el dispositiu de tancament percutani (dos tipus: Watchman™ i Amulet™) amb ACOD (95% amb apixaban). Amb un

seguiment mig de 19 mesos, els dispositius van assolir l'objectiu de no inferioritat respecte a ACOD en l'objectiu primari (format per AVC -isquèmic o hemorràgic-, AIT, embolisme sistèmic, hemorràgia clínicament significativa, mort cardiovascular i complicacions post-procediment). Les taxes d'AVC/AIT van ser similars entre els dos grups (2.6% amb dispositius i 2.57 amb ACOD) i solament es va reportar una hemorràgia intracranial amb ACOD i cap amb els dispositius.

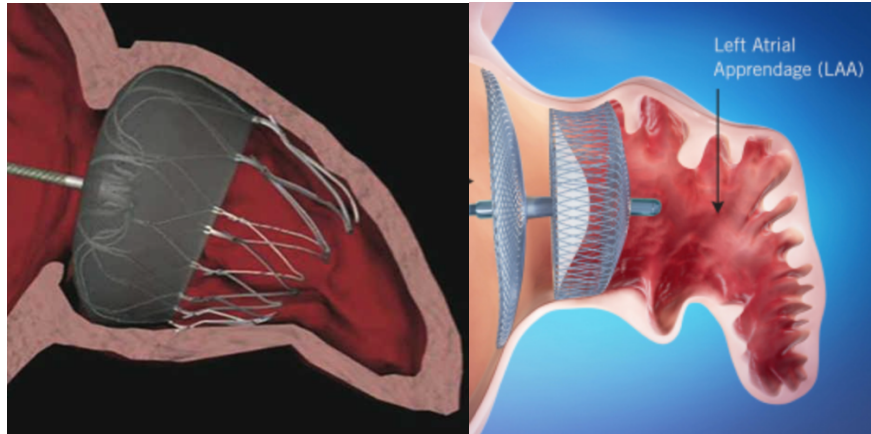


Figura 16: Dispositius percutanis de tancament d'orelleta esquerra, a l'esquerra de la imatge el Watchman™ i a la dreta el dispositiu Amplatzer Amulet™.

Es pot concloure que en els pacients amb FA no valvular i un alt risc hemorràgic o amb contraindicació per anticoagulants orals, el tancament percutani d'orelleta és un opció per a la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics.

1.6 Coneixement previ dels ictus isquèmics

1.6.1 Introducció

Es considera ictus a tot aquell dèficit neurològic secundari a una lesió neurològica aguda de causa vascular. Hi ha de causa isquèmica, que són aquells provocats per una reducció de l'aportació sanguínia, essent els més freqüents. Altre causa és l'hemorràgica, essent els dos tipus més freqüents els intracerebrals i els subaracnoïdeus, aquests últims solen ser secundaris a ruptura d'aneurismes cerebrals. Per últim, essent una causa poc freqüent, són els secundaris a oclusions de les venes cerebrals o dels sens venosos.

Al contrari dels AIT, els ictus presenten una zona d'infart a les proves d'imatge. El 40% dels pacients que eren catalogats d'AIT per l'antiga definició clínica (resolució espontània dels dèficits neurològics en menys de 24 hores), presenten evidència d'infart a la RMN de difusió, representant un grup d'alt risc de recurrència i passant a catalogar-se com a AVC (106).



Figura 17: Infart del territori corresponent a la arteria cerebral mitja dreta de 12 hores d'evolució.

1.6.2 Epidemiologia

Els ictus són una causa freqüent de morbiditat al nostre medi, essent considerats la segona causa de mortalitat global i la primera a les dones. Tenen un gran impacte sanitari i social, ja que constitueixen la primera causa de discapacitat adquirida a l'adult i la segona causa de demència (107).

Diversos factors demogràfics com són l'edat, el sexe o el lloc de residència influeixen a la incidència i prevalença. Al nostre medi, la prevalença estimada al 2016 va ser del voltat del 6% en població per sobre dels 70 anys amb diferències significatives a nivell de sexe (7.3% homes i 5.6% dones) (107). Aquestes dades contrasten amb les recavades a Estats Units al 2018, on es recull una prevalença del 3.4%, confirmant l'influència tant del lloc de residència com de l'edat (4). Pel que fa la incidència, l'estudi IBERICTUS mostrà una incidència de 187,4 casos per cada 100.000 habitants. Es preveu que la incidència s'incrementi un 35% fins al 2050, sobretot donat l'augment de l'esperança de vida de la població (108).

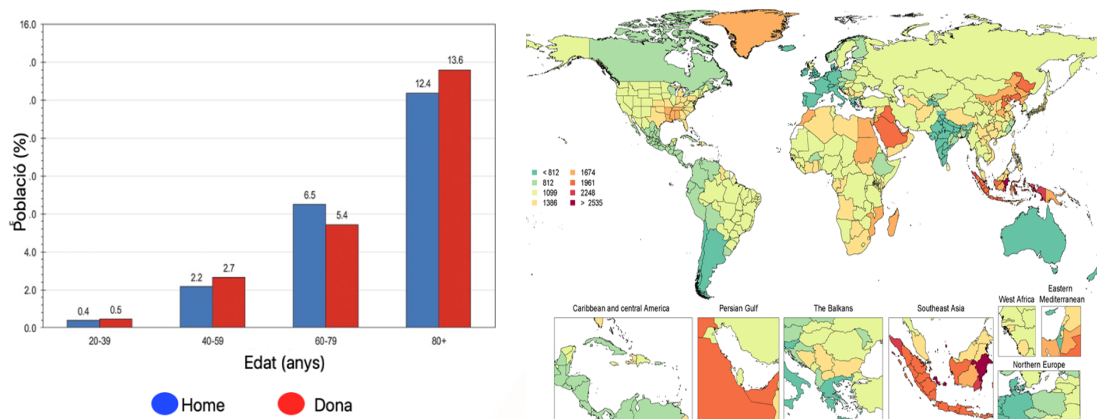


Figura 18: A) prevalença segons franges d'edat a Estats Units. **B)** Diferències a la incidència d'ictus segons la zona geogràfica al 2019. Dades de *AHA 2020 Statistics* (4).

Al 2018, segons el Ministeri de Sanitat, a l'estat espanyol van morir al voltant de 27.000 persones d'ictus (109). Es preveu que el número de defuncions s'incrementi un 39% fins al 2035 paral·lelament a l'increment de la incidència donat l'envelliment de la població.

Es calcula que 2 de cada 3 pacients que han patit un ictus tindran seqüeles més o menys incapacitants, el que implica una pèrdua important de productivitat dels malalts en edat laboral, així com necessitat de rehabilitació i cures (110). S'estima que el cost per cada pacient que ha sofert un ictus és de 27.711 euros per any (111). El cost total pel sistema sanitari espanyol es calcula al voltant de 1.900 milions de euros al any (111). De cara a intentar reduir les seqüeles post-ictus, en els últims anys s'ha fet un pas endavant a l'intervencionisme neurològic, ampliant les seves indicacions i establint xarxes interhospitalàries amb l'objectiu de millorar el pronòstic de la malaltia.

1.6.3 Fisiopatologia

Els ictus isquèmics provoquen una reducció del flux sanguini cerebral cap a les neurones. Quan es sobrepassa el llindar crític per mantenir el funcionament neuronal és quan s'inicia la clínica neurològica.

En aquest escenari, la circulació col·lateral juga un paper important, permetent mantenir un flux sanguini mínim al teixit neuronal, el que aconsegueix mantenir la viabilitat del teixit neuronal. La

circulació col·lateral cerebral és divideix en dos grans grups, la col·lateralitat primària, que és aquella donada pel polígon de Willis i la secundària donada pels vasos leptomeninges (112) . El polígon de Willis (figura 16), permet garantir un flux sanguini, de manera pràcticament immediata, a ambdós hemisferis cerebrals. Els vasos leptomeninges provenen flux als territoris adjacents de manera retrògrada, per colaterals existents als petits vasos de la perifèria cortical (112). El balanç entre l'afectació de l'artèria principal i la capacitat de compensació de la circulació col·lateral, marca l'extensió de l'àrea de necrosi i l'àrea de hipoperfusió severa, anomenada penombra. Aquestes dues zones es poden visualitzar per tècniques d'imatge (com són la RMN de difusió o el TC de perfusió).

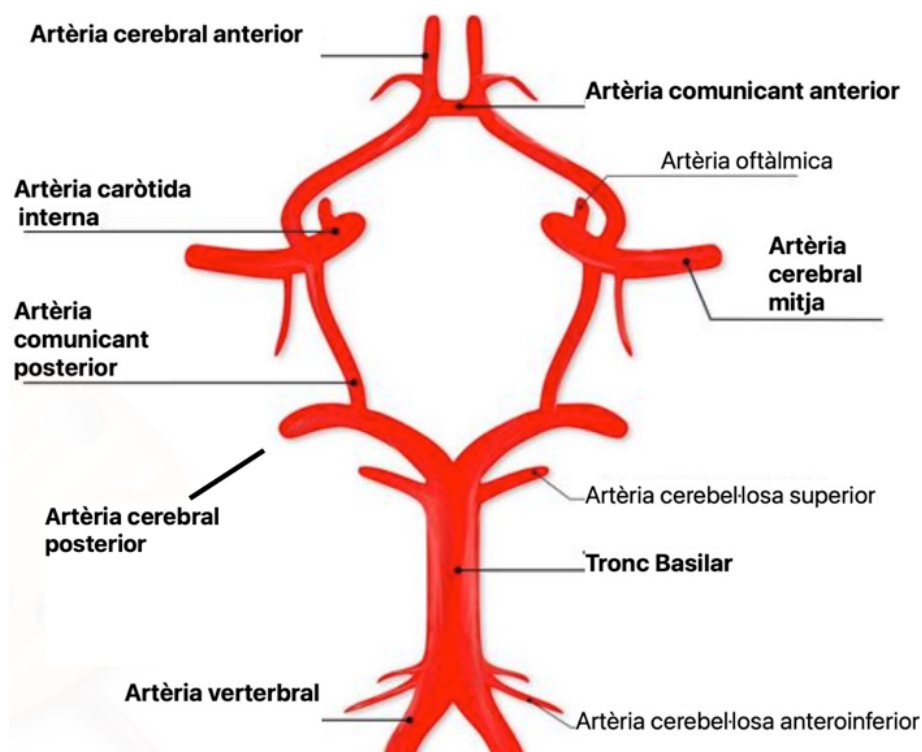


Figura 19: Representació esquemàtica del polígon de Willis.

1.6.4 Classificació dels ictus isquèmics

Els ictus isquèmics es poden classificar segons la seva causa etiològica, essent la més àmpliament emprada la classificació determinada per grup d'investigador de l'estudi TOAST (113).

Classificació etiològica dels ictus isquèmics aguts

Aterosclerosi de grans artèries

Cardioembolisme
Oclusió de petits vasos (infarts lacunars)
Ictus d'altres patologies determinades
Ictus d'etiologia indeterminada (quan s'objectiven dos possibles causes o quan l'avaluació inicial és negativa o quan l'avaluació no és completa)

Taula 31: classificació etiològica dels ictus isquèmics aguts -proposada per grup TOAST- (113)

1.6.4.1 Aterosclerosi de grans artèries

Són els secundaris a malaltia ateroscleròtica als troncs supraaòrtics o grans vasos intracranials.

Per poder confirmar aquesta causa etiològica, a les proves d'imatge s'ha d'objectivar algunes de les següents condicions:

- Estenosi > 50% del diàmetre luminal o oclusió de l'artèria extracranial o intracranial de gran calibre compatible amb la clínica neurològica que presenti el pacient.
- En cas d'estenosi < 50% a les grans artèries, per poder afirmar que l'etiologia és ateroscleròtica, no s'haurien de trobar altres causes etiològiques i el pacient hauria de presentar almenys 2 factors de risc cardiovasculars (> 50 anys, fumador, HTA, DM o DLP).

Al territori carotídi, la majoria de les lesions ateroscleròtiques es localitzen a l'origen de l'arteria caròtida interna i de manera excepcional a l'arteria cerebral anterior i mitja. A la circulació posterior, aquestes es situen a ambdós extrems de l'arteria basilar.



Figura 20: TC cranial que mostra infart isquèmic agut del territori de l'artèria cerebral mitja (fletxes blaves).

1.6.4.2 Cardioembòlics

Representen al voltant del 20% dels ictus isquèemics. Solen donar-se en un territori cerebral mitjà o gran, preferentment cortical i amb un patró fragmentat. L'arteria més afectada és l'artèria cerebral mitja i tenen més predisposició a la transformació hemorràgica que d'altres tipus d'ictus isquèemics. Des de el punt de vista diagnòstic, a més de la imatge radiològica compatible amb infart de territori cortical amb o sense fragmentació i l'oclusió de l'arteria corresponent, és imprescindible determinar la patologia responsable de l'embolisme.

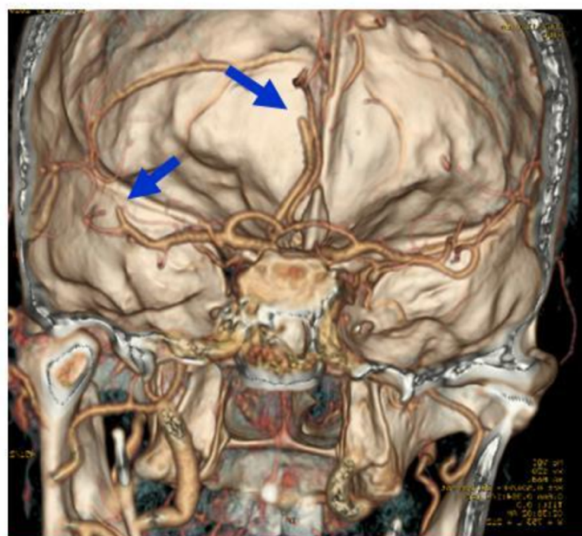
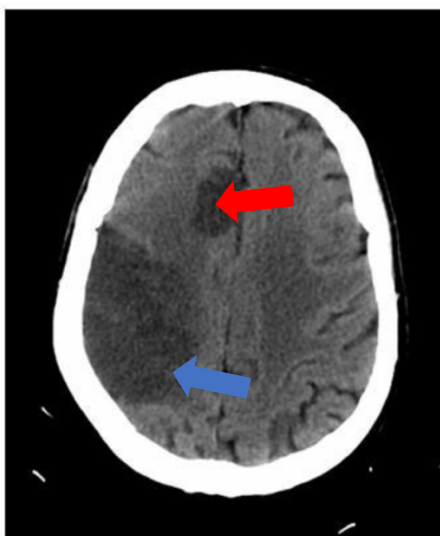


Figura 21: TC que mostra dos zones d'infart corresponents a la arteria cerebral mitja (fletxa blava) i la cerebral anterior (fletxa vermella). L'angio-TC mostra l'oclusió del tronc superior de M2 de l'arteria cerebral mitja dreta (fletxa lateral) i de A2 de l'artèria cerebral anterior dreta (fletxa medial).

1.6.4.3 Ictus lacunars (de petit vas)

Són ictus de mida petita secundaris a l'oclusió d'artèries penetrants i les seves branques, de al voltant de 500 µm. Donat la seva mida, la microaterosclerosi és la causa més freqüent de la seva oclusió, tant per oclusió de la llum com a petites ateroembòlies provinents de la placa.

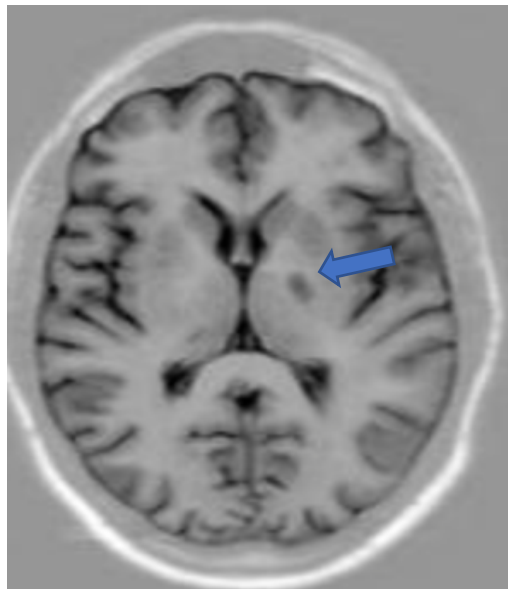


Figura 22: Imatge de RMN que mostra ictus lacunar capsular esquerre (fletxa blava).

Aquest tipus d'ictus representen entre un 11-25% dels ictus isquèemics. El factor de risc més implicat és la HTA, arribant a estar present en el 70% dels pacients. El pronòstic dels ictus lacunars és millor que la resta d'ictus, amb una taxa de supervivència als 30 dies del 96% i del 87% a l'any.

1.6.4.4 Ictus criptogènics

Són aquell tipus d'ictus els quals, després d'una avaluació diagnòstica completa no s'objectiva una causa etiològica ben definida. Queden enquadrats dintre de la classificació TOAST com a ictus d'etiologia indeterminada.

Es considera que del 15-20% dels ictus isquèmics poden encabir-se dintre d'aquesta classificació (114). La incidència i prevalença entre aquests tipus d'ictus és molt variable, ja que depèn de les diferents definicions i l'extensió de l'avaluació diagnòstica dels diferents grup de treball.

En els últims anys s'ha introduït un nou subtipus d'ictus criptogènic, permetent refinar aquesta classificació. És l'**ictus embòlic de causa indeterminada (ESUS)**, definint-se com aquells ictus isquèmics aguts de tipologia no lacunar a les proves d'imatge, sense estenosis superior al 50% als vasos ipsilaterals intra o extracranials ni causa cardioembòlica establerta (114).

L'estudi cardiològic inicial recomanat consisteix en realitzar un ECG basal de 12 derivacions, monitorització electrocardiogràfica continua (almenys les primeres 24 hores i un ecocardiograma transtoràcic. Aquells pacients amb estudi cardiològic inicial sense troballes, per sota dels 60 anys i sense factors de risc cardiovascular amb ictus embòlics d'origen no identificat o AIT sense causa identificada, es recomana completar estudi amb ecocardiograma transesofàgic.

Entre les causes més freqüents de font d'embolismes es troben:

- **FA paroxística "oculta"**: és aquella FA que no es detecta durant l'ingrés d'ictus, ni amb ECG de 12 derivacions ni durant la monitorització realitzada. L'anàlisi retrospectiu sobre el registre d'ictus d'Atenes realitzat sobre la població amb ESUS mostrà fins al 29.1% de detecció de FA durant el seguiment (en 10.9% es va detectar donat la recurrència d'ictus i un 18.2% mitjançant la realització d'ECG durant el seguiment). Dades similars s'extreuen d'estudis de seguiment realitzats amb dispositius de monitorització implantable, amb percentatges de detecció de entre el 12 al 29.2% (114).
- **Embolismes aòrtics**: són una font important d'embolisme sistèmic. El risc de embolisme es troba elevat en pacients amb plaques complexes a l'aorta ascendent, que es defineixen com aquelles majors de 4mm de gruix o ulcerades. A l'estudi NAVIGATE-ESUS (115) es va trobar un 37% de pacients amb aterosclerosi aòrtica. Els pacients amb plaques complexes tenien més ictus multiterritori (21%), comparat amb aquells amb plaques no complexes (17%) i aquells sense aterosclerosi aòrtica (13%).

- **Malaltia carotídia subestenòtica:** són aquells plaques amb una estenosi <50%. Les característiques que s'associen a un increment del risc d'ictus són: ulceració de la placa, gruix de la placa > 3mm, hemorràgia intraplaca i alt contingut lipídic. S'ha objectivat una prevalença de malaltia carotídia subestenòtica en pacients amb ESUS de fins al 40% (114). Addicionalment, els estudis mostren que les plaques complexes es troben més freqüentment a la zona ipsilateral de l'ictus.
- **Disfunció auricular esquerra:** la dilatació auricular, la presència de fibrosi a la RMN, l'increment de la força terminal de la ona P a V1 (116), l'elevació de proBNP són marcadors de disfunció auricular.
- **Defectes del septe interauricular:** la comunicació interauricular, el foramen oval permeable (FOP) i l'aneurisma del septe interauricular s'associen amb l'embolisme paradoxal. El defecte amb més importància clínica, donat la seva freqüència i la controvèrsia sobre el maneig és el FOP.

El **foramen oval** és una comunicació entre les aurícules necessària durant la vida fetal pel pas de la sang oxigenada de la placenta cap a la circulació sistèmica fetal. Habitualment, el tancament funcional del foramen oval es dona durant els primers 2 anys de vida. És quan aquest tancament no es dona, que el passem a anomenar FOP. Aquest afavoreix un shunt dreta-esquerra en situacions que augmenten les pressions de l'aurícula dreta (tos, maniobra de Valsalva).

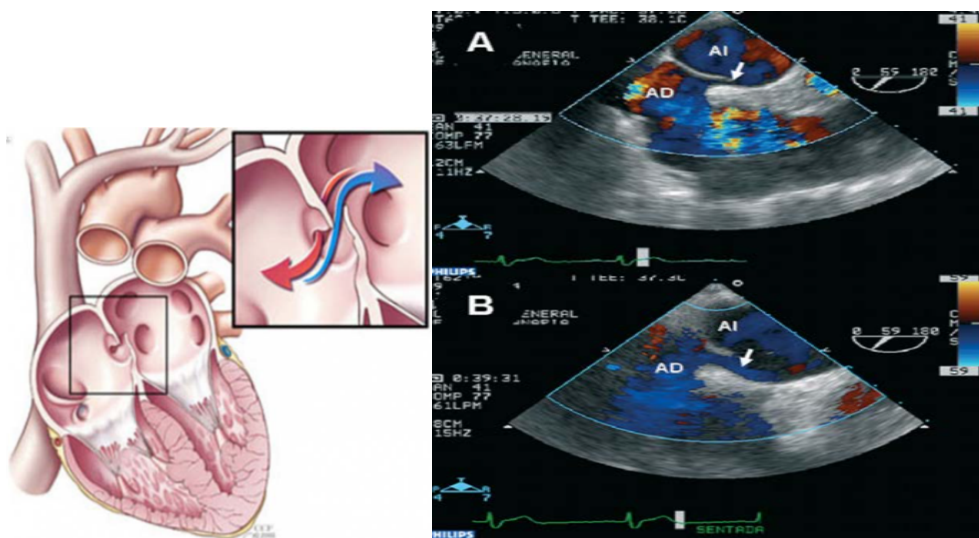


Figura 23: Esquema del foramen oval permeable i la seva imatge a l'ecodiograma transesofàgic.

La presència de FOP és freqüent a la població general arribant fins al 25%, el que provoca que no sempre hi hagi una associació causal entre la presència de FOP i l'ictus. Per valorar la causalitat del FOP, s'han desenvolupat una sèrie de sistemes de puntuació, el més reconegut és el Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) (117) i també s'han descrit unes característiques anatòmiques associades al increment del risc d'embolització. Es recomana completar l'estudi amb una ecografia venosa d'extremitats inferiors, ja que la presència de trombosi venosa profunda augmentaria les possibilitats d'embolisme paradoxal, i l'estudi de coagulació.

Característiques del pacient	Puntuació
Sense història de HTA	+1
Sense història de Diabetis	+1
Sense història d'ictus o AIT	+1
No fumador	+1
Ictus cortical a les proves d'imatge	+1
Edat	
18-29	+5
30-39	+4
40-49	+3
50-59	+2
60-69	+1
≥ 70	0
Puntuació total	0-10

Taula 32: Detall de les variables que figuren a l'escala ROPE i puntuació assignada a cadascuna.

Adicionalment a l'avaluació amb la escala RoPE, també es important l'avaluació de l'anatomia del FOP, ja que existeixen una sèrie de característiques anatòmiques que afavoreixen el potencial emboligen d'aquest. Les característiques anatòmiques associades a causalitat són:

- Fortament associades:
 - o Presència d'aneurisma del septe interauricular
 - o Shunt moderat-sever
- Altres característiques associades: FOP grans, septe interauricular hipermòbil, vàlvula d'Eustaqui, Xarxa de Chiari i FOP amb túnel llarg.

Aquells pacients amb puntuacions elevades a l'escala RoPE i amb anatomia d'alt risc són tributaris al tancament percutani d'orelleta. Actualment, el tancament percutani mostra una taxa d'èxit d'implantació de la vora del 100%, aconseguint un tancament complert entre el 93-96% a l'any. Un metanàlisi d'assaigs clínics amb un seguiment mig de 3.8 anys mostra taxes de recurrència del 2%, disminuint per sota d'aquests valors en pacients amb anatomies de FOP d'alt risc (118). La taxa de complicacions relacionada amb el procediment és del 2.6%, essent la més freqüent la trombosi del dispositiu (1-2%) i la més greu l'embolisme del dispositiu (0.9-1-3%). La complicació més temuda durant el seguiment és la FA, als assaigs clínics mostren una incidència del 4.6% en un temps de seguiment mig de 3.8 anys.

2. HIPÒTESI

En un grup d'alt risc d'esdeveniments cardioembòlics, com són aquells pacients amb FA no valvular que han patit un AVC, un correcte control de l'anticoagulació amb dicumarínics és essencial per aconseguir una adequada prevenció cardioembòlica i reduir al màxim les complicacions hemorràgiques.

La hipòtesi de treball és que hi han forces aspectes de millora per prevenir l'ictus en la població d'alt risc mencionada i que té l'Hospital de Sabadell com a referent.

Així doncs, és indispensable conèixer el grau de control de INR i la seva relació amb esdeveniments cardioembòlics i hemorràgics d'aquest grup de pacients a la nostra àrea de salut (Vallès Occidental). Així mateix, reconèixer les variables relacionades amb el nivell de control de INR i l'actitud terapèutica que es pren davant de controls de INR fora de rang i el seu impacte pronòstic.

Tot plegat és de capital importància als nostres dies, donat a que en general, busquem variables que ens permetin identificar aquells pacients que sortirien més beneficiats d'altres tractaments alternatius, com són els anticoagulants d'acció directe o inclús el tancament percutani d'orelleta esquerra.

3. OBJECTIUS

- **Objectiu principal:** Avaluar el control del INR en pacients amb FA no valvular que han patit un AVC i que es troben sota tractament anticoagulant.
- **Objectius secundaris**
 - Avaluar l'existència de variables (dades antropomètriques, antecedents personals, medicació i escales d'avaluació: cardioembòlica, hemorràgica, comorbiditat, estat funcional i predictiva del control de INR) que permetin identificar subgrups d'alt risc de mal control de INR.
 - Avaluar la incidència d'esdeveniments cardioembòlics i hemorràgics durant el seguiment i la seva relació amb el control de INR i la resta de variables estudiades.
 - Avaluar l'actitud terapèutica (canvi correcte de dosificació) davant un control de INR fora de rang i el seu impacte pronòstic.

4. MATERIAL I MÈTODES

4.1 Disseny de l'estudi

Es tracta d'un estudi analític observacional retrospectiu.

4.2 Població i àmbit de l'estudi

S'han inclòs a l'estudi pacients majors de 18 anys amb FA no valvular ingressats al Hospital Parc Taulí amb el diagnòstic d'AVC isquèmic durant el gener del 2006 fins al Maig del 2016 i que es trobessin o haguessin siguts donats d'alta sota tractament anticoagulant amb dicumarínics.

Durant el seguiment es van recollir els valors d'INR obtinguts, així com la dosi del fàrmac i la conducta terapèutica aplicada en funció del INR. Es van avaluar la incidència d'esdeveniments trombòtics i hemorràgics durant el seguiment, així com la mortalitat cardiovascular i global.

D'altra banda, es van recollir i analitzar les variables demogràfiques dels subjectes d'estudi, així com els esdeveniments mèdics intercurrents, per intentar identificar aquells en els que es pugui predir un mal control d'INR.

4.3 Selecció de subjectes

La població d'estudi es va compondre de tots aquells pacients, tractats a l'Hospital Parc Taulí de manera consecutiva durant el període d'estudi, amb fibril·lació auricular no valvular que haguessin patit un ictus isquèmic i que es trobessin en tractament anticoagulant amb dicumarínics.

El control del INR es va realitzar tant al nostre centre, com a la xarxa de centres d'atenció primària de la nostra àrea de salut. La recollida de dades es va realitzar des de l'ingrés índex.

Les dades es van recollir, tant a partir de l'història informatitzada del nostre centre, com en la dels centres d'atenció primària.

A continuació s'enumeren els criteris d'inclusió i exclusió:

Criteris d'inclusió

- Pacients ingressats al nostre centre, entre gener 2006 i Maig 2016 amb el diagnòstic d'ictus i FA (paroxística, persistent o permanent), i que es trobessin amb tractament anticoagulant amb dicumarínics, almenys des de l'esdeveniment índex.
- La presència de FA, ha d'estar documentada almenys en un ECG o objectivar-se un episodi major de 30 segons al Holter.
- Edat major de 18 anys.

Criteris d'exclusió

- Pacients amb FA valvular
- Pacients amb FA no valvular i antecedents d'ictus, que es trobessin en tractament amb antiagregació o anticoagulants d'acció directe.
- Embaràs

4.4 Variables

Variable principal

- Temps en rang terapèutic del INR, tant estimat pel mètode directe com el mètode de Rosendaal. Es considerarà un rang terapèutic adequat, l'INR entre 2.0-3.0.

Variables secundàries

- Nombre d'esdeveniments cardioembòlics durant el seguiment
- Nombre d'esdeveniments hemorràgics durant el seguiment
- Influència del valor de l'INR a l'aparició d'esdeveniments cardioembòlics i hemorràgics
- Influència de diferents variables demogràfiques i clíniques a l'aparició d'esdeveniments cardioembòlics i hemorràgics.
- Influència dels esdeveniments intercurrents que tinguin influència al control de l'INR.
- Mortalitat cardiovascular durant el seguiment i els seus predictors
- Mortalitat global durant el seguiment i els seus predictors
- Freqüència de correcte actitud a la dosificació dels dicumarínics.

Es va definir com canvi adequat de dosificació del tractament a cada mesura de l'INR en els següents casos:

- Quan l'INR estigués en valors entre 2.0-3.0 i es mantingués la mateixa dosi prèvia.
- Quan l'INR sigues < 2.0 i s'augmentés la dosi del tractament anticoagulant.
- Quant l'INR sigues > 3.0 i es disminuís la dosi del tractament anticoagulant.

Els esdeveniments cardioembòlics es van catalogar com: AVC isquèmic, AIT i embòlia sistèmica.

Els esdeveniments hemorràgics es van classificar segons la definició ISHT en:

- Hemorràgia major quan:
 - Sagnat que sigues mortal
 - Sagnat d'òrgan crític (intracranial, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, intrapericàrdic o intramuscular amb síndrome compartimental)
 - Provoqués una caiguda d'hemoglobina ≥ 2 g/L o requerís transfusió de ≥ 2 unitats de sang o hematies.
 - Hemorràgia no major però clínicament rellevant
 - Quan no es van complir els criteris de sagnat major però la hemorràgia provocà un ingrés hospitalari i/o una interrupció del tractament anticoagulant permanent o un canvi d'anticoagulant.
 - Hemorràgia menor:
 - Tots els altres sagnats que no van complir els paràmetres anterior esmentats
-
- Variables antropomètriques: edat, sexe, pes, estatura i IMC.
 - Variables clíniques basals: tabaquisme, hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia, malaltia pulmonar obstructiva crònica, vasculopatia perifèrica, creatinina, filtrat glomerular, ictus previ, antecedent d'insuficiència cardíaca, infart de miocardi previ, fracció d'ejecció del ventricle esquerre.
 - Escales de risc cardioembòlic i hemorràgic: CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED.
 - Escales d'avaluació funcional i comorbiditat: índex de Barthel i escala de Charlson ajustada a edat
 - Escala de predicció de correcte control de INR: escala SAME-TT₂R₂
 - Variables en relació a la FA: data de diagnòstic de la FA, data d'inici de tractament anticoagulant, estratègia utilitzada inicialment per el control de l'arrítmia (control de ritme vs. control de freqüència)

- Variables de tractament concomitant a l'alta: AAS, clopidogrel, estatines, betabloquejants, IECAs, ARA2, espironolactona/eplerenona, diürètics, calci-antagonistes, amiodarona, flecaïnda/propafenona, digoxina.

4.5 Anàlisi estadística

- o **Mètodes estadístics**

La recollida de dades es va realitzar mitjançant una base de dades configurada amb les variables de l'estudi amb el programa informàtic *Microsoft Excel*.

L'anàlisi estadístic es va realitzar amb el programa informàtic *SPSS Statistics versió 21.0* (SPSS, Inc. Chicago, Illinois). Les variables qualitatives es descriuen mitjançant número i freqüències relatives al subgrup pertinent o absolutes, aquestes s'han comparat amb el test de χ^2 o test de Fisher. Les variables quantitatives es descriuen amb mitjana aritmètica i desviació típica quan segueixen una distribució normal i amb mediana i percentil 25%-75% (Q1-Q3) quan presenten una distribució asimètrica. Les comparacions de les variables que segueixen una distribució normal s'han realitzat amb el test de comparació de mitjanes (T de Student), aquelles variables quantitatives amb més de dos categories han requerit la realització de ANOVA. Aquelles amb una distribució asimètrica s'han avaluat amb mètodes no paramètrics com el test U de Mann-Whitney. S'han considerat diferències significatives aquelles amb una probabilitat menor o igual a un 5% ($p < 0.05$).

Aquelles variables que han presentat diferències amb una probabilitat menor o igual al 15% respecte al control del INR i els esdeveniments cardioembòlics o hemorràgics han sigut seleccionades per a la realització de l'anàlisi multivariable. Aquest s'ha realitzat mitjançant el mètode "step-wise regression".

L'anàlisi de la mortalitat cardiovascular i de qualsevol causa s'ha realitzat mitjançant corbes de supervivència de Kaplan-Meier. Per determinar l'associació entre el control del INR, els esdeveniments cardioembòlics o hemorràgics i la conducta terapèutica s'han analitzat diferents models de regressió logística de Cox.

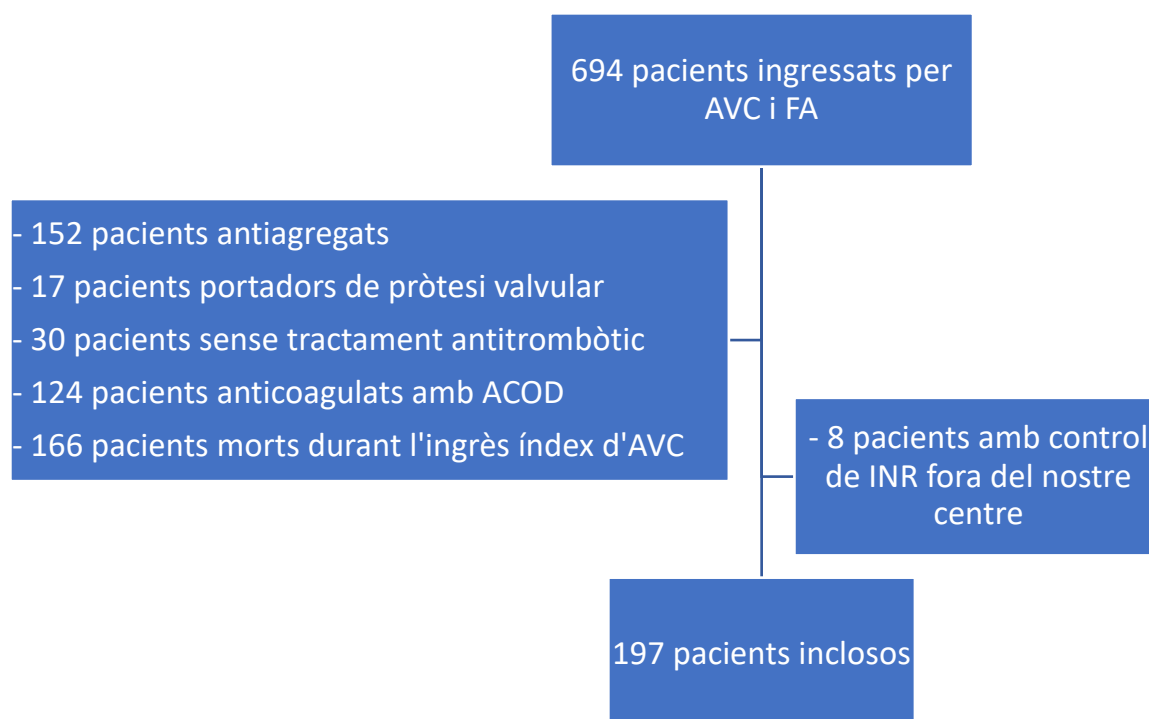
L'avaluació de la precisió pronòstica de les escales CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, Charlson i SAME-TT₂R₂ per al control del INR s'ha realitzat mitjançant la corba ROC o prova de C-estadístic.

5. RESULTATS

5.1 Descripció de la mostra

Es van avaluar les dades de 694 pacients majors de 18 anys ingressats de manera consecutiva a l'Hospital Parc Taulí de Sabadell, entre el Març de 2006 i Maig del 2016, amb el diagnòstic de AVC i de FA no valvular documentada prèviament o durant l'ingrés.

D'entre el total de pacients avaluats, 205 complien els criteris d'inclusió i no presentaven cap criteri d'exclusió. Finalment, en 8 pacients no es va poder fer seguiment del INR donat que no el feien a la nostra àrea de salut o es realitzava a centres no adherits al sistema nacional de salut. El número total de pacients avaluable per l'estudi va ser de 197, els quals van tenir un seguiment mig de control de INR de 796 dies. A continuació s'exposa el diagrama de flux:



5.2 Característiques basals de la mostra

L'anàlisi de les característiques basals revela un alt grau de comorbiditat, donat que tots els pacients inclosos a l'estudi han patit, almenys, un AVC isquèmic, el que s'associa a la presència de factors de risc cardiovascular. Tot plegat, provoca que la comorbiditat de la mostra sigui superior a altres cohorts o mostres d'estudis amb pacients amb FA no valvular.

5.2.1 Dades Antropomètriques

Els pacients de la mostra presenten una edat avançada amb una mediana de 79 anys. Essent esperable donat que tant la FA com els esdeveniments cardioembòlics presenten una clara relació amb l'edat.

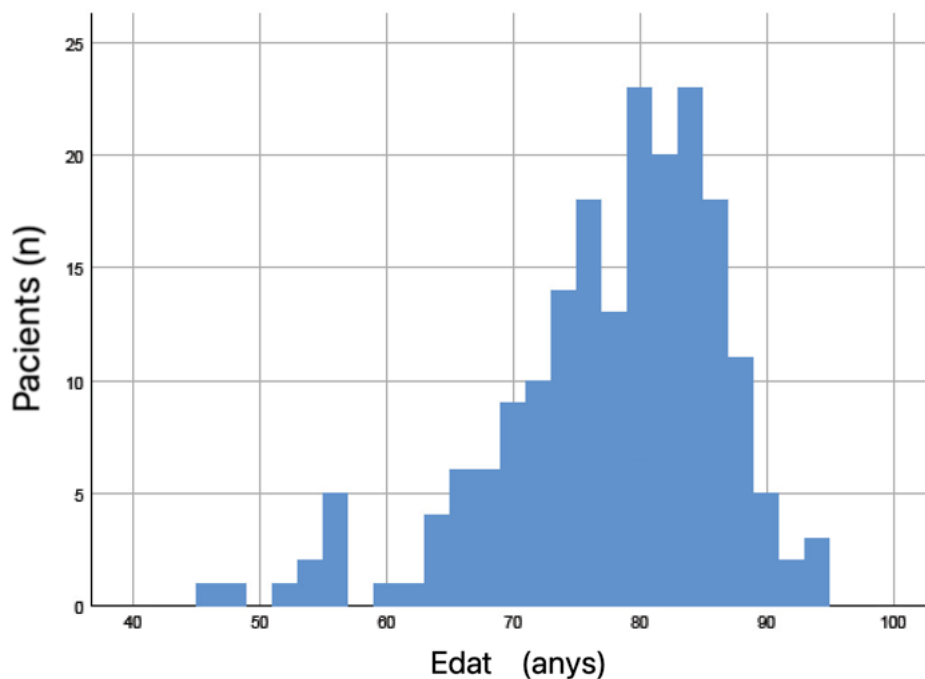


Figura 24: Histograma de freqüències que mostra la distribució de l'edat.

	Mediana (Q1-Q3)
Edat (anys)	79 (73-83.5)

S'ha objectivat una tendència al sobrepès, el qual es troba relacionat en diversos estudis amb l'augment d'incidència de FA.

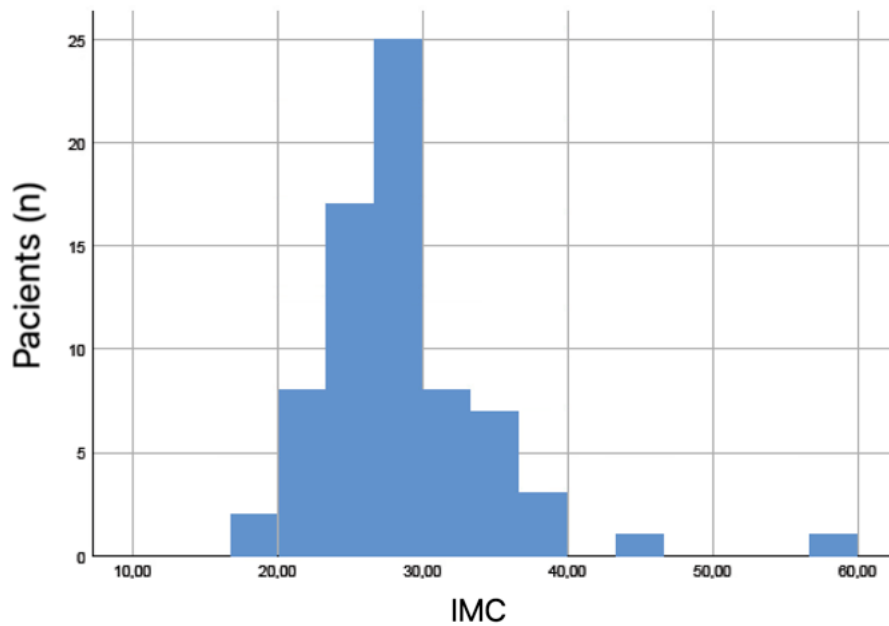


Figura 25: Histograma de freqüències que mostra la distribució de l'IMC.

	Mediana (Q1-Q3)
Pes (Kg)	69.5 (62-75.75)
IMC	27.22 (25.33-30.68)

Hi ha un predomini discret del sexe femení, el que pot estar en relació amb l'increment d'esdeveniments cardioembòlics que presenta aquest sexe.

	Número pacients (% respecte la mostra)
Dona	115 (58.4)
Home	82 (41.6)

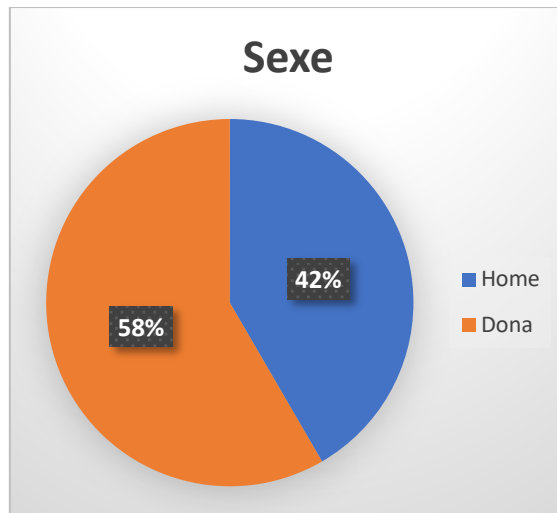


Figura 26: Gràfic per sectors que indica la distribució per sexes. En blau el sexe masculí i en taronja en femení.

L'estatura presenta una mitjana de 1.60 (± 0.97) metres, essent esperable donat l'avançada edat de la mostra i la predominança del sexe femení.

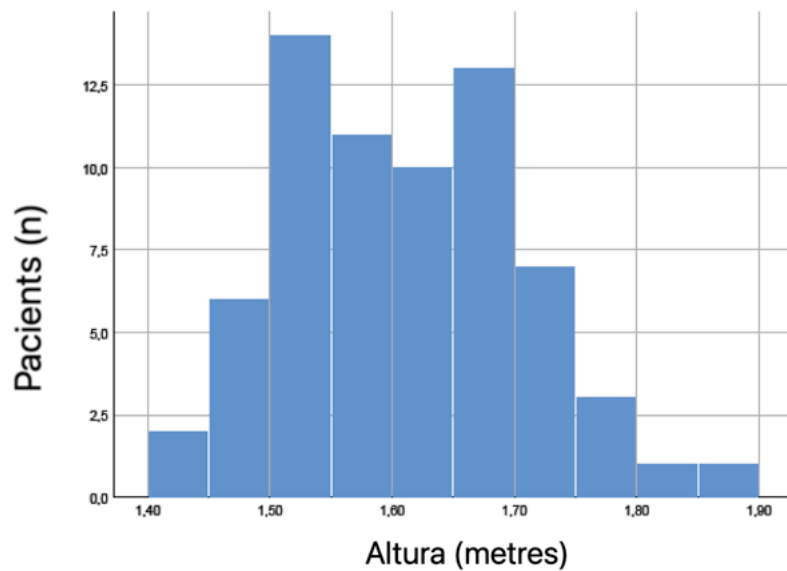


Figura 27: Histograma de freqüències que mostra la distribució de l'estatura dels pacients.

5.2.2 Factors de risc cardiovascular

Els pacients mostren una alta taxa de factors de risc cardiovascular, essent el més freqüent la HTA amb un 78,2%, seguit de la DLP (48.7%) i la DM (37.1%). D'altra banda destaca l'alt percentatge de no fumadors, arribant a un 66%, amb un 22.3% d'ex-fumadors i únicament un 6.6% de fumadors actius.

Factors de risc cardiovascular	Número de pacients (% respecte la mostra)
Fumador actiu	13 (6.6)
Ex-fumador	44 (22.3)
No fumador	130 (66)
HTA	154 (78.2)
DM	73 (37.1)
DM-insulina	21 (10.7)
DLP	96 (48.7)
Enolisme	18 (9.1)

5.2.3 Antecedents personals

La insuficiència cardíaca és la patologia cardiovascular més freqüent amb un 32%, objectivant-se una FEVE mitjana conservada (60.15%). El que es troba en congruència amb la presència de FA no valvular, que conjuntament amb la HTA, és un dels principals marcadors de risc d'insuficiència cardíaca amb FEVE conservada. També s'objectiva un 28% de pacients amb vasculopatia perifèrica i un 16.2% amb cardiopatia isquèmica.

Destaca un alt percentatge de pacients amb antecedents previs d'AVC (27.9%), essent aquest un subgrup d'alt risc d'esdeveniments cardiovasculars, ja que es tracta de pacients que ja han repetit un esdeveniment cerebrovascular. Finalment, un 17.8% tenen antecedents d'hemorràgies majors

prèvies, representant un subgrup d'alt risc d'esdeveniments hemorràgics donat la necessitat d'anticoagulació.

Antecedents	Número de pacients (% respecte la mostra)
AVC previ	55 (27.9)
Cardiopatia isquèmica	32 (16.2)
Insuficiència cardíaca	63 (32)
Vasculopatia perifèrica	56 (28.4)
Antecedents hemorràgics majors	35 (17.8)
Cirrosi	3 (1.5)
MPOC	18 (9.6)

5.2.4 Funció renal

La mostra presenta un elevat percentatge de pacients amb insuficiència renal (32.5%), en línia amb l'alta comorbiditat trobada. L'estimació del filtrat glomerular s'ha realitzat mitjançant la fórmula de MDRD mostrant una mitja de 69.97 ml/min.

Funció renal	
Creatinina (mg/dl) (mitjana+ DS)	1.07 (± 0.5)
Filtrat glomerular (ml/min/1.73m²) (mitjana + DS)	69.97 (± 26.05)
Insuficiència renal crònica (FG < 60 ml/min/1.73m² -MDRD-) (número pacients i % respecte la mostra)	64 (32.5)

5.2.5 Medicació concomitant

En aquest apartat s'ha de tenir en compte que tots els pacients inclosos es troben anticoagulats amb dicumarínics. Respecte al tractament antitrombòtic, destaca l'ús combinat d'antiagregants en el 20.3%, essent similar al percentatge de cardiopatia isquèmica i vasculopatia perifèrica. És important remarcar que als anys d'inici de l'estudi hi havia molta controvèrsia sobre l'eficàcia de l'anticoagulació en pacients portadors de stents vasculars.

Des de el punt de vista del tractament de la FA, els fàrmacs frenadors més emprats han sigut els betabloquejants (32%) i la digoxina (31%). Destaca el baix ús de fàrmacs antiarítmics amb un 10.6%, essent el més utilitzat amiodarona (8.1%), en relació a una elevada prevalença de FA permanent.

Fàrmacs	Número de pacients (% respecte la mostra)
AAS	28 (14.2)
Clopidogrel	12 (6.1)
IECA	74 (37.6)
ARA2	24 (13.7)
Espironolactona	15 (7.6)
Estatines	92 (46.7)
Diurètics	88 (44.7)
Betabloquejants	63 (32)
Digoxina	61 (31)
Calci-antagonistes No Dihidropirídínics	34 (17.3)
Calci-antagonistes Dihidropirídínics	19 (9.6)

Amiodarona	16 (8.1)
Dronedarona	1 (0.5)
Antiarrítmics classe IC	4 (2)
Altres antiarrítmics	0

5.2.6 Escales d'avaluació cardioembòlica i hemorràgica

L'avaluació del risc cardioembòlic i hemorràgic s'ha realitzat mitjançant les escales recomanades a la guia clínica de la ESC 2020. Per tant, l'avaluació cardioembòlica s'ha calculat mitjançant el CHADS₂ i el CHA₂DS₂-VASc i respecte el risc hemorràgic s'ha calculat el HAS-BLED. Els resultats obtinguts mostren valors elevats, en línia amb la alta comorbiditat esperada als pacients de la mostra. El valor mig de CHADS₂ és de 3.7, el de CHA₂DS₂-VASc 5.48 i el de HAS-BLED 3.49. Tots tres superen el llindar d'alt risc, essent puntuacions majors de 2 per les escales cardioembòliques i major de 3 pel HAS-BLED.

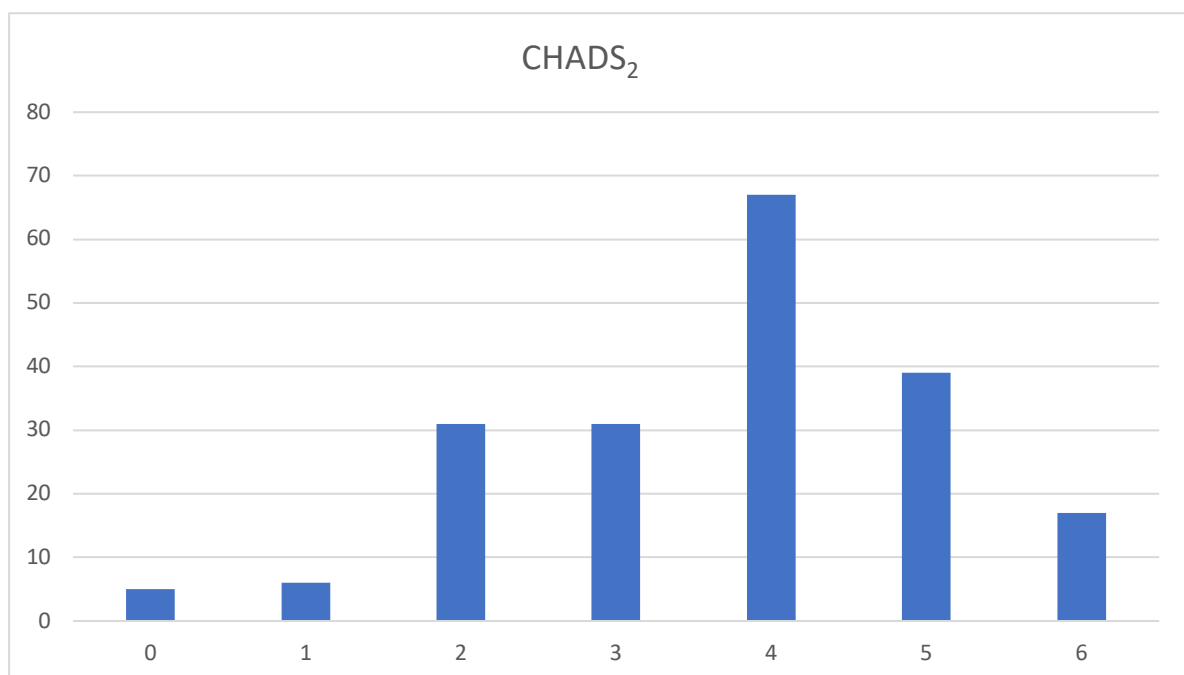


Figura 28: Diagrama de barres que mostra la distribució de l'escala CHADS₂. L'eix d'abscisses mostra la puntuació de l'escala i el d'ordenades el número de pacients en cada franja.

CHADS ₂	Puntuació (número i % respecte a la població)
0	5 (2.5)
1	6 (3)
2	31 (15.7)
3	31 (15.7)
4	67 (34)
5	39 (19.8)
6	17 (8.6)
Mitjana + (DS)	3.7 (± 1.39)

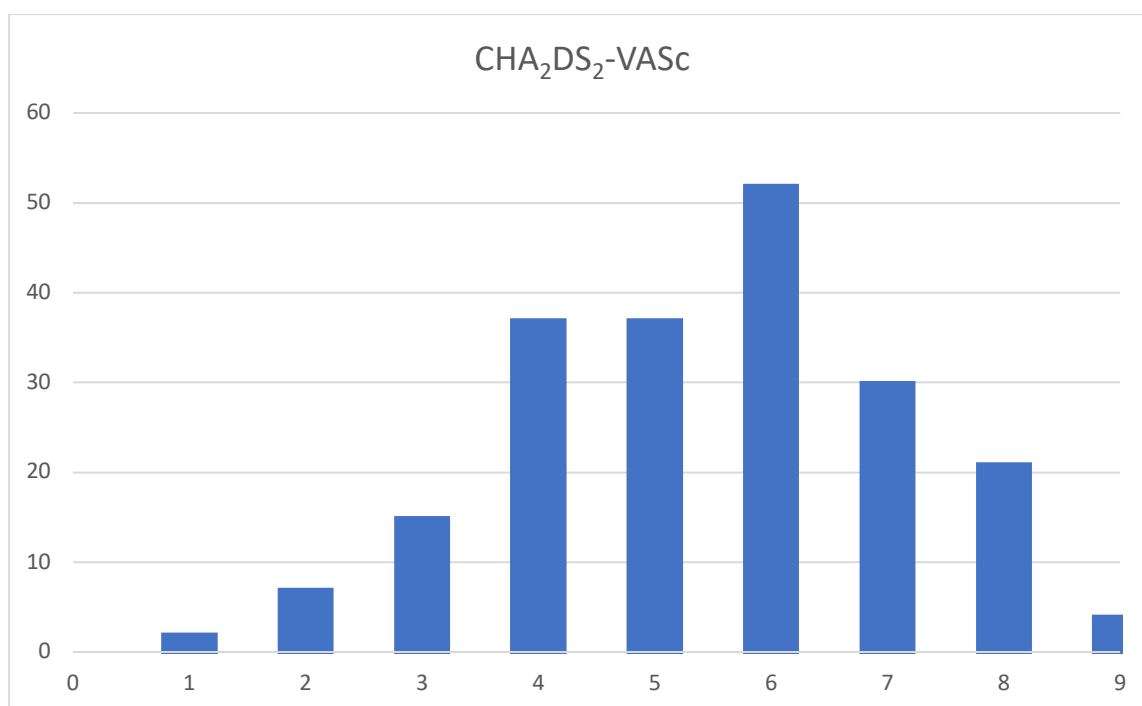


Figura 29: Diagrama de barres que mostra la distribució de l'escala CHA₂DS₂-VASc. L'eix d'abscisses mostra la puntuació de l'escala i el d'ordenades el número de pacients en cada franja.

CHA₂DS₂-VASc	Número (% respecte a la població)
0	0
1	1 (0.5)
2	6 (3)
3	14 (7.1)
4	36 (18.3)
5	36 (18.3)
6	51 (25.9)
7	29 (14.7)
8	20 (10.2)
9	3 (1.5)
Mitjana + (DE)	5.48 (± 1.62)

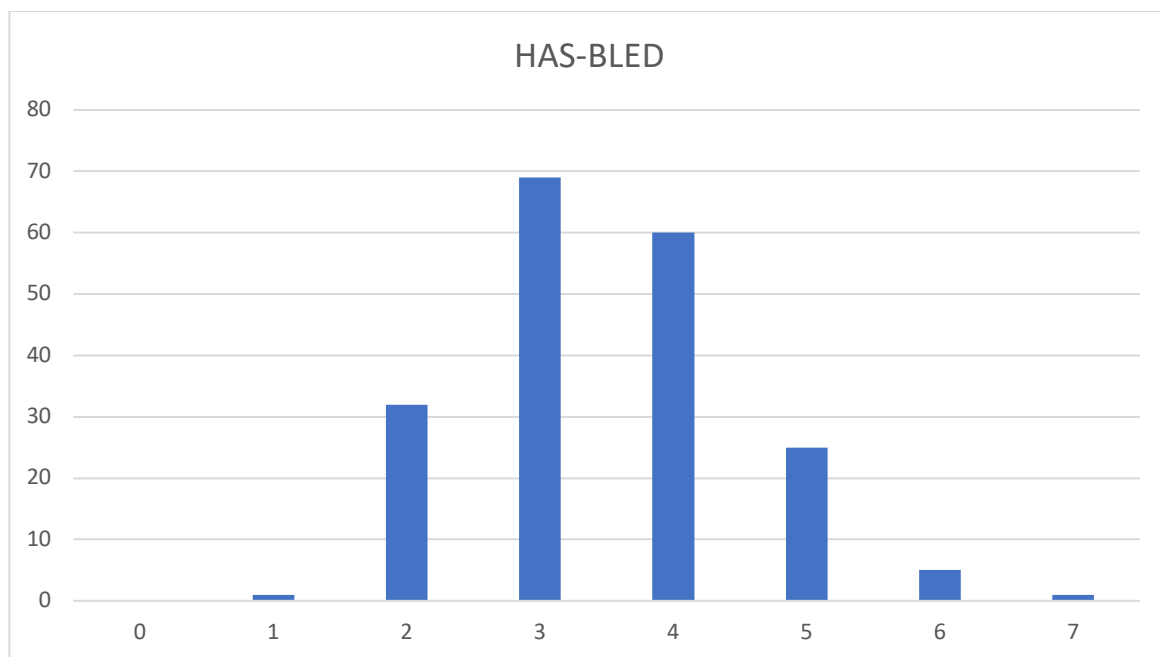


Figura 30: Diagrama de barres que mostra la distribució de l'escala HAS-BLED. L'eix d'abscisses mostra la puntuació de l'escala i el d'ordenades el número de pacients en cada franja.

HAS-BLED	Puntuació (número i % respecte a la població)
0	0
1	1 (0.5)
2	32 (16.2)
3	69 (35)
4	60 (30.5)
5	25 (12.7)
6	5 (2.5)
7	1 (0.5)
Mitjana + (DE)	3.49 (± 1.04)

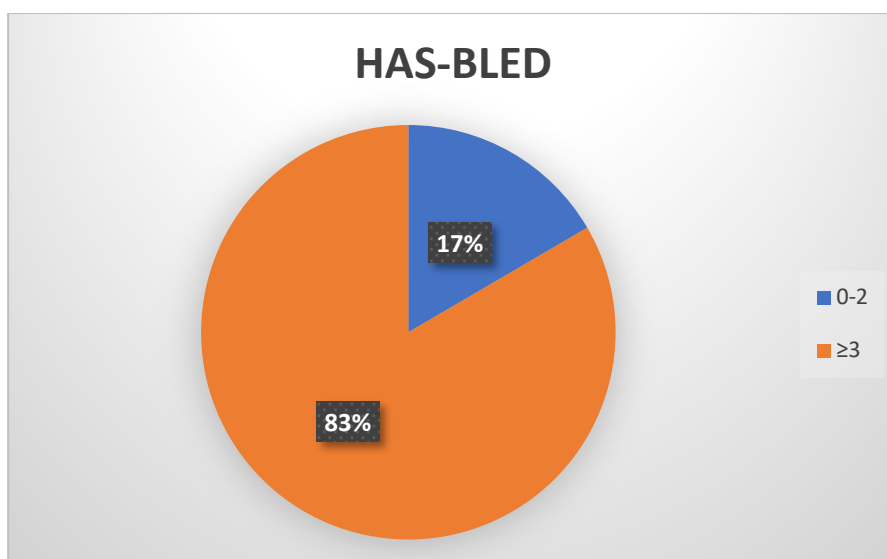


Figura 31: Gràfic per sectors que mostra la distribució de pacients catalogats d'alt risc hemorràgic (puntuació ≥ 3) i baix risc (puntuació < 2) segons l'escala HAS-BLED. *En blau els pacients catalogats de baix risc i en taronja els catalogats d'alt risc.*

5.2.7 Escales d'avaluació de comorbiditat i de l'estat funcional

Per a l'avaluació global de la comorbiditat s'ha calculat l'escala Charlson ajustada per edat. El valor mig de la mostra és de 5.44, el que representa una alta comorbiditat.

Escala Charlson ajustada per edat	Número (% segons la població)
0	0
1	0
2	8 (4.1)
3	10 (5.1)
4	33 (16.8)
5	46 (23.4)
6	40 (20.3)

7	25 (12.7)
8	11 (5.6)
9	1 (0.5)
10	2 (1)
11	2 (1)
12	1 (0.5)
Mitjana + (DE)	5.44 (± 1.73)

L'avaluació funcional post-AVC s'ha realitzat mitjançant l'escala Barthel. El valor mig objectivat a la mostra és de 71.55, corresponent a una dependència moderada.

Els resultats de l'escala Barthel mostren que un 14.2% dels pacients presenten un Barthel ≤ 40 , el que es correspon a una dependència total. D'altra banda, un 20.3% presenten una puntuació a l'escala de 100, que indica l'absència de seqüeles funcionals post-AVC.

Escala Barthel	Número (% segons la població)
0 – 40	28 (14.2)
41 – 89	82 (41.6)
90 – 99	34 (17.3)
100	40 (20.3)
Mitjana + (DS)	71.55 (± 29.13)

5.2.8 Escala de predicció del control de TTR

Per últim, s'ha realitzat el càlcul de l'escala SAME-TT₂R₂ dirigida a identificar aquells pacients amb un alt risc de control subòptim de INR amb fàrmacs dicumarínics.

SAMe-TT ₂ R ₂	Número (% segons la població)
0-1	72 (36.5)
≥ 2	112 (56.9)
Mitjana + (DS)	1.74 (± 0.77)

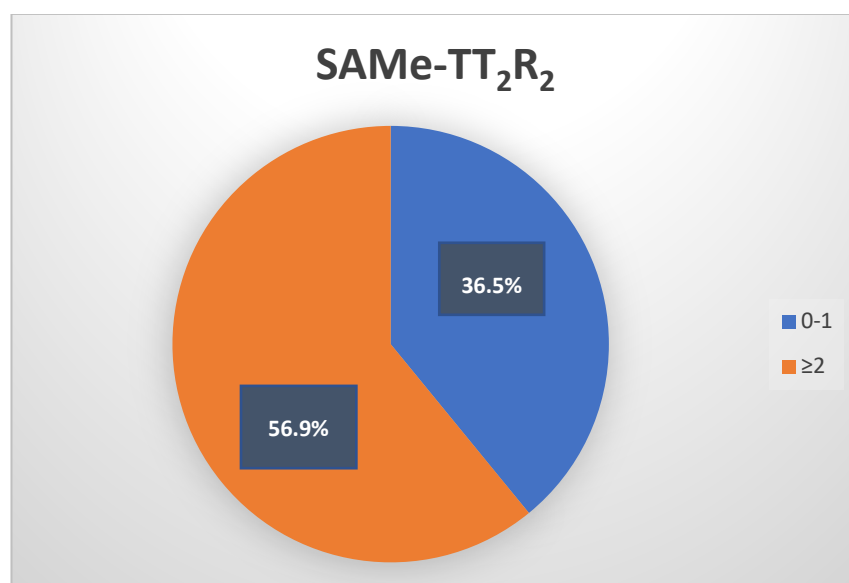


Figura 32: Gràfic per sectors que mostra la distribució de pacients, que segons l'escala SAME-TT₂R₂ presentaran un bon control de INR. En blau aquells sobre el que es preveu un bon control (puntuació <2) i en taronja aquells sobre els que es preveu un control subòptim.

Les dades qualitatives del càlcul del SAME-TT₂R₂ mostren que al voltant d'un 56% dels pacients de la mostra tenen una alta probabilitat de presentar un mal control de INR, essent considerats aquells que presenten un valor ≥ 2.

5.3 Resultats de l'avaluació del control del INR en pacients amb FA no valvular i AVC isquèmic

Aquest apartat constitueix l'objectiu primari de l'estudi, analitzant-se un total de 6.622 determinacions de INR en els pacients de la mostra amb un número de determinacions per pacient de 33 (10-48) i un seguiment mig de 796 dies. Calculant-se el temps en rang terapèutic tant pel mètode directe com pel mètode de Roseendal.

El càlcul del TTR s'ha realitzat sobre 193 pacients, excloent-s'hi 4 pacients que únicament presentaven determinacions dintre del primer mes d'inici del tractament. Aquest període no es considera representatiu del control de TTR a llarg termini, donat que l'inici del tractament requereix una freqüència elevada de controls i aquests presenten una elevada variabilitat en els valors de INR, tot plegat necessari per aconseguir una dosificació estable del fàrmac a llarg termini.

- **Resultats del temps en rang terapèutic segons el mètode directe**

Distribució TTR mètode directe

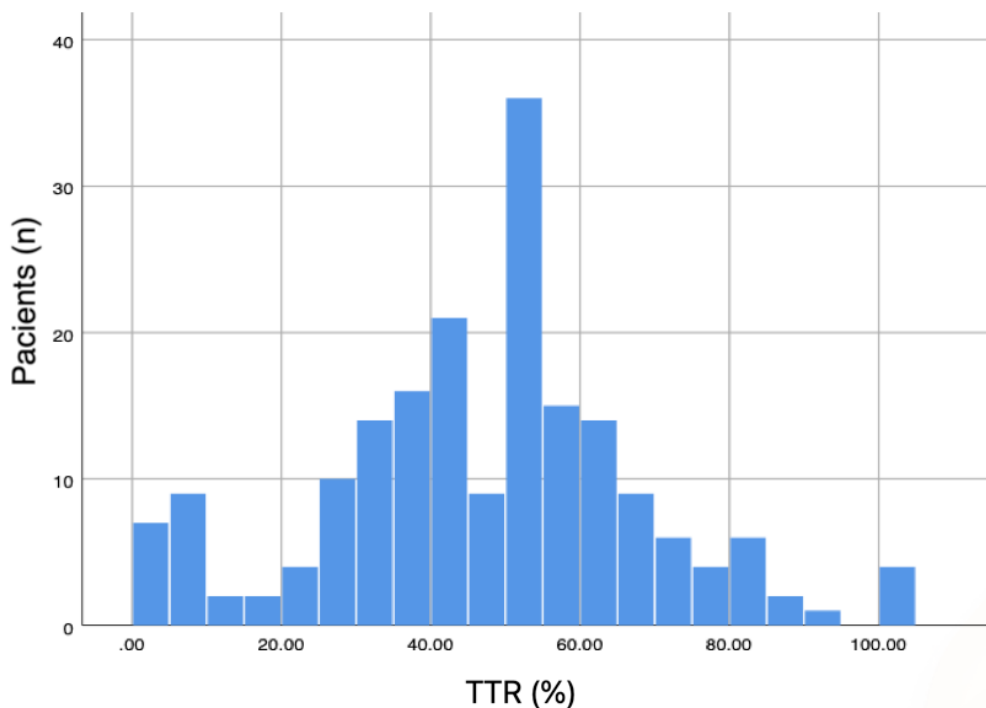


Figura 33: Histograma de freqüències que mostra el nivell de TTR calculat pel mètode directe.

TTR segons mètode directe (Mediana i Q1-Q3)	50% (34-59)
TTR segons mètode directe (Mitjana i DS)	46.79% (21.05)

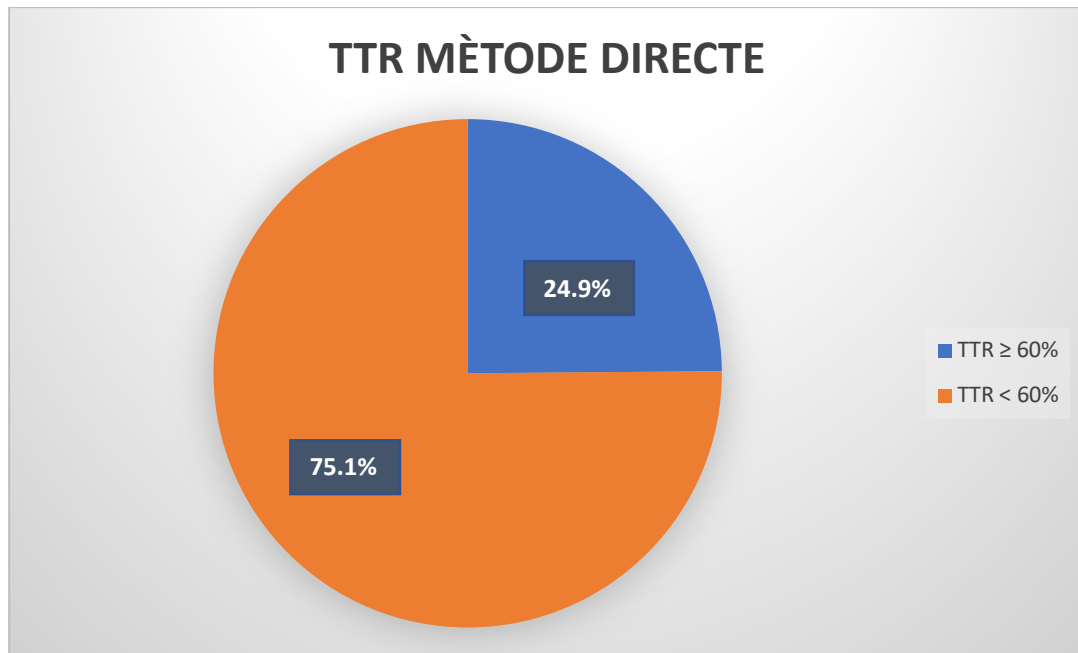


Figura 34: Gràfic per sectors que mostra la distribució de pacients amb TTR ≥ 60% (*blau*) i TTR < 60% (*taronja*) segons els mètode directe.

TTR segons mètode Directe	Número (% segons la població)
≥ 65%	48 (24.9)
< 65%	145 (75.1)

- Resultats del TTR segons el mètode de Rosendaal

Distribució TTR mètode Rosendaal

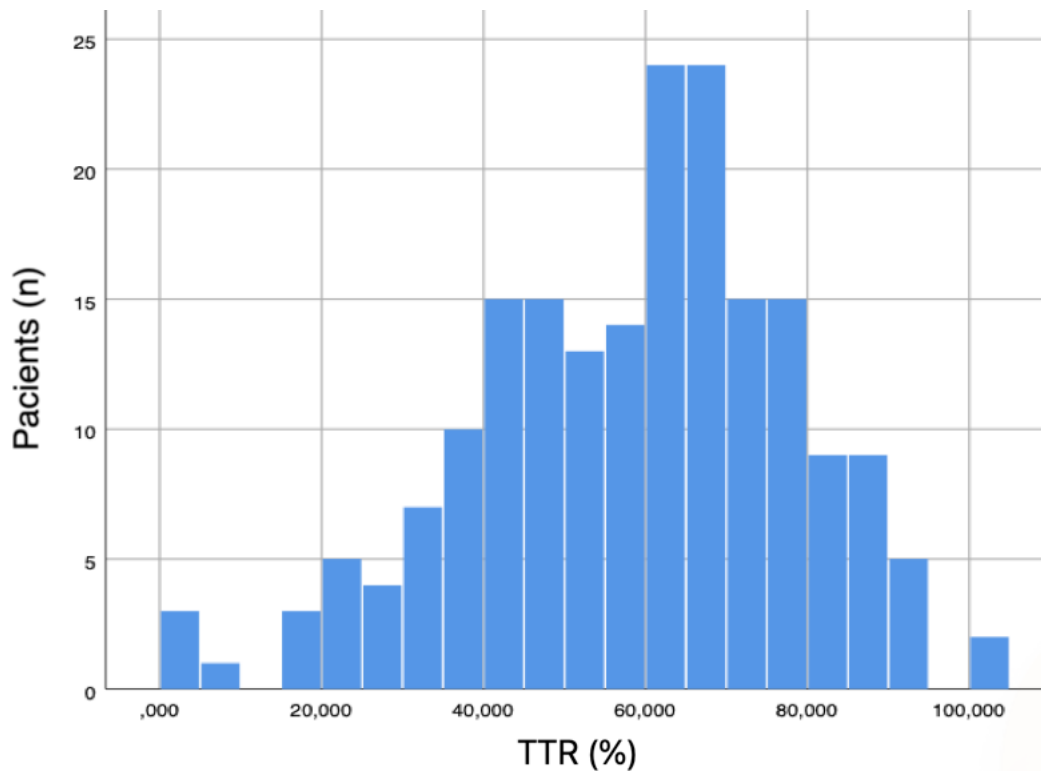


Figura 35: Histograma de freqüències que mostra el nivell de TTR calculat pel mètode de Rosendaal.

TTR segons mètode Rosendaal <i>(Mediana i Q1-Q3)</i>	62.05 % (44.83-72.01)
TTR segons mètode Rosendaal <i>(Mitjana i DS)</i>	58.40 % (± 19.88)

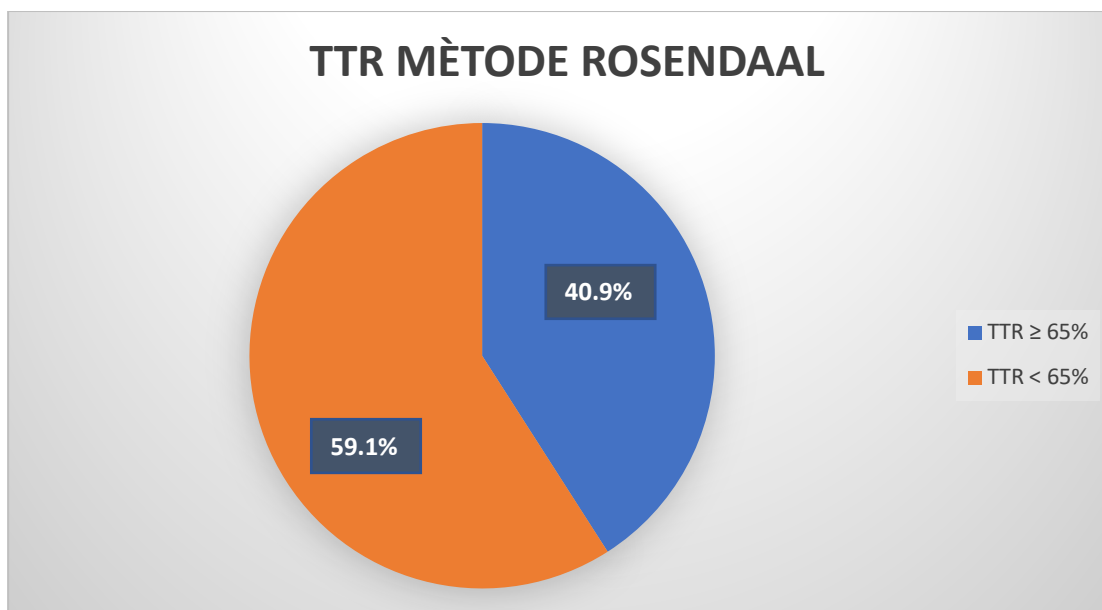


Figura 36: Gràfic per sectors que mostra la distribució de pacients amb TTR \geq 65% (*blau*) i TTR < 65% (*taronja*) segons el mètode de Rosendaal.

TTR segons mètode de Rosendaal	Número (% segons la població)
\geq 65%	79 (40.9)
< 65%	114 (59.1)

Tots dos mètodes de càlcul de TTR mostren un control subòptim de l'INR, amb una mediana de TTR del 50% pel mètode directe i d'un 62.5% pel mètode de Rosendaal. Donat les diferències metodològiques existents, ambdós mètodes tenen llimdars diferents per catalogar un correcte seguiment. Pel que fa el mètode directe és considera un control correcte presentar un TTR \geq 60%, en canvi pel mètode de Rosendaal el llimdar augmenta fins a TTR \geq 65%. Els resultats de TTR correcte obtinguts a la nostra mostra són d'un 24.9% amb mètode directe i d'un 40.9% amb mètode de Rosendaal.

5.4 Avaluació de la conducta terapèutica davant dels controls del INR

S'han valorat els canvis realitzats a la dosificació dels dicumarínics en relació al INR que presentaven a les visites de control a la unitat d'hemostàsia habitual.

Del total de 6.622 determinacions avaluades en els 193 pacients, s'ha objectivat una mediana de conducta terapèutica adequada del 87.62%.

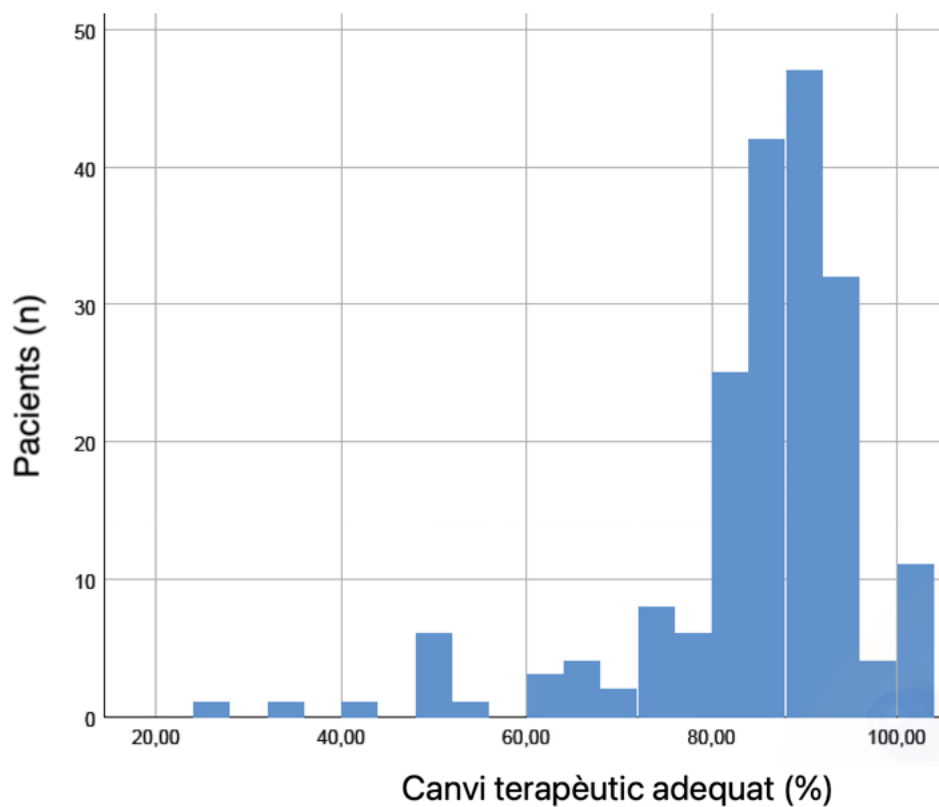


Figura 37: Histograma de freqüències que mostra la distribució del percentatge de conducta terapèutica adequada.

	Mediana (Q1-Q3)
Conducta terapèutica adequada	87.62% (82.60-91.87)

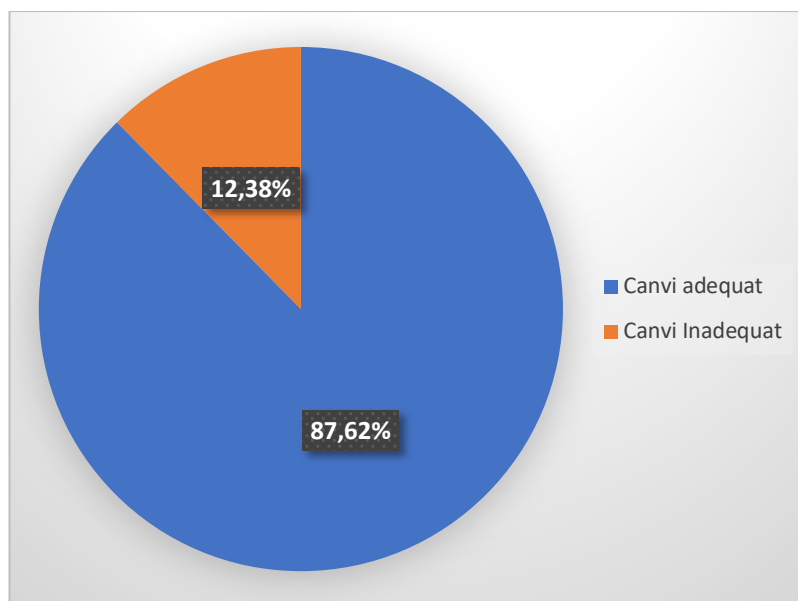


Figura 38: Gràfic per sectors que mostra la distribució de pacients amb conducta terapèutica adequada (*blau*) i conducta terapèutica inadequada (*taronja*).

Tot i que el percentatge de conducta terapèutica adequada és elevat, encara queda marge de millora, sobretot tenint en compte que el subgrup de pacients de la mostra presenten un alt risc d'esdeveniments cardiovasculars majors. Aquest 12.37% global de conductes terapèutiques inadequades pot ser conseqüència de la inèrcia terapèutica envers determinacions de INR limítrofs, que poden ser interpretades pels facultatius com a adequades quan en realitat no ho són, perllongant el control subòptim fins a la següent determinació.

5.5 Avaluació de variables associades al control de INR

5.5.1 Anàlisi univariant

En els pacients amb FA no valvular i AVC isquèmic aconseguir un correcte control de INR és molt important, donat l'alt risc de patir esdeveniments majors que presenten. En aquest apartat s'ha explorat la relació que tenen els diferents subgrups de variables recollides a l'estudi amb el control del INR.

La inferència estadística d'aquest apartat s'ha realitzat mitjançant el càlcul del TTR pel mètode de Rosendaal, donat que és el mètode recomanat per les guies de la pràctica clínica. S'ha considerat un TTR \geq 65% com a bon control del INR i un TTR $<$ 65% com a mal control de INR.

5.5.1.1 Anàlisi de les dades antropomètriques

L'anàlisi de les variables antropomètriques, tant de manera individualitzada com després de la categorització de l'edat i el IMC en diferents subgrups, no han mostrat cap associació amb el control del INR.

	TTR \geq 65%	TTR $<$ 65%	p	OR (IC 95%)
Edat (<i>mediana, Q1-Q3</i>)	78 (72-83)	79.90 (73-84)	0.62	1 (0.97-1.04)
Sexe (<i>n, %</i>)	Dona 46 (40.7) Home 33 (41.3)	Dona 67 (59.3) Home 47 (58.8)	0.94	0.97 (0.55-1.75)
Talla (<i>mediana, Q1-Q3</i>)	1.64 (1.53-1.67)	1.59 (1.52-1.66)	0.63	0.29 (0.002-39.42)
Pes (<i>mitjana, DS</i>)	69.07 (9.64)	71.03 (15.89)	0.56	1.01 (0.97-1.04)
IMC (<i>mediana, Q1-Q3</i>)	27.17 (25.22-29.93)	27.94 (25.56-31.24)	0.30	1.04 (0.95-1.14)

<i>(n, %)</i>	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p
Edat < 65	5 (31.3)	11 (68.8)	0.38
Edat ≥ 65 - < 75	22 (48.9)	23 (51.1)	
Edat ≥ 75	52 (39.3)	80 (60.6)	
	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p
IMC < 25	7 (46.7)	8 (53.3)	0.55
IMC ≥ 25 - < 30	18 (50)	18 (50)	
IMC ≥ 30	7 (35)	13 (65)	

5.5.1.2 Anàlisi dels factors de risc cardiovascular

En relació als factors de risc cardiovascular s'ha objectivat una tendència dels hipertensos, ex-fumadors i enòtics cap al pitjor control de INR. Tot i que cap ha arribat a assolir la significació estadística, aquestes variables presenten valors molt propers a aquesta.

<i>(n, %)</i>	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p
No fumador	55 (43.3)	72 (56.7)	0.09
Fumador actiu	7 (53.8)	6 (46.2)	
Ex-fumador	12 (27.3)	32 (72.7)	

	p	OR (IC 95%)
Comparativa entre fumador i no fumador	0.47	0.65 (0.21-2.06)
Comparativa entre grup ex-fumador i no fumador	0.06	2.04 (0.98-4.31)

	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p	OR (IC 95%)
HTA	57 (37.7)	94 (62.3)	0.08	1.84 (0.91-3.61)
DM	25 (35.2)	46 (64.8)	0.22	1.46 (0.80-2.67)
DLP	37 (39.4)	57 (60.6)	0.66	1.13 (0.64-2.02)
Enolisme	4 (22.2)	14 (77.8)	0.09	2.58 (0.81-8.17)

5.5.1.3 Anàlisi dels antecedents personals

En aquest apartat s'ha objectivat la relació estadísticament significativa no ajustada dels antecedents de cardiopatia isquèmica amb un pitjor control del INR. Els antecedents d'insuficiència cardíaca mostren una tendència cap al mal control de INR, però sense assolir la significació estadística.

La relació entre els antecedents personals i el control del INR es presenta a la següent taula:

	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p	OR (IC 95%)
AVC previ (n,%)	19 (35.8)	34 (64.2)	0.37	1.34 (0.69-2.58)
Cardiopatia isquèmica (n,%)	8 (25)	24 (75)	0.04	2.37 (1.03-5.58)
Insuficiència cardíaca (n,%)	20 (33.3)	40 (66.7)	0.15	1.59 (0.84-3.01)
Vasculopatia perifèrica (n,%)	24 (44.4)	30 (55.6)	0.54	0.82 (0.43-1.54)
Hemorràgia major (n,%)	11 (33.3)	22 (66.7)	0.33	1,48 (0.67-3.25)
Cirrosi (n,%)	2 (66.7)	1 (33.3)	0.36	0.34 (0.30-3.82)
MPOC (n,%)	8 (42.1)	11 (57.9)	0.91	0.95 (0.36-2.47)

5.5.1.4 Anàlisi de la funció renal

Cap de les variables estudiades per l'avaluació de la funció renal ha mostrat una relació amb el control del INR.

	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p	OR (IC 95%)
Creatinina (mg/dl) (<i>mediana i Q1-Q3</i>)	0.95 (0.81-1.13)	0.96 (0.75-1.23)	0.32	1.36 (0.74-2.50)
Filtrat glomerular (MDRD) (<i>mediana i Q1-Q3</i>)	68.5 (53.20-85)	67 (49.97-87)	0.70	1.00 (0.99-1.01)

ml/min/1.73m ² (n,%)	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p
FG < 30	3 (27.3)	8 (72.7)	0.62
FG 31-45	8 (38.1)	13 (61.9)	
FG 46-60	17 (48.8)	18 (51.4)	
FG > 60	51 (40.5)	75 (59.5)	

5.5.1.5 Anàlisi de la medicació concomitant

En aquest subgrup destaca la forta associació estadística no ajustada d'amiodarona amb el mal control de INR, presentant una OR 5.32 (1.17-24.11), essent congruent amb una àmplia evidència científica que relaciona aquest fàrmac amb el mal control de INR. També destaca l'absència d'associació de l'AAS amb el control de INR, no essent així amb clopidogrel que mostra una tendència cap al mal control. Donat que únicament hi ha un pacient a l'estudi amb triple teràpia, no es pot determinar l'associació d'aquesta amb el control del INR.

També s'ha objectivat una associació significativa no ajustada dels IECA i tendències de betabloquejants i espironolactona cap al mal control.

La relació entre la medicació concomitant i el control de INR es presenta a la següent taula:

	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p	OR (IC 95%)
AAS (n,%)	10 (37)	17 (63)	0.72	1.16 (0.50-2.70)
Clopidogrel (n,%)	2 (16.7)	10 (83.3)	0.08	3.54 (0.75-16.65)
Estatines (n,%)	34 (32.8)	55 (61.8)	0.52	1.20 (0.67-2.25)
Betabloquejants (n,%)	20 (31.7)	43 (68.3)	0.08	1.75 (0.93-3.31)
IECA (n,%)	22 (31.4)	48 (68.6)	0.04	1.85 (1.0-3.43)
ARA-II (n,%)	12 (44.4)	15 (55.6)	0.66	0.83 (0.36-1.89)
Diurètics (n,%)	36 (42.4)	49 (57.6)	0.66	0.88 (0.49-1.57)
Calci-antagonistes No Dihidropiridínics (n,%)	14 (42.4)	19 (57.6)	0.84	0.92 (0.43-1.97)
Calci-antagonistes dihidropiridínics (n,%)	10 (52.6)	9 (47.5)	0.21	0.55 (0.21-1.43)
Amiodarona (n,%)	2 (12.5)	14 (87.5)	0.01	5.32 (1.17-24.11)
Digoxina (n,%)	24 (40)	36 (60)	0.90	1.03 (0.56-1.93)

5.5.1.6 Anàlisi de les diferents escales

Les escales d'avaluació cardioembòlica (CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc) i l'escala d'avaluació de la comorbiditat (Charlson ajustada a edat) han mostrat una relació estadísticament significativa amb el control del INR.

Els pacients amb mal control del INR presenten puntuacions més elevades a aquestes escales respecte aquells amb un bon control. Les tres presenten un increment del risc similar, amb OR de 1.25 (1.04-1.50) de l'escala CHA₂DS₂-VASc, 1.29 (1.07-1.56) de l'escala Charlson i 1.37 (1.10-1.7) de l'escala CHADS₂.

- Escala d'avaluació cardioembòlica CHADS₂

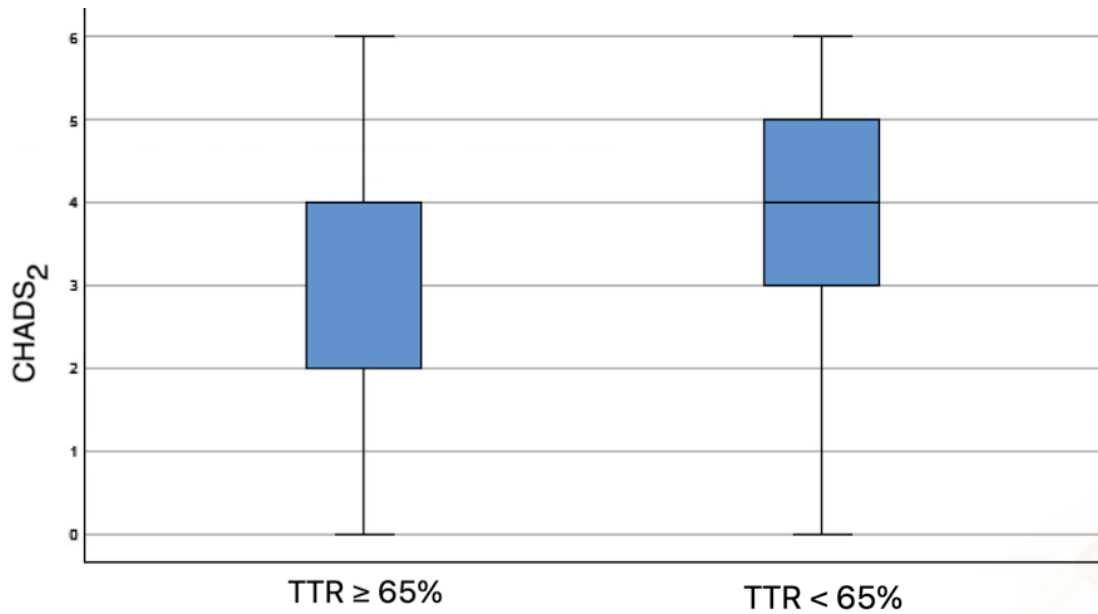


Figura 39: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala CHADS₂ en el grup de pacients amb TTR ≥ 65% o TTR < 65%. La línia negra representa la mediana.

	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p	OR (IC 95%)
CHADS ₂ (mediana Q1-Q3)	4 (2-4)	4 (3-5)	0.004	1.37 (1.10-1.7)

- Escala d'avaluació cardioembòlica CHA₂DS₂-VASc

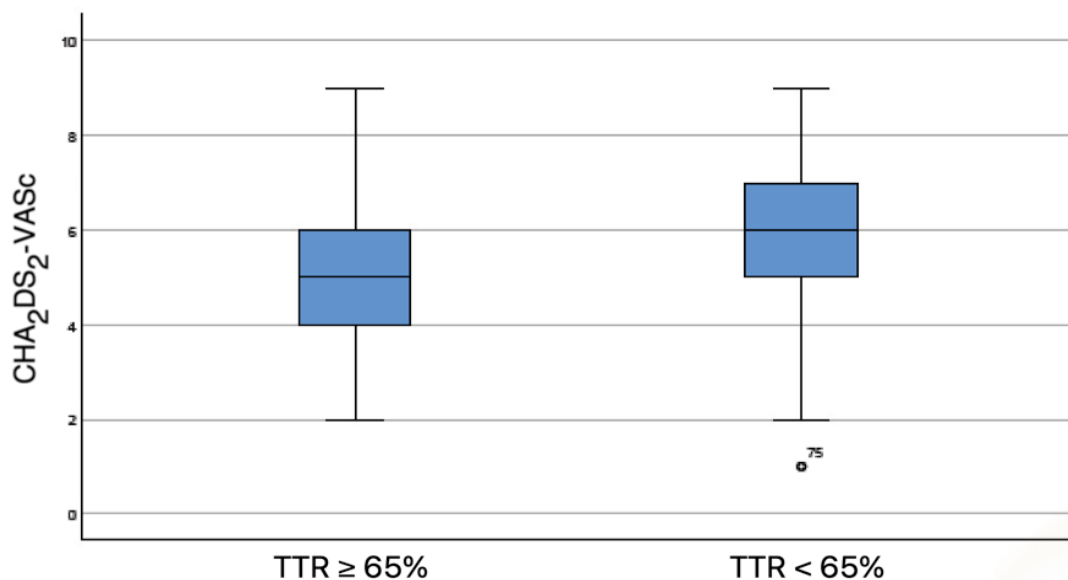


Figura 40: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions a l'escala CHA₂DS₂-VASc en el grup de pacients amb TTR ≥ 65% o TTR < 65%. La línia negra representa la mediana.

	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p	OR (IC 95%)
CHA₂DS₂-VASc (mediana Q1-Q3)	5 (4-6)	6 (4.75-7)	0.01	1.25 (1.04-1.50)

- Escala d'avaluació de la comorbiditat Charlson ajustada a edat

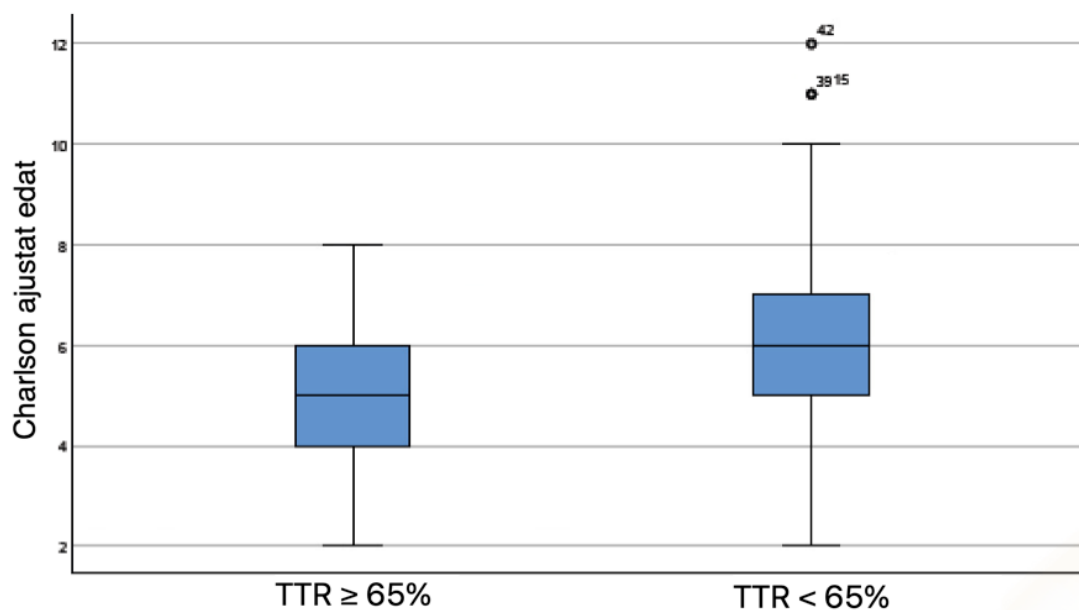


Figura 41: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala Charlson ajustada a edat en el grup de pacients amb TTR ≥ 65% o TTR < 65%. La línia negra representa la mediana.

	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p	OR (IC 95%)
Charlson (mediana Q1-Q3)	5 (4-6)	6 (6-7)	0.009	1.29 (1.07-1.56)

- Escala SAME-TT₂R₂ per a la predicció del control del INR

L'escala SAME-TT₂R₂ no ha mostrat una relació significativament estadística amb el control del INR, ni amb l'avaluació quantitativa ni qualitativa establint llindars de 0-1 (predictor de bon control) i ≥ 2 (predictor de mal control).

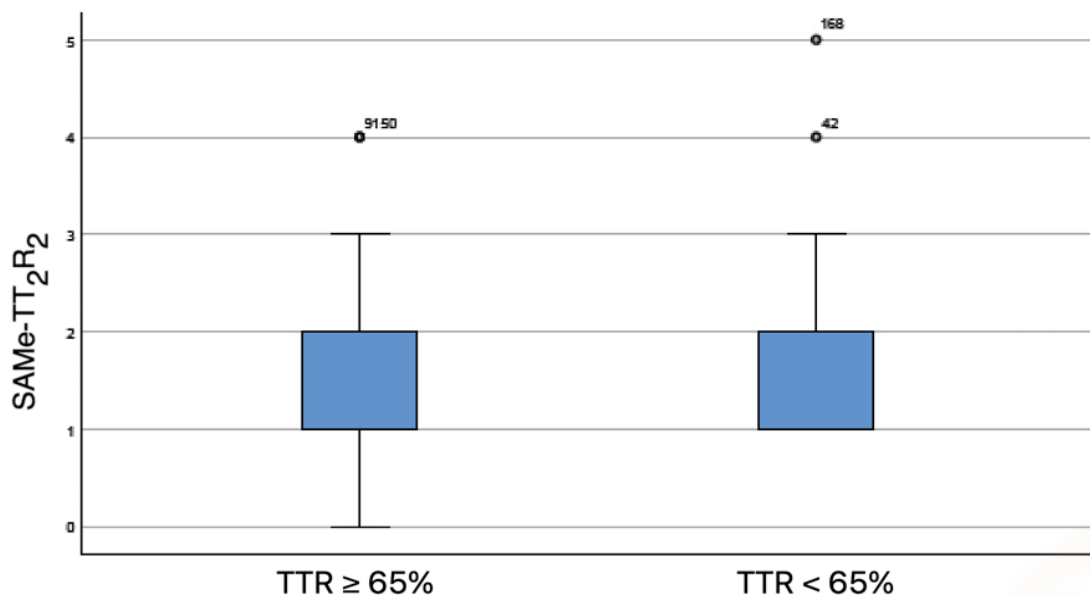


Figura 42: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala SAME-TT₂R₂ en el grup de pacients amb TTR ≥ 65% o TTR < 65%.

	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p	OR (IC 95%)
SAMe-TT₂R₂ (mitjana i DS)	1.69 (0.76)	1.77 (0.77)	0.52	1.14 (0.77-1.68)
SAMe-TT₂R₂ 0-1 (n,%)	27 (38)	44 (62)	0.69	0.88 (0.48-1.63)
SAMe-TT₂R₂ ≥ 2 (n,%)	45 (40.9)	65 (59.1)		

- **Escala HAS-BLED d'avaluació hemorràgica**

L'escala HAS-BLED mostra una tendència no significativa cap al control subòptim de INR. Aquesta escala realitza una avaluació de la comorbiditat similar a les escales d'avaluació cardioembòlica, de fet comparteixen les variables de HTA, AVC i edat > 65 anys.

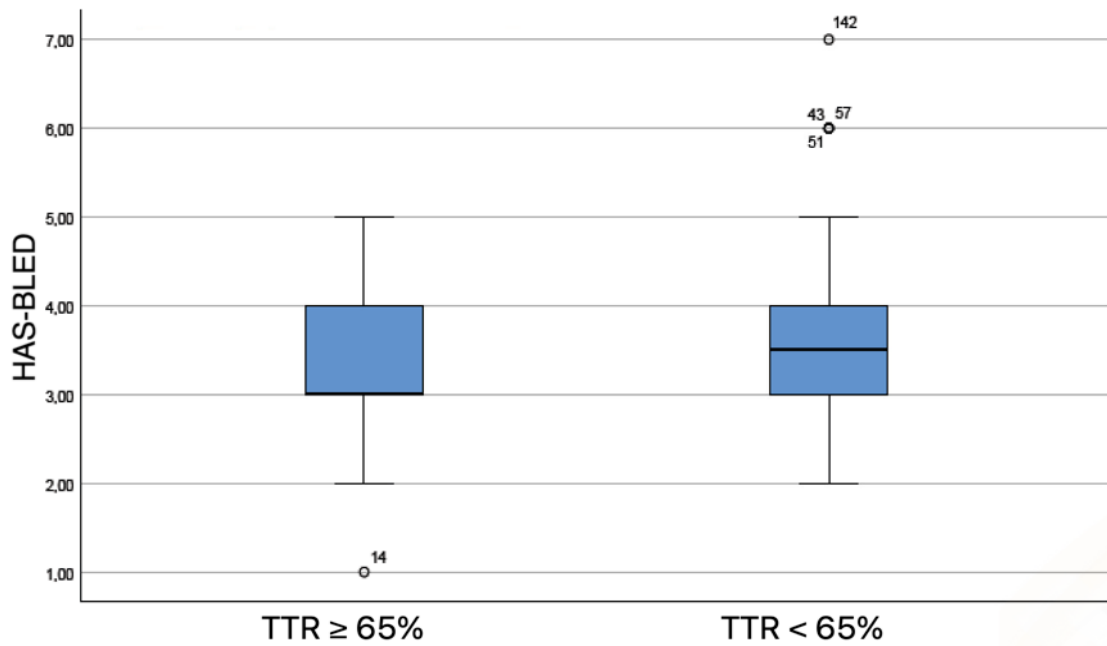


Figura 44: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala HAS-BLED en el grup de pacients amb TTR ≥ 65% o TTR < 65%. La línia negra representa la mediana.

	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p	OR (IC 95%)
HAS-BLED (<i>mediana Q1-Q3</i>)	3 (3-4)	3.5 (3-4)	0.09	1.28 (0.96-1.72)

- **Escala Barthel d'avaluació de l'estat funcional**

L'avaluació d'aquesta escala mostra que els pacients amb un grau de dependència major presenten una tendència no significativa cap al mal control del INR. L'anàlisi quantitatiu mostra que els pacients amb TTR < 65% presenten menys puntuació, amb una diferència de medianes entre els dos grups de 5 punts.

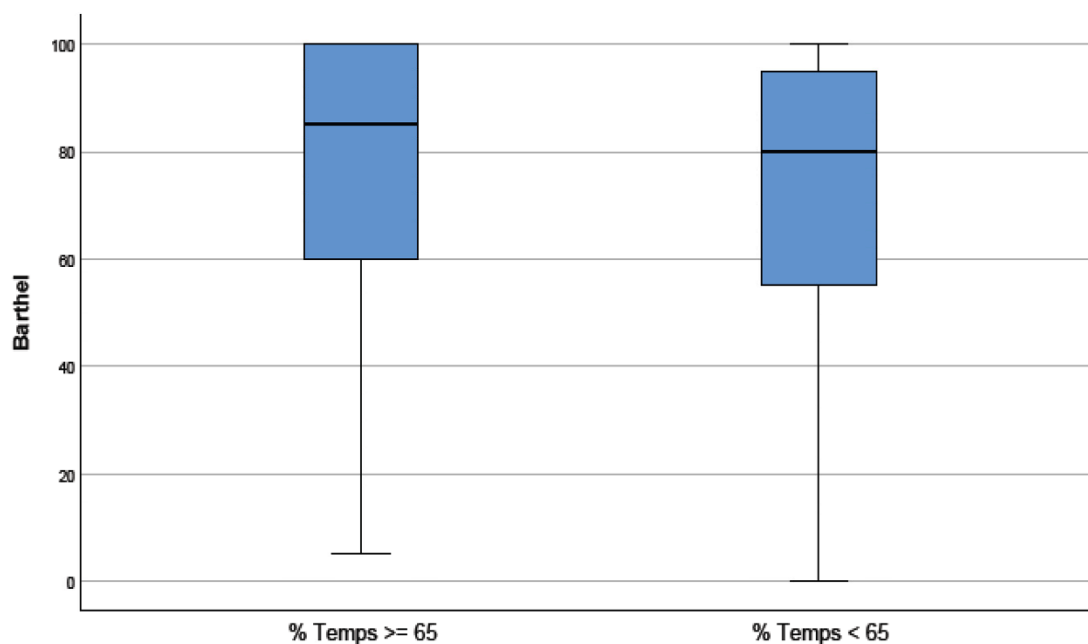


Figura 45: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala Barthel en el grup de pacients amb TTR \geq 65% o TTR < 65%. La línia negra representa la mediana.

	TTR \geq 65%	TTR < 65%	p	OR (IC 95%)
Barthel (mediana Q1-Q3)	85 (60-100)	80 (55-95)	0.21	0.99 (0.98-1.0)

Establint el llindar en una puntuació de 90, que dividiria a un grup amb seqüeles lleus o cap seqüela (puntuació 90-100) i altre amb seqüeles moderades-greus (puntuació < 90), també s'objectiva una tendència pràcticament significativa del grup amb una puntuació < 90 amb un pitjor control de INR. Objectivant-se un increment del 13% de pacients amb mal control al grup amb puntuació < 90.

BARTHEL	TTR \geq 65%	TTR < 65%	p	OR (IC 95%)
< 90 (n,%)	38 (34.9)	71 (65.1)	0.09	0.60 (0.32-1.09)
90-100 (n,%)	34 (47.29)	38 (52.8)		

5.5.1.7 Avaluació de la precisió pronòstica de les escales CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, Charlson i SAME-TT₂R₂ per al control del INR

S'ha analitzat la capacitat predictiva de les escales CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, Charlson ajustada a edat i SAME-TT₂R₂ per al control subòptim de INR (TTR < 65%). Les tres primeres escales han sigut seleccionades donat la seva relació estadísticament significativa, no ajustada, amb el control del INR i l'escala SAME-TT₂R₂ a causa de que està dissenyada específicament per predir el control del INR.

Les dues escales d'avaluació cardioembòlica i l'escala d'avaluació de la comorbiditat mostren uns valors d'àrea sota la corba al voltant de 0.60. Tot i que aquests són resultats discrets, ja que es consideren necessaris valors de 0.70 per una suficient capacitat predictiva, són superiors als mostrats per l'escala SAME-TT₂R₂ que assoleix uns valors de 0.52.

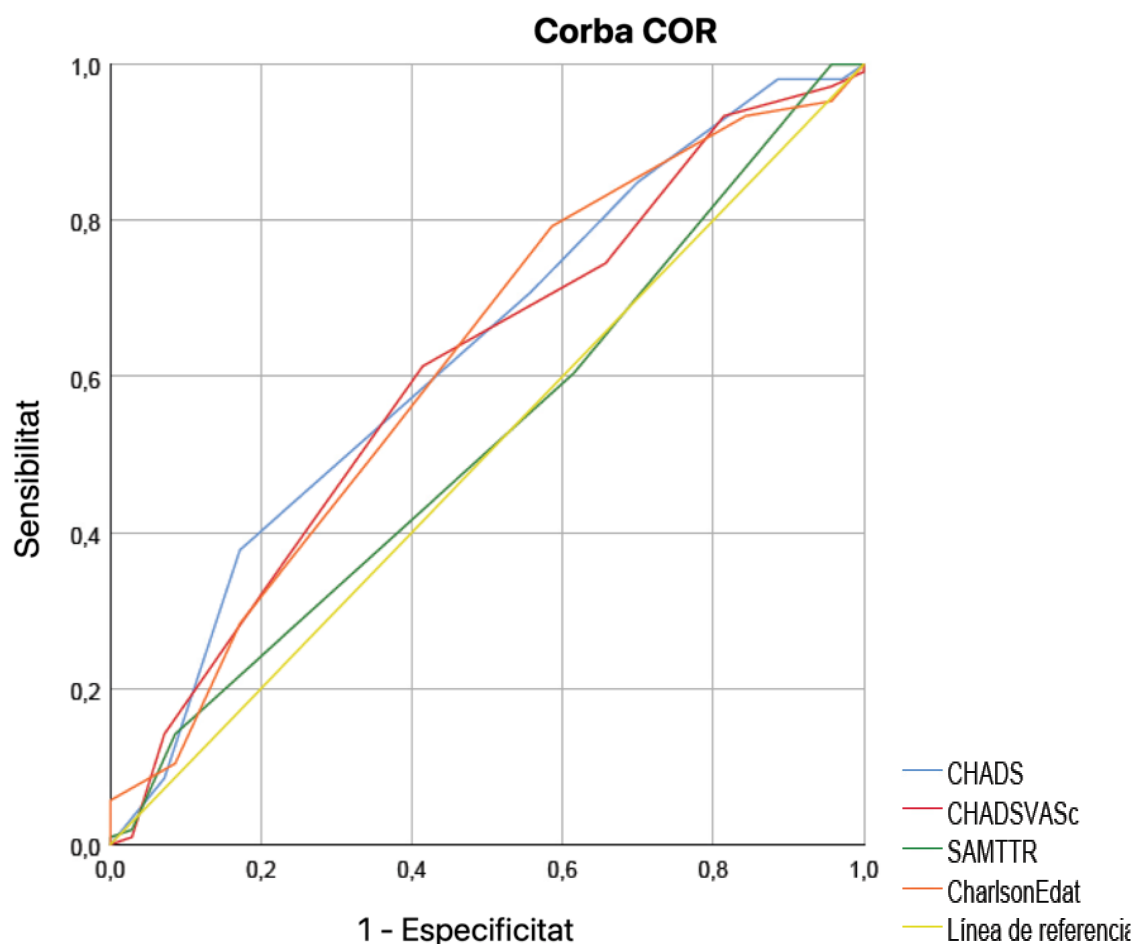


Figura 43: Representació gràfica dels valors de C-estadístic de les escales CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, SAME-TT₂R₂ i Charlson ajustada a edat.

	Àrea sota la corba (C-estadístic)
CHADS₂	0.63
CHA₂DS₂-VASc	0.61
Charlson ajustat a edat	0.62
SAMe-TT₂R₂	0.52

En conclusió, d'aquests resultats pot desprendre's que la comorbiditat és un dels factors més importants relacionats amb el mal control de INR i que aquesta relació és directament proporcional al nivell de comorbiditat. Les escales d'avaluació cardioembòlica i l'específica de la comorbiditat exploren exhaustivament la comorbiditat, atorgant un pes individual a cadascuna de les malalties o factors de risc existents.

5.5.1.8 Avaluació del impacte de la conducta terapèutica inadequada sobre el control del INR

L'avaluació de la conducta terapèutica inadequada mostra un impacte estadísticament significatiu, no ajustat, amb un pitjor control del INR. Aquests resultats mostren la importància que té el seguiment estret d'aquest grup de pacients i la necessitat de realitzar un ajust de la dosificació molt curós.

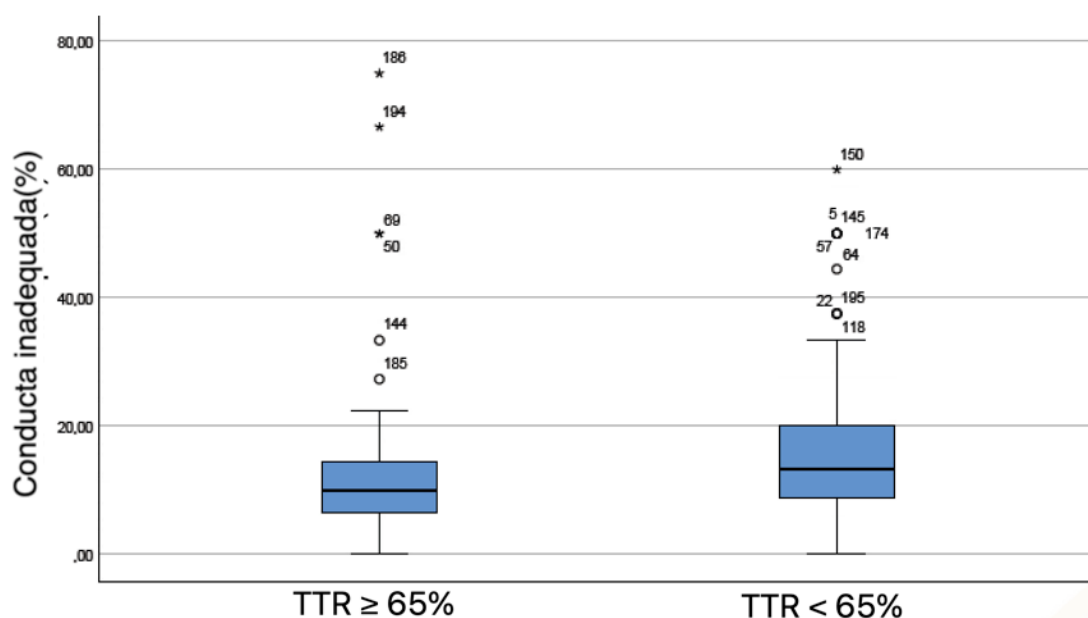


Figura 46: Diagrama de caixa que mostra la distribució del percentatge de conducta terapèutica inadequada segons presentar un TTR ≥ 65% o TTR < 65%. La línia negra representa la mediana.

	TTR ≥ 65%	TTR < 65%	p	OR
Conducta terapèutica inadequada % (mediana Q1-Q3)	10 (6.32-14.41)	13.33 (8.81-20)	0.002	1.02 (1.0-1.06)

5.5.2 Anàlisi multivariant de les variables associades amb el control del INR

A la taula es detallen totes les odds ratio (OR) de les variables associades estadísticament al control del INR mitjançant l'anàlisi no ajustat.

Un cop realitzat l'anàlisi ajustat per les possibles variables de confusió trobades al model de regressió (*Stepwise Regression*), s'objectiva la relació estadísticament significativa i independent de les variables ex-fumador, HTA, amiodarona i l'escala Charlson ajustada a edat cap al mal control del INR, essent les OR expressades a la taula.

	Univariable OR (IC 95%)	p	Multivariable OR (IC 95%)	p
Ex-fumador	2.04 (0.98-4.31)	0.06	2.75 (1.19-6.36)	0.014
HTA	1.84 (0.91-3.61)	0.08	2.70 (1.2-6.09)	0.016
Enolisme	2.58 (0.81-8.17)	0.09		
Antecedents insuficiència cardíaca	1.59 (0.84-3.01)	0.15		
Antecedents cardiopatia isquèmica	2.37 (1.03-5.58)	0.04		
Clopidogrel	3.54 (0.75-16.65)	0.08		
Estatines	1.75 (0.93-3.31)	0.08		
Betabloquejants	1.75 (0.93-3.31)	0.08		
Amiodarona	5.32 (1.17-24.11)	0.01	6.19 (1.26-30.40)	0.025
CHA₂DS₂-VAsc	1.25 (1.04-1.50)	0.01		
HAS-BLED	1.28 (0.96-1.72)	0.09		
Barthel	0.99 (0.98-1.0)	0.21		
Charlson ajustat a edat	1.29 (1.07-1.56)	0.009	1.29 (1.04-1.61)	0.021
SAMe-TT₂R₂	1.14 (0.77-1.68)	0.52		
Canvi tractament inadequat	1.02 (1.0-1.06)	0.05		

De l'anàlisi ajustat destaca l'amiodarona com a factor que provoca un major risc de presentar un mal control del INR amb un OR 6.19 (1.26-30.40), molt per sobre dels ex-fumadors i hipertensos amb HR al voltant de 2.7.

D'altre banda, en el nostre estudi l'escala Charlson ajustada a edat és la única que mostra una relació independent amb el control del INR. Aquesta relació és directament proporcional al control subòptim del INR, es a dir, a més comorbiditat pitjor control del INR.

5.6 Esdeveniments cardiovasculars durant el seguiment

Els pacients de la mostra han presentat un total de 67 esdeveniments cardiovasculars, el que representa una prevalença del 34% durant els 796 dies de seguiment mig i una taxa d'incidència de 25.13 per 100 persones-any. Aquests resultats mostren l'elevat risc cardiovascular d'aquest tipus de pacients.

Els esdeveniments cardiovasculars s'han distribuït de la següent manera:

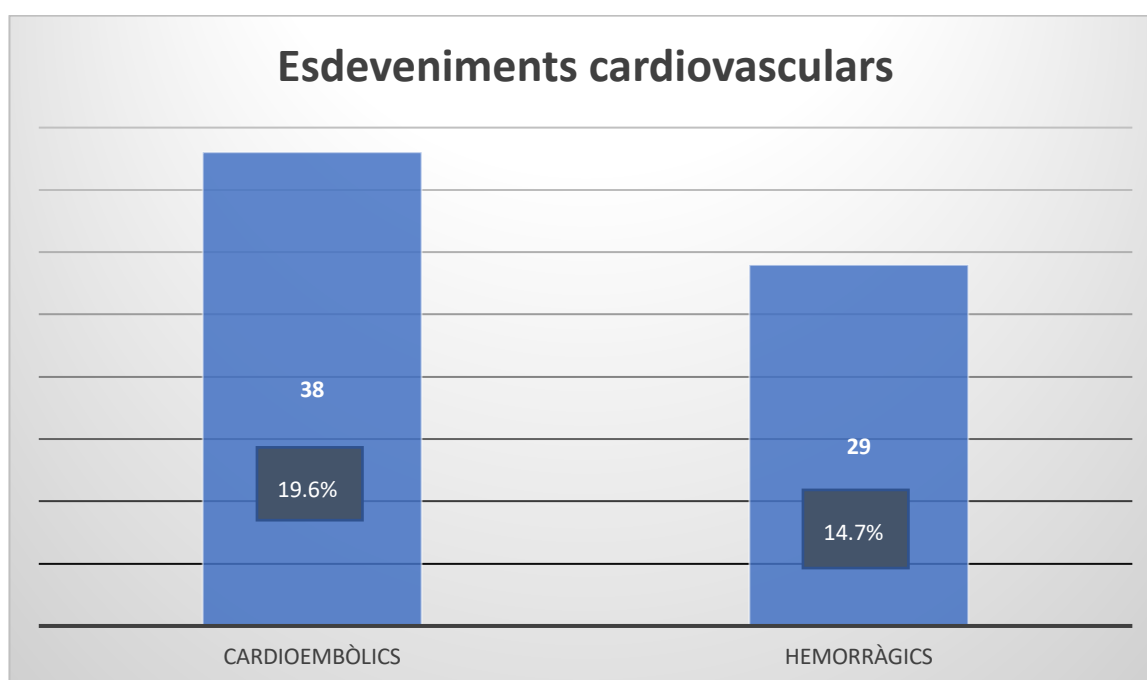


Figura 47: Diagrama de barres que mostra la distribució dels esdeveniments cardiovasculars. *En blanc el número d'esdeveniments i enquadrat el percentatge respecte a la mostra.*

	Prevalença (%)	Taxa d'incidència (<i>n per 100 persones-any</i>)
Esdeveniments combinats	34	25.13
Esdeveniments cardioembòlics	19.3	16.76
Esdeveniments hemorràgics	14.7	13.39

Els esdeveniments cardioembòlics han sigut els més freqüents amb un total de 38, el que representa una prevalença durant el seguiment del 19.3% i una taxa d'incidència de 16.76 per 100 persones-any.

La distribució dels esdeveniments ha sigut la següent:

- **Esdeveniments cardioembòlics: 38**
 - AVC: 28
 - AIT 7
 - Embòlia sistèmica: 3

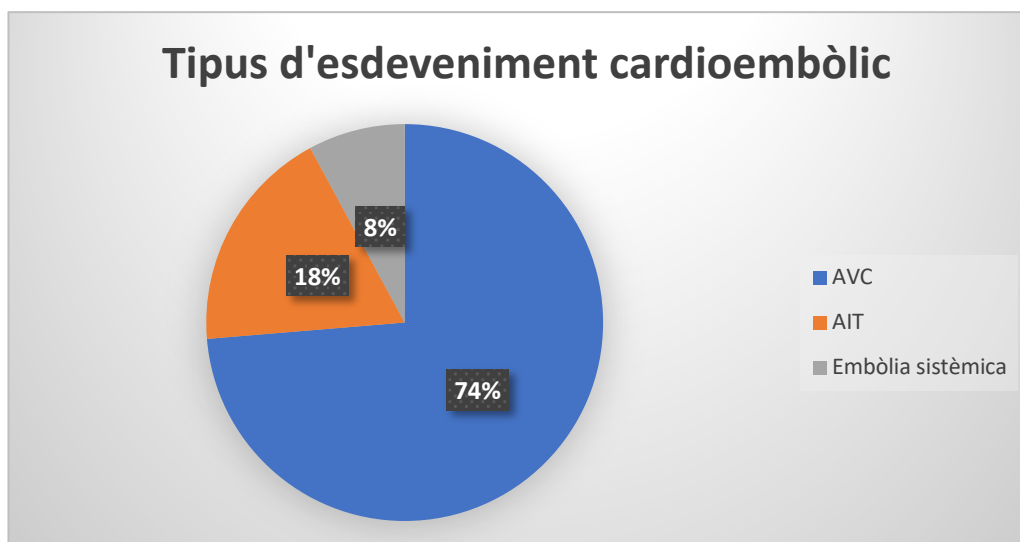


Figura 48: Gràfic per sectors que mostra la distribució dels diferents tipus d'esdeveniments cardioembòlics.

L'esdeveniment cardioembòlic més repetit ha sigut el AVC seguit del AIT, arribant conjuntament al 92% d'aquest grup. Aquestes dades mostren l'alt risc cardioembòlic d'aquest tipus de malalts i la importància que té l'anticoagulació.

En relació als esdeveniments hemorràgics, s'han objectivat un total de 29, el que significa una prevalença del 14.7% i una taxa d'incidència de 13.39 per 100 persones-any. La distribució dels esdeveniments ha sigut la següent:

- **Esdeveniments hemorràgics majors: 14**
 - AVC hemorràgics: 7
 - HSA: 4
 - Hematúria: 1
 - Hematoma de teixits tous: 1

- Hemorràgia digestiva: 1

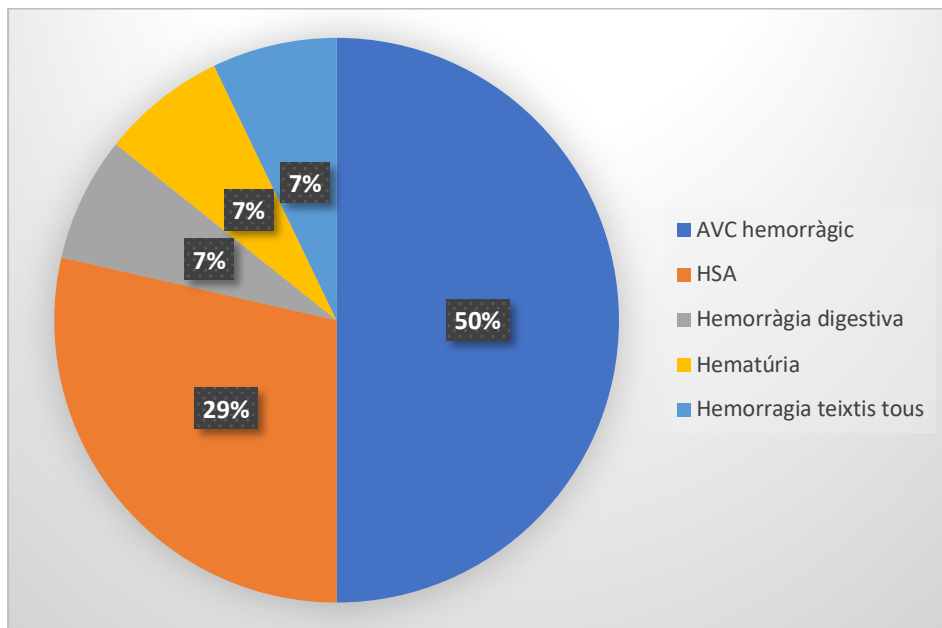


Figura 49: Gràfic per sectors que mostra la distribució dels diferents tipus d'esdeveniments hemorràgics majors.

El AVC hemorràgic és l'esdeveniment més freqüent d'aquest grup representant el 50%, seguit de la HSA traumàtica amb un 29%. El que representa que la gran majoria d'hemorràgies majors són de causa intracranial, les quals són el tipus d'hemorràgia amb pitjor pronòstic.

- **Esdeveniments hemorràgics no majors però clínicament rellevant: 15**
 - Hemorràgia digestiva: 5
 - Hemorràgia de teixits tous: 3
 - Hematúria: 3
 - Epistaxi 2
 - Hemartrosi 2

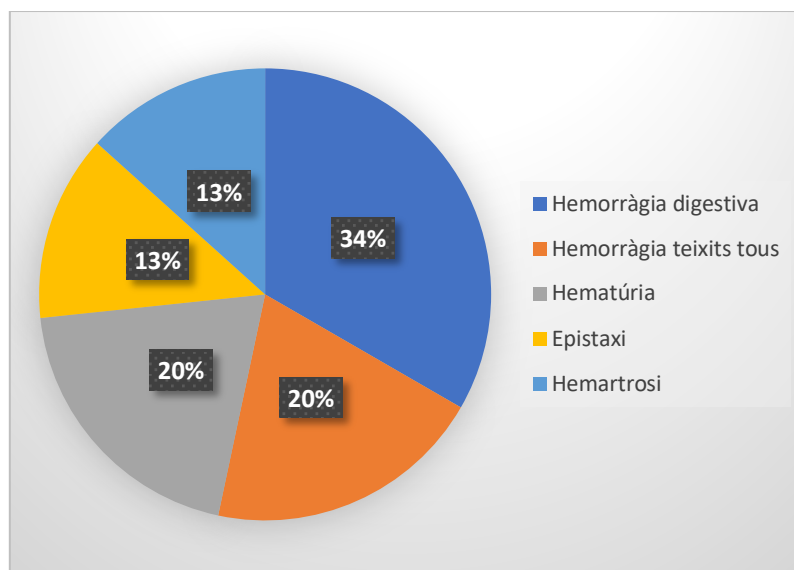


Figura 50: Gràfic per sectors que mostra la distribució dels diferents tipus d'esdeveniments hemorràgics no majors però clínicament rellevants.

Al grup d'hemorràgies no majors però clínicament rellevants l'esdeveniment més freqüent són les hemorràgies digestives amb un 34%. Aquest tipus d'hemorràgies es troben molt relacionades amb el tractament anticoagulant, i en el cas dels dicumarínics solen ser secundaries a lesions digestives preexistents. Seguint a aquests tipus d'hemorràgies, ens trobem les hemorràgies de teixits tous i l'hematúria que representen un 20% cadascuna.

5.7 Mortalitat de causa cardiovascular durant el seguiment

S'han objectivat un total de 42 morts de causa cardiovascular, que representa una prevalença del 21.31% durant el temps de l'estudi i una taxa d'incidència de 4.61 per 100 pacients-any, amb una mitjana de supervivència de 9.28 anys. El temps de seguiment s'ha realitzat des de la data d'inclusió fins al 31/12/2017.

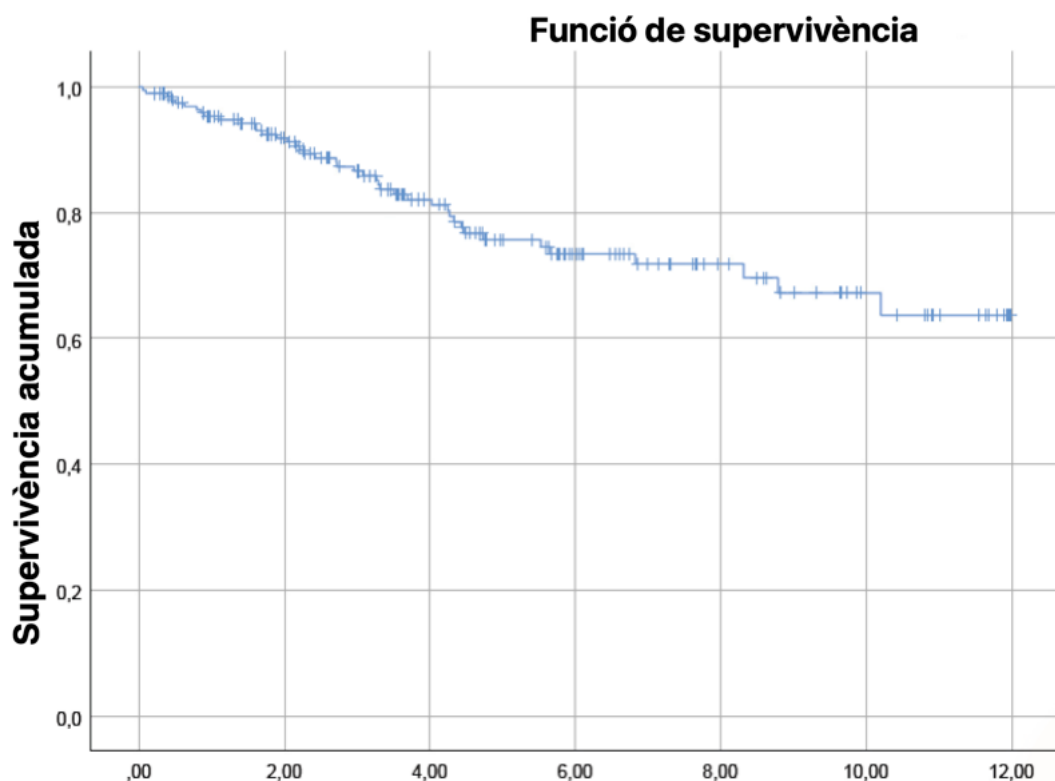


Figura 51: Corba de Kaplan-Meier per a la incidència de mortalitat de causa cardiovascular. L'eix d'abscisses representa els anys i el d'ordenades el percentatge de supervivència.

	Número de pacients (% respecte la població)	Taxa d'incidència (n per 100 persones-any)
Mortalitat de causa cardiovascular	42 (21.32)	4.61

	Mitjana (IC 95%)
Supervivència (anys)	9.26 (8.56-9.97)

** En aquest cas la supervivència s'expressa amb la mitjana donat que al no arribar al 50% de la mortalitat no es pot calcular la mediana. **

5.8 Mortalitat de qualsevol causa durant el seguiment

S'han objectivat un total de 100 morts per qualsevol causa, que representa una prevalença del 50.76% durant el temps de seguiment i una taxa d'incidència de 10.97 per 100 pacients-any, amb una mediana de supervivència de 5.67 anys. El temps de seguiment s'ha realitzat des de la data d'inclusió fins al 31/12/2017.

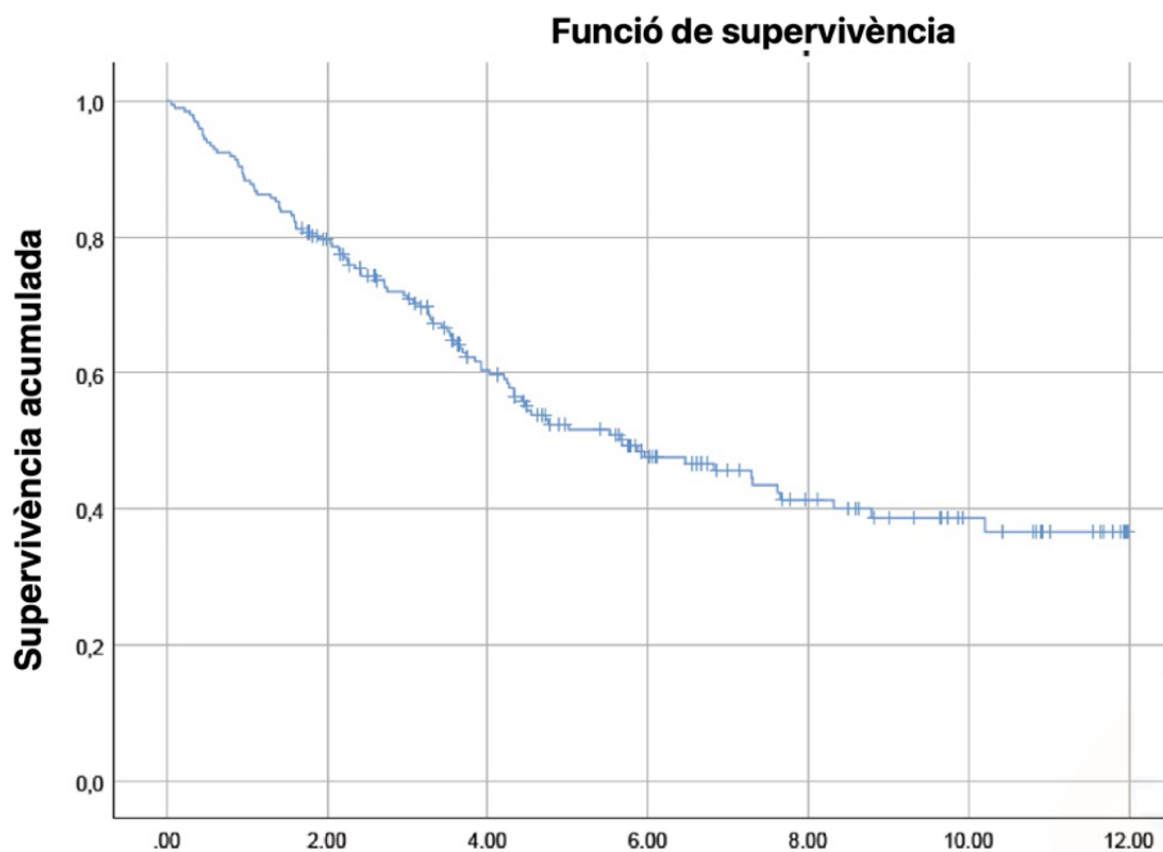


Figura 52: Corba de Kaplan-Meier per a la incidència de mortalitat de qualsevol causa. L'eix d'abscisses representa els anys i el d'ordenades el percentatge de supervivència.

	Número de pacients (%) <i>(pacients de la població)</i>	Taxa d'incidència (<i>n per 100 persones-any</i>)
Mortalitat per qualsevol causa	100 (50.76)	10.97

	Mediana (IC 95%)
Supervivència (anys)	5.67 (3.63-7.71)

Les taxes d'incidència tant de mortalitat cardiovascular (4.61 %/any) com de mortalitat per qualsevol causa (10.91 %/any) han sigut elevades. Tot i això eren esperables donat la alta comorbiditat i edat avançada dels pacients que componen l'estudi.

Els esdeveniments cardiovasculars representen la causa més freqüent de mortalitat, esdevenint al nostre estudi el 42% del total de la mortalitat objectivada. L'anàlisi de les corbes de supervivència mostra que la gran majoria de la mortalitat es dona en els primers 4 anys d'haver patit un esdeveniment cardiovascular major, com és en aquest cas un AVC cardioembòlic.

5.9 Avaluació de variables associades als esdeveniments cardiovasculars

5.9.1 Anàlisi univariant

5.9.1.1 Avaluació de la relació del control del INR amb els esdeveniments

En aquest apartat s'avalua l'impacte del control del INR calculat per Rosendaal sobre els esdeveniments que han presentat els pacients de la mostra. Els esdeveniments es divideixen en cardioembòlics i hemorràgics, incloent-se en aquesta variable tant les hemorràgies majors com no majors però clínicament rellevants. El control del INR s'ha realitzat fins a la presentació de l'esdeveniment o fins a la fi del seguiment.

El control del INR s'ha avaluat de dos maneres diferents, tractant la variable de manera quantitativa i de manera qualitativa, establint el llindar de TTR $\geq 65\%$ recomanat a les guies de la pràctica clínica.

L'avaluació del INR com a variable quantitativa no ha mostrat una relació significativament estadística amb l'aparició d'esdeveniments de manera global. Tot i així, quan es realitza l'avaluació individualitzada, els pacients amb esdeveniments hemorràgics mostren una tendència a presentar un pitjor control de INR.

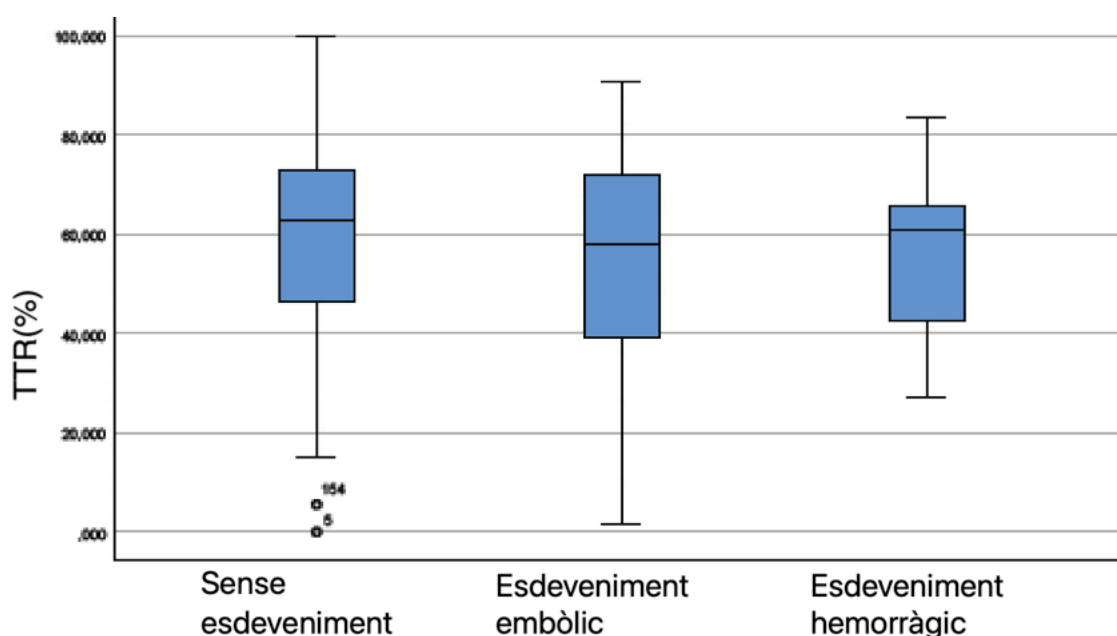


Figura 53: Diagrama de caixa que mostra la distribució del TTR segons els diferents tipus d'esdeveniments. La línia negra representa la mediana.

	TTR (mediana, Q1-Q3)
No esdeveniment	62.93 (46.14-72.87)
Esdeveniment cardioembòlic	57.92 (39.19-72.51)
Esdeveniment hemorràgic	60.72 (41.92-65.73)

Comparativa global entre els 3 grups	p (0.27)
Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments cardioembòlics	p (0.27)
Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments hemorràgics	p (0.17)

L'avaluació qualitativa s'ha realitzat comparant el grup de pacients amb bon control de INR (TTR \geq 65%) amb els de mal control INR (TTR < 65%). El grup de pacients amb un mal control mostra un increment net del 10% d'esdeveniments respecte al grup que presenta un correcte control de INR. El grup amb mal control presenta un 21.1% d'esdeveniments cardioembòlics i un 17.5% d'esdeveniments hemorràgics, el que suposa al voltant del 5% d'increment respecte al grup que presenta un correcte control de INR. Aquestes diferències no assoleixen la significació estadística, però donat que la tendència és clara, probablement amb una mostra més gran s'objectivarien diferències significatives.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
TTR \geq 65% (n,%)	57 (72.2)	13 (16.5)	9 (11.4)	0.28
TTR < 65% (n,%)	70 (61.4)	24 (21.1)	20 (17.5)	

5.9.1.2 Avaluació del valor del INR en el moment de l'esdeveniment

Mitjançant l'anàlisi de les determinacions de INR realitzades en el moment de presentar l'esdeveniment, s'han pogut objectivar diferències significatives en el nivell d'anticoagulació entre els diferents tipus d'esdeveniments.

Els esdeveniments cardioembòlics presenten una mediana de INR de 1.73, el que és un valor infraterapèutic i significativament més baix que l'objectivat als esdeveniments hemorràgics, essent la mediana d'aquest grup de 2.5. L'anàlisi qualitatiu mostra que el 78.6% de les determinacions de INR

en el moment dels esdeveniments cardioembòlics i el 71.4% dels hemorràgics es trobaven fora de rang, el que constata la importància d'aconseguir un correcte control de INR en aquest grup de pacients.

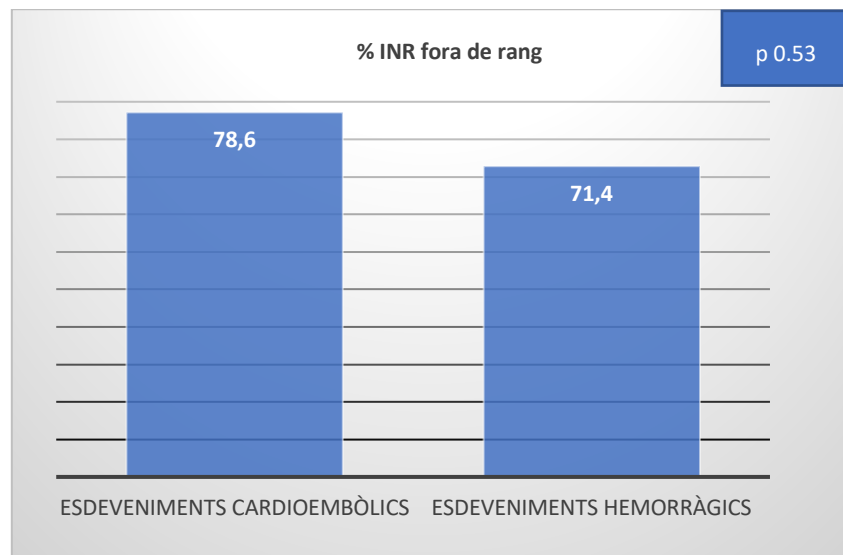


Figura 54: Diagrama de barres que mostra la distribució de pacients amb INR fora de rang segons el tipus d'esdeveniment cardiovascular.

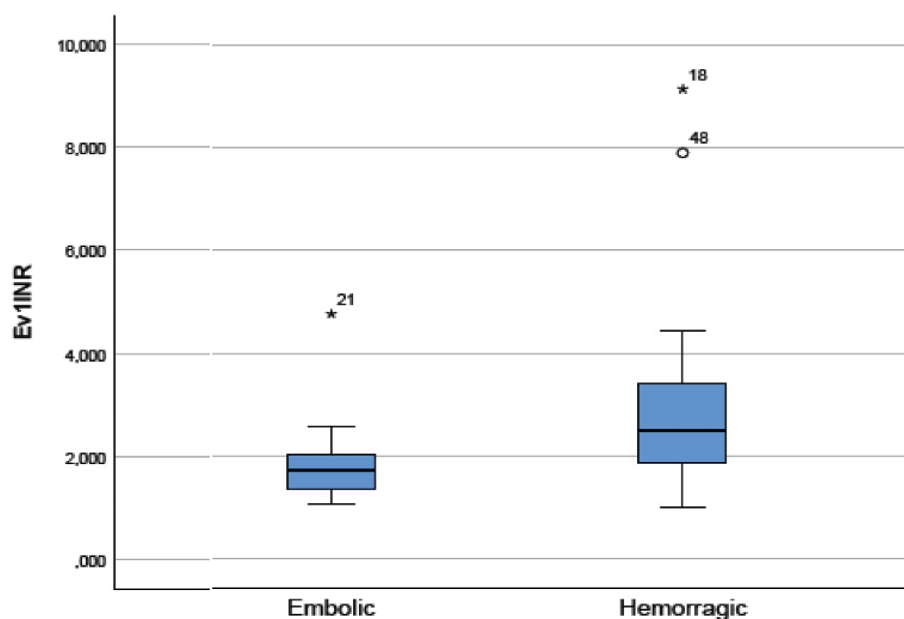


Figura 55: Diagrama de caixa que mostra el distribució dels valors del INR en el moment de presentar un esdeveniment cardiovascular. L'eix d'abscisses mostra els grup amb esdeveniment cardioembòlic i esdeveniment hemorràgic i el d'ordenades el valor del INR. La línia negra representa la mediana.

	INR (mediana, Q1-Q3)	P
Esdeveniment cardioembòlic	1.73 (1.36-2.04)	0.01
Esdeveniment hemorràgic	2.5 (1.83-3.46)	

5.9.1.3 Impacte de la conducta terapèutica inadequada sobre els esdeveniments cardiovasculars

No s'ha trobat una relació de la conducta terapèutica inapropiada sobre els esdeveniments. Tot que aquest estudi ha mostrat una associació, no ajustada, de la conducta inapropiada amb el pitjor control del INR, probablement la mida de la mostra no sigui suficient per aconseguir mostrar l'impacte de la conducta inapropiada sobre els esdeveniments.

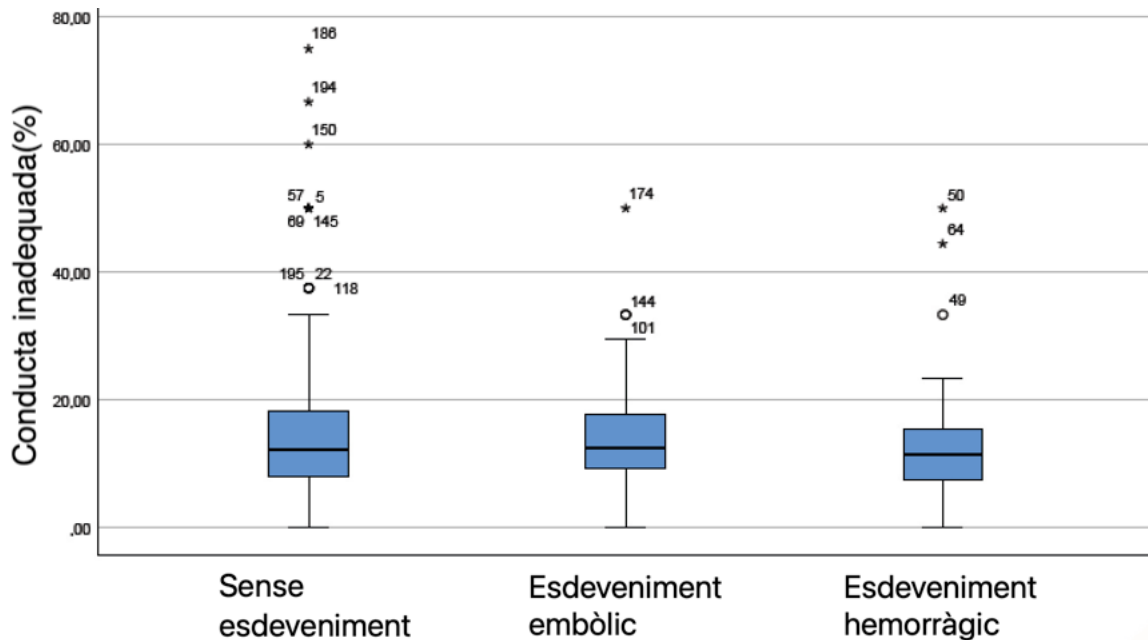


Figura 56: Diagrama de caixa que mostra la distribució del percentatge de conducta terapèutica inadequada segons els diferents tipus d'esdeveniments. La línia negra representa la mediana.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
Conducta terapèutica inadequada % (n,%)	12.31 (7.82-18.18)	12.50 (8.96-17.75)	11.49 (6.92-16.23)	0.64

5.9.1.4 Anàlisi de les variables antropomètriques

En aquest apartat destaca el sexe com a factor predisposant a un tipus concret d'esdeveniment cardiovascular. Per un banda, el sexe femení presenta una probabilitat augmentada d'esdeveniments cardioembòlics i el masculí més probabilitat d'esdeveniments hemorràgics. La relació del sexe femení amb l'augment del risc cardioembòlic està molt documentat a la literatura, un dels millors exemples és la seva inclusió a l'escala de valoració cardioembòlica CHA₂DS₂-VASc.

La resta de variables antropomètriques no han mostrat una relació directe amb els esdeveniments.

SEXE	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
Dona (n,%)	78 (66.1)	27 (23.5)	12 (10.4)	0.05
Home (n,%)	54 (65.9)	11 (13.4)	17 (20.7)	
Edat (anys) (mediana, Q1-Q3)	79 (72-86)	79.5 (73.75-90.10)	79 (69.5-85)	0.61
Talla (m) (mediana, Q1-Q3)	1.60 (1.53-1.67)	1.56 (1.47-1.62)	1,61 (1.57-1.68)	0.22
Pes (Kg) (mediana, Q1-Q3)	70.21 (12.40)	72 (16.40)	67.63 (13.46)	0.69
IMC (mediana, Q1-Q3)	27.93(25.54-35.30)	26.51 (25.46-40.27)	27.09 (22.22-35.19)	0.66

5.9.1.5 Anàlisi dels factors de risc cardiovascular

En el nostre estudi no s'ha objectivat cap relació estadísticament significativa dels factors de risc cardiovascular amb els esdeveniments cardiovasculars. Únicament s'ha trobat una tendència cap a l'increment del risc hemorràgic dels pacients fumadors actius.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
No fumador (n,%)	84 (64.5)	31 (23.8)	15 (11.5)	0.10
Exfumador (n,%)	29 (65.9)	5 (11.4)	10 (22.7)	
Fumador actiu (n,%)	7 (53.8)	2 (15.4)	4 (30.8)	
HTA (n,%)	102 (66.2)	29 (18.8)	23 (14.9)	0.94
DM (n,%)	48 (65.8)	17 (23.3)	8 (11)	0.35
DLP (n,%)	66 (68.8)	17 (17.7)	13 (13.5)	0.72
Enolisme (n,%)	12 (66.7)	4 (22.2)	2 (11.1)	0.85

5.9.1.6 Anàlisi dels antecedents personals

No s'ha objectivat una relació estadísticament significativa dels antecedents personals amb els esdeveniments. Únicament s'ha evidenciat una tendència no significativa cap a un risc més elevat d'esdeveniments cardioembòlics als pacients amb vasculopatia perifèrica.

Els resultats obtinguts en aquest apartat es mostren a la següent taula:

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
AVC previ (n,%)	35 (63.3)	11 (20)	9 (16.4)	0.89
Cardiopatia isquèmica (n,%)	22 (68.8)	5 (15.6)	5 (15.6)	0.85
Insuficiència cardíaca (n,%)	43 (68.3)	12 (19)	8 (12.7)	0.85
Vasculopatia perifèrica (n,%)	41 (73.2)	6 (10.7)	9 (16.1)	0.15
Antecedents hemorràgia major (n,%)	23 (65.7)	7 (20)	5 (14.3)	0.99
Cirrosi (n,%)	3 (100)	0	0	0.45
MPOC (n,%)	11 (57.9)	3 (15.8)	5 (26.3)	0.32

5.9.1.7 Anàlisi de la funció renal

No s'ha objectivat cap relació estadística de la funció renal, tant valorada de manera quantitativa amb creatinina i filtrat glomerular ni de manera qualitativa en els diferents estadis.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
Creatinina (mg/dl) <i>(mediana, Q1-Q3)</i>	0.97 (0.77-1.23)	0.88 (0.72-1.13)	0.97 (0.83-1.20)	0.31
Filtrat glomerular (ml/min/1.73m²) <i>(mediana, Q1-Q3)</i>	67 (51.75-81.50)	70.5 (57.75-90.25)	65 (47-89.50)	0.58

<i>ml/min/1.73m²(n,%)</i>	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
FG < 30	7 (63.6)	3 (27.3)	1 (9.1)	0.55
FG 31-45	15 (71.4)	1 (4.8)	5 (23.8)	
FG 46-60	26 (70.3)	7 (18,9)	4 (10.8)	
FG > 60	82 (64.1)	27 (21.1)	19 (14.8)	

5.9.1.8 Anàlisi de la medicació concomitant

- Fàrmacs relacionats amb els esdeveniments hemorràgics

S'ha objectivat una relació entre el tractament antiagregant i l'increment de les hemorràgies, que tot i no arribar a ser estadísticament significativa mostra una clara tendència. Els pacients amb AAS i clopidogrel han mostrat un 25% i 33.3% d'hemorràgies respectivament, que significativa més del doble que els pacients sense aquest tractament. Aquests resultats són congruents amb els trobats a la literatura, on a les guies clíniques actuals no es recomana l'associació d'antiagregants amb anticoagulants, excepte als primer any d'un síndrome coronari agut. Donat que solament hi ha un pacient amb triple teràpia a tota la cohort no es pot explorar aquesta associació.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
AAS (n,%)	16 (57.1)	5 (17.9)	7 (25)	0.29
Absència AAS (n,%)	108 (66.7)	32 (19.8)	22 (13.6)	

Comparativa entre grup sense esdeveniments i esdeveniments hemorràgics	p (0.12)	OR 2.15 (0.79-5-83)
---	-----------------	----------------------------

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
Clopidogrel (n,%)	6 (50)	2(16.7)	4 (33.3)	0.19
Absència clopidogrel (n,%)	119 (66.5)	35 (19.6)	25 (14)	

Comparativa entre grup sense esdeveniments i esdeveniments hemorràgics	p (0.07)	OR 3.17 (0.83-12.08)
---	-----------------	-----------------------------

També destaca l'efecte protector sobre les hemorràgies que han presentat els betabloquejants.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
Betabloquejants (n,%)	46 (73)	12 (19)	5 (7.9)	0.15
Absència betabloquejants (n,%)	83 (62.4)	26 (19.5)	24 (18)	

Comparativa entre grup sense esdeveniments i esdeveniments hemorràgics	p (0.05)	OR 0.37 (0.13-1.052)
---	-----------------	-----------------------------

- **Fàrmacs relacionats amb els esdeveniments cardioembòlics**

L'anàlisi no ajustat ha mostrat un efecte protector dels diurètics sobre els esdeveniments cardioembòlics, objectivant-se una reducció del 50% d'aquest tipus d'esdeveniments respecte als pacients no tractats.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
Diürètics (n,%)	64 (72.7)	11 (12.5)	13 (14.8)	0.07
Absència diürètics (n,%)	65 (60.2)	27 (25)	16 (14.8)	

Comparativa entre grup sense esdeveniments i esdeveniments cardioembòlics	p (0.02)	OR 0.41 (0.19-0.90)
--	-----------------	----------------------------

D'altre banda, s'ha objectivat un increment del risc cardioembòlic als pacients tractats amb calcioantagonistes dihidropiridínics. Aquesta relació no es troba descrita i tampoc hi ha un plausibilitat biològica que la pugui sustentar, per tant el més probable es que es tracti d'una relació casual deguda al baix nombre de pacients amb aquest tractament.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
Ca.Ant. Dihidropiridínics (n,%)	10 (52.6)	7 (36.8)	2 (10.5)	0.13
Absència Ca.Ant. Dihidropiridínics (n,%)	111 (67.3)	29 (17.6)	25 (15.2)	

Comparativa entre grup sense esdeveniments i esdeveniments cardioembòlics	p (0.05)	OR 2.68 (0.94-7.65)
--	-----------------	----------------------------

La digoxina no mostra un increment d'esdeveniments majors, trobant-se aquests en un 34% en ambdós grups. Però al grup de pacient que han patit un esdeveniment major s'objectiva un increment d'esdeveniments cardioembòlics, els quals arriben al 26.2% que contrasta amb el 8.2% de hemorràgics.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
Digoxina (n,%)	40 (65.6)	16 (26.2)	5 (8,2)	0.09
Absència digoxina (n,%)	89 (65.9)	22 (16.3)	24 (17.8)	

Comparativa entre grup esdeveniments hemorràgics i esdeveniments cardioembòlics	p (0.03)	OR 0.28 (0.09-0.91)
--	-----------------	----------------------------

- **Medicació no relacionada amb els esdeveniments**

A continuació es mostren les taules de contingència de les variables que no han mostrat relació amb els esdeveniments.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
Estatines (n,%)	62 (67.4)	15 (16.3)	15 (16.3)	0.55
IECA (n,%)	45 (60.8)	16 (21.6)	13 (17.6)	0.50
ARA-II (n,%)	17 (63)	5 (18.5)	5 (18.5)	0.84
Espironolactona (n,%)	8 (53.3)	4 (26.7)	2 (20)	0.57
Calci-antagonistes No Dihidropiridínics (n,%)	20 (58.8)	9 (26.5)	5 (14.7)	0.51
Amiodarona (n,%)	10 (62.5)	3 (18.8)	3 (18.8)	0.89

5.9.1.9 Anàlisi de les escales

• **Escales d'avaluació cardioembòlica**

L'escala CHA₂DS₂-VASc ha mostrat una relació significativament estadística, no ajustada, amb el risc d'esdeveniments cardioembòlics, no trobant-se aquesta associació amb l'escala CHADS₂. Aquests resultats podrien trobar-se en relació amb la millor valoració de la comorbiditat que fa l'escala CHA₂DS₂-VASc.

D'altre banda totes dues escales no han estat discriminatòries alhora de detectar esdeveniments combinats ni esdeveniments hemorràgics, el que es troba en concordança amb la literatura, ja que estan dissenyades per a la predicció específica d'esdeveniments cardioembòlics.

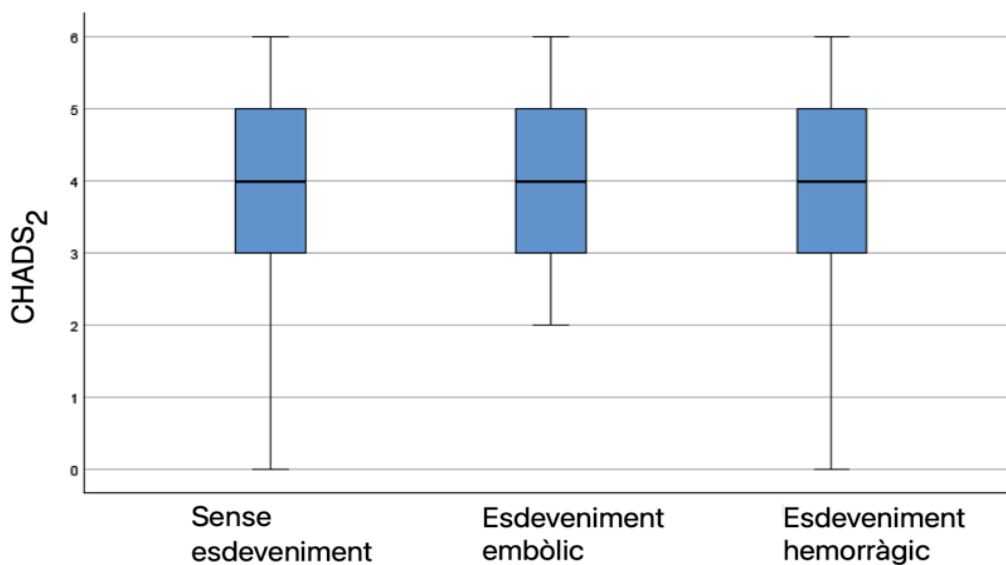


Figura 57: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala CHADS₂ segons els diferents tipus d'esdeveniments. *La línia negra representa la mediana.*

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
CHADS₂ (mediana, Q1-Q3)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	0.37

Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments cardioembòlics	p (0.20)
Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments hemorràgics	p (0.41)

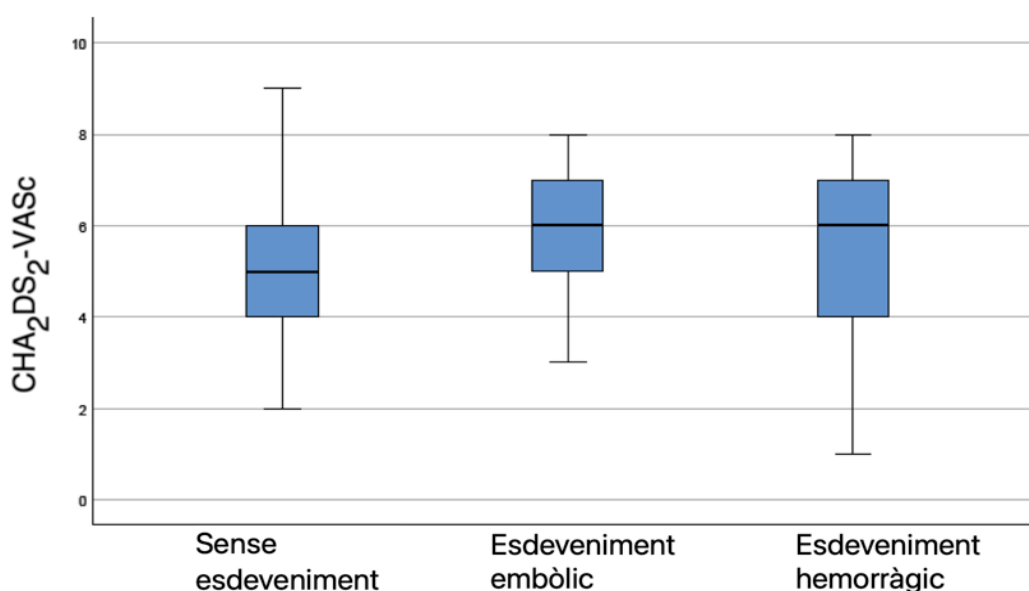


Figura 58: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala CHA₂DS₂-VASc segons els diferents tipus d'esdeveniments. *La línia negra representa la mediana.*

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
CHA ₂ DS ₂ -VASC (mediana, Q1-Q3)	5 (4-6)	6 (5-7)	6 (4-7)	0.09

Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments cardioembòlics	p (0.02)
Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments hemorràgics	p (0.77)

- Escala d'avaluació hemorràgica

Al nostre estudi l'escala HAS-BLED no ha mostrat una capacitat predictiva de cap tipus d'esdeveniment. Els esdeveniments hemorràgics mostren una mediana de 4, un punt per sobre de la dels pacients sense esdeveniments i amb esdeveniments cardioembòlics, però sense que aquestes diferències siguin significatives.

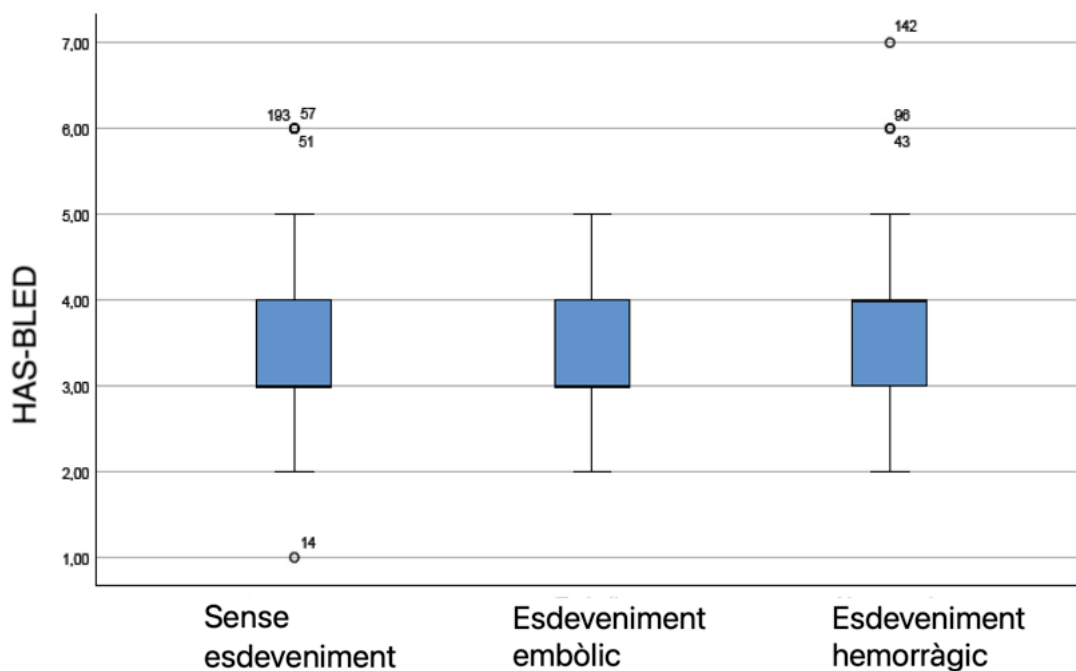


Figura 59: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala HAS-BLED segons els diferents tipus d'esdeveniments. La línia negra representa la mediana.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
HAS-BLED (mediana, Q1-Q3)	3 (3-4)	3 (3-4)	4 (3-4)	0.78

Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments cardioembòlics	p (0.78)
Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments hemorràgics	p (0.57)

- **Escales d'avaluació de la comorbiditat i de l'estat funcional**

Tant l'escala Charlson ajustada a edat com l'escala Barthel no han mostrat una relació amb els esdeveniments. És important remarcar que aquestes escales no han estat dissenyades per a la predicció d'esdeveniments cardiovasculars ni a la discriminació entre ells, únicament l'escala Charlson té relació amb la mortalitat. Els resultats obtinguts amb l'escala Charlson amb una mediana de puntuació als grups d'entre 5 i 6, és un exemple de l'alta comorbiditat de la mostra, el que com ja s'ha comentat prèviament pot ser un factor de confusió per trobar diferències entre els grups.

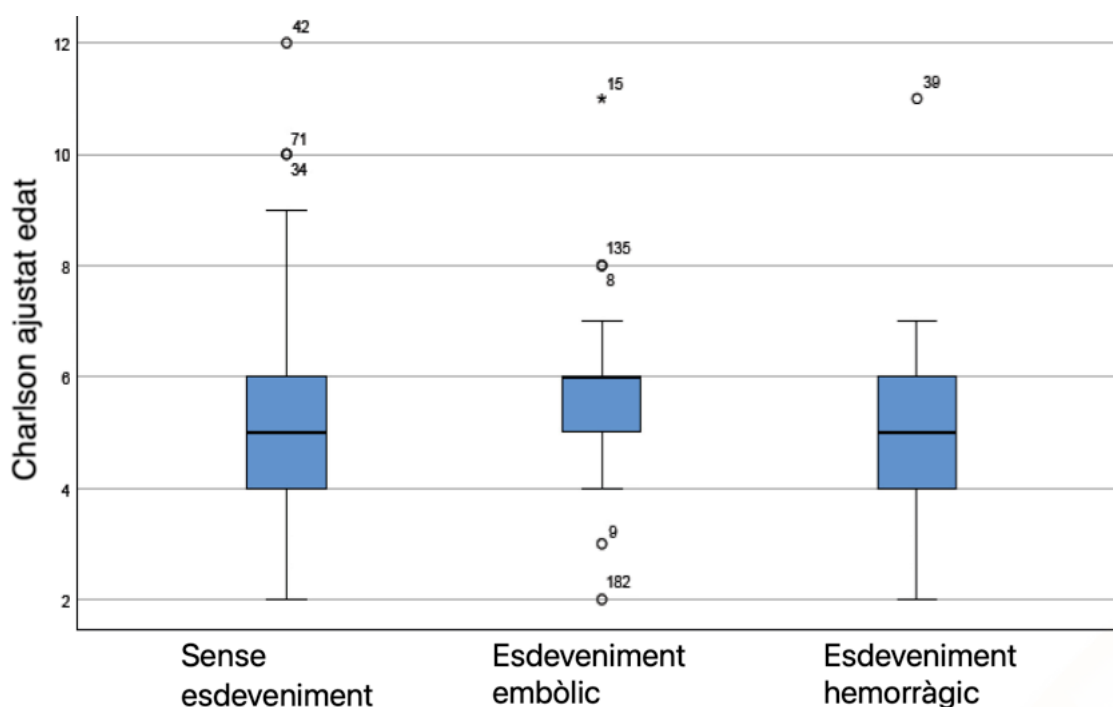


Figura 60: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala Charlson ajustada a edat segons els diferents tipus d'esdeveniments. La línia negra representa la mediana.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
Charlson ajustat edat <i>(mediana, Q1-Q3)</i>	5 (4-6.25)	6 (5-6.5)	5 (4-6)	0.24

Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments cardioembòlics	p (0.39)
Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments hemorràgics	p (0.22)

L'avaluació de l'escala funcional Barthel mostra resultats interessants. Tot i que, al realitzar l'avaluació quantitativa no s'objectiva relació entre els esdeveniments, això canvia quan s'avalua de manera quantitativa.

S'han establert 4 grups relacionats amb el grau de dependència: ≤ 40 (dependència severa), 41-89 (dependència moderada-lleu), 90-99 (independència sense pràcticament cap seqüela) i 100 (cap seqüela post-AVC). L'avaluació dels grups mostra diferències entre ells, objectivant-se un increment d'esdeveniments embòlics al grup amb puntuacions entre 41 i 89, i un increment d'hemorràgies al grup amb puntuacions entre 90 i 99. El resultat més controvertit és l'efecte protector que presenta la dependència severa (≤ 40), que probablement estigui en relació a l'absència de detecció d'esdeveniments donat la greu situació que presenten aquests pacients i per tant, una falsa asseveració.

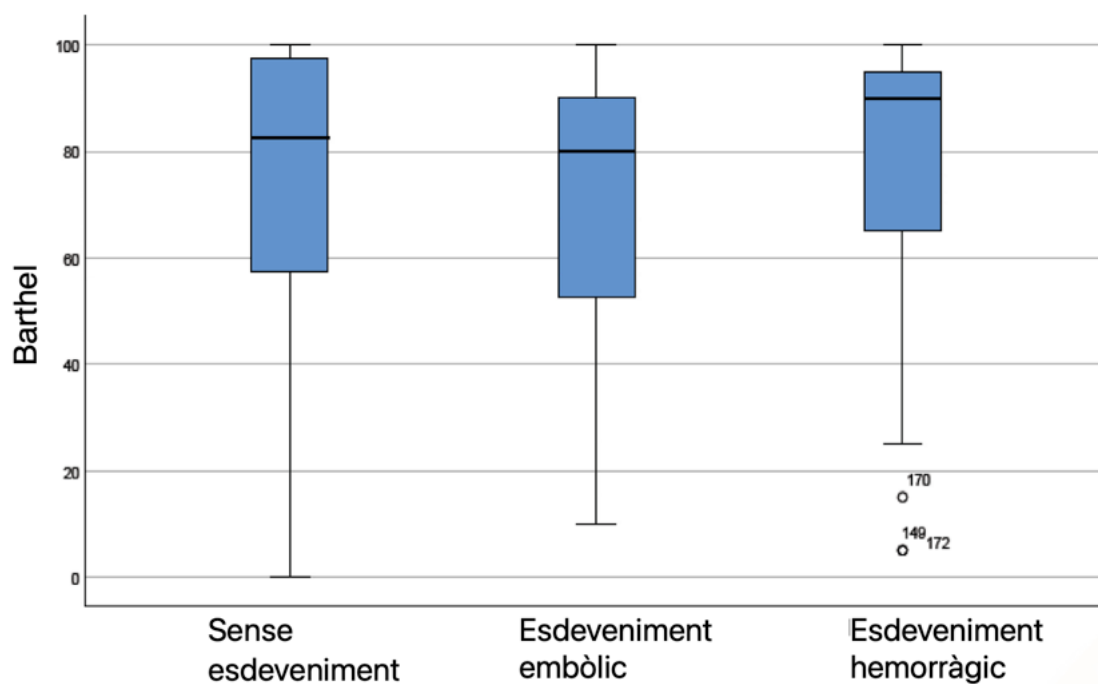


Figura 61: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala Barthel segons els diferents tipus d'esdeveniments. *La línia negra representa la mediana.*

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
Barthel (mediana, Q1-Q3)	82.5 (56.25-98.75)	80 (50-90)	90 (62.5-97.5)	0.24

Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments cardioembòlics	p (0.37)
Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments hemorràgics	p (0.23)

BARTHEL (n,%)	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
< 40	22 (78.6)	1 (3.6)	5 (17,9)	0.001
41-89	53 (64.6)	23 (28)	6 (7.3)	
90-99	15 (44.1)	8 (23.5)	11 (32.4)	
100	120 (65.2)	35 (19)	29 (15.8)	

- Escala de predicció de control del INR

Com era esperable no s'ha trobat cap associació d'aquesta escala amb els esdeveniments, ni de manera quantitativa ni qualitativa. Aquesta escala ha estat dissenyada per a la predicció del control de INR.

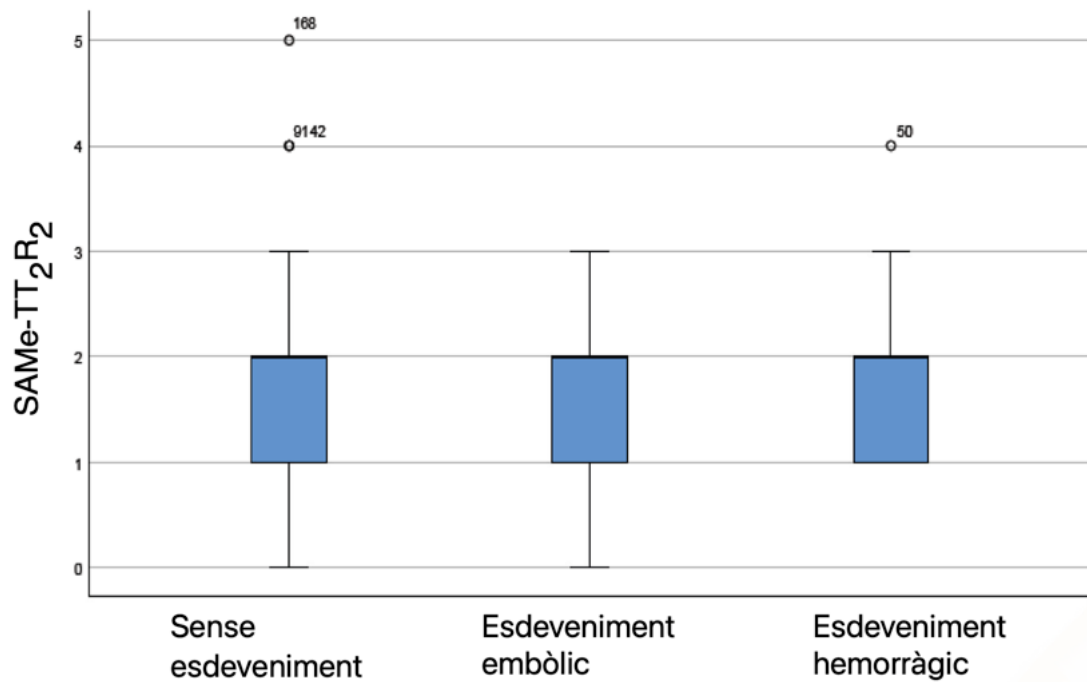


Figura 62: Diagrama de caixa que mostra la distribució de puntuacions de l'escala SAME-TT₂R₂ segons els diferents tipus d'esdeveniments. La línia negra representa la mediana.

	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
SAME-TT₂R₂ (mitjana, DS)	1.72 (0.77)	1.69 (0.67)	1.90 (0.86)	0.47

Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments cardioembòlics	p (0.83)
Comparativa entre grup sense esdeveniment i esdeveniments hemorràgics	p (0.26)

SAME-TT ₂ R ₂ (n,%)	No esdeveniment	Esdeveniment cardioembòlic	Esdeveniment hemorràgic	p
0-1	48 (66.7)	13 (18.1)	11 (15.3)	0.94
≥ 2	72 (64.3)	22 (19.6)	18 (16.1)	

5.9.2 Anàlisi multivariant de les variables associades amb els esdeveniments cardioembòlics

A la taula es detallen totes les OR de les variables associades als esdeveniments cardioembòlics mitjançant l'anàlisi no ajustat.

Un cop realitzat l'anàlisi ajustat per les possibles variables de confusió trobades al model de regressió (Stepwise Regression), s'objectiva la relació estadísticament significativa i independent dels diürètics i l'escala CHA₂DS₂-VAsc.

	Univariable OR (IC 95%)	p	Multivariable OR (IC 95%)	p
Sexe femení	1.74 (0.79-3.81)	0.16		
Diurètics	0.41 (0.19-0.90)	0.024	0.30 (0.13-0.70)	0.005
Calci-antagonistes Dihidropiridínics	2.68 (0.94-7.65)	0.058		
CHA₂DS₂-VAsc	1.26 (0.99-1.6)	0.05	1.41 (1.09-1.81)	0.008

L'anàlisi ajustat mostra l'efecte protector dels diürètics sobre els esdeveniments cardioembòlics. Essent aquest un dels resultats més sorprenents de l'estudi i no trobant-se aquesta associació descrita a la literatura.

L'escala CHA₂DS₂-VAsc és l'única que presenta una associació independent amb els esdeveniments cardioembòlics. Tot i la alta comorbiditat que presenten els pacients de l'estudi aquesta escala continua mostrant el seu bon funcionament a la detecció d'esdeveniments cardioembòlics.

5.9.3 Anàlisi multivariant de les variables associades amb els esdeveniments hemorràgics

A la taula es detallen totes les OR, obtingudes de l'anàlisi no ajustat, de les variables associades als esdeveniments hemorràgics.

Un cop realitzat l'anàlisi ajustat per les possibles variables de confusió trobades al model de regressió (Stepwise Regression), s'objectiva la relació estadísticament significativa i independent del clopidogrel

i els betabloquejants. Tot i no arribar a la significació estadística, l'AAS mostra una tendència clara cap a l'augment dels esdeveniments hemorràgics.

	Univariable OR (IC 95%)	p	Multivariable OR (IC 95%)	p
Fumador actiu	3.2 (0.83-12.39)	0.05		
AAS	2.15 (0.79-5.83)	0.13	2.53 (0.93-6.87)	0.06
Clopidogrel	3.17 (0.83-12.08)	0.07	3.84 (1.01-14.46)	0.04
Betabloquejants	0.37 (0.13-1.05)	0.05	0.35 (0.12-0.99)	0.05

L'anàlisi ajustat mostra un increment del risc d'entre 2 i 4 vegades d'esdeveniments hemorràgics en els pacients antiagregats. Aquesta relació és estadísticament significativa pel clopidogrel, no així per l'AAS tot i que mostra resultats molt a prop de la significació, i tant sols sembla ser secundari a un baix número de pacients antiagregats.

D'altra banda, també destaca l'efecte protector dels betabloquejants sobre els esdeveniments hemorràgics. Un dels efectes plausibles per explicar aquesta protecció pot ser la reducció de l'estrès parietal vascular que promouen aquests fàrmacs.

5.10 Avaluació de les variables associades amb mortalitat de causa cardiovascular

5.10.1 Avaluació de l'impacte del control del INR

S'ha objectivat una relació estadísticament significativa del mal control del INR amb l'increment de la mortalitat cardiovascular. Els pacients amb TTR < 65% han mostrat una mortalitat cardiovascular del 24.6% amb una mitjana de supervivència de 8.56 anys, el que representa al voltant d'un 10% més de mortalitat cardiovascular i una disminució de supervivència de gairebé 2 anys.

	Mortalitat Cardiovascular
TTR ≥ 65% (n,%)	12 (15.2)
TTR < 65% (n,%)	28 (24.6)

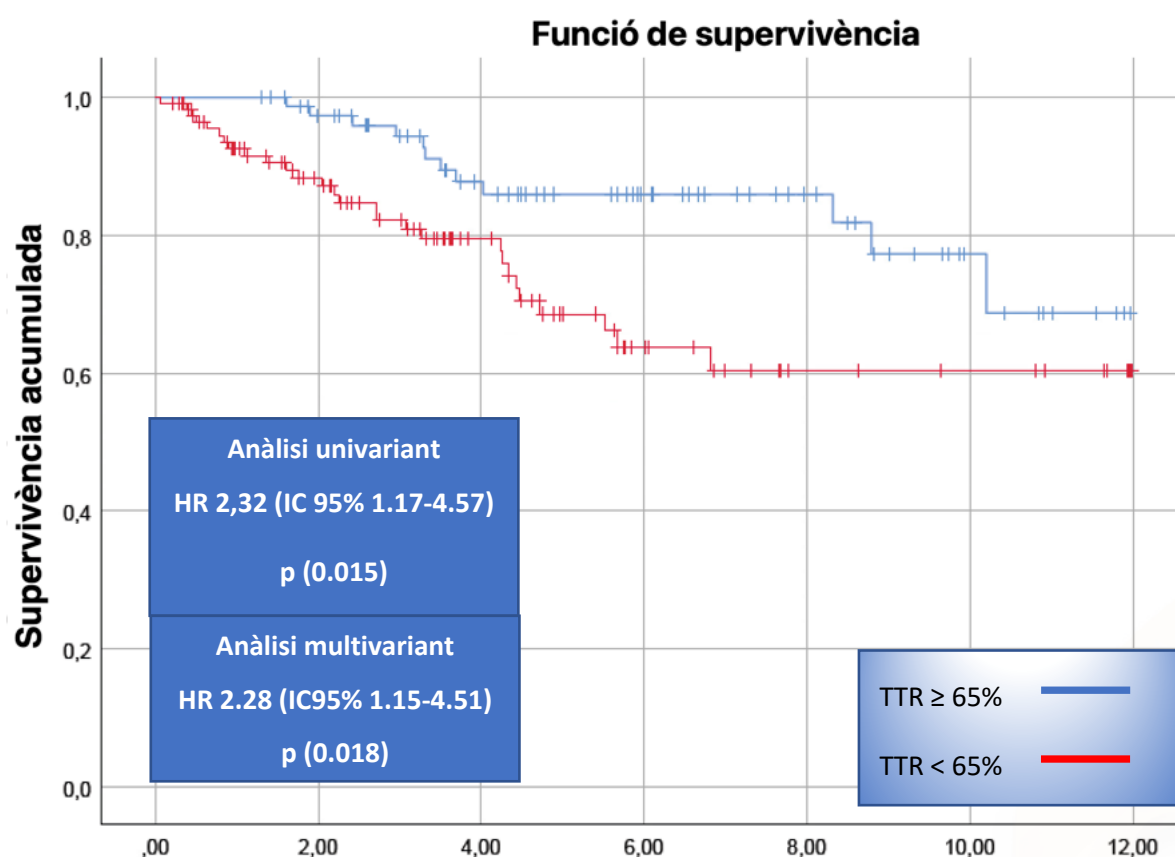


Figura 63: Corbes de Kaplan-Meier que mostren la incidència de mortalitat cardiovascular segons el TTR. L'eix d'abscisses representa els anys i el d'ordenades el percentatge de supervivència.

	Supervivència (anys) mitjana (IC 95%)	p
TTR ≥ 65%	10.27 (9.41-11.23)	0.013
TTR < 65%	8.56 (7.51-9.61)	

Després de l'anàlisi ajustat, els pacients que presenten un mal control del INR presenten un HR de 2,28 (IC 95% 1.15-4.51), el que significa més del doble de risc de patir una mort cardiovascular que els pacients amb bon control del INR.

5.10.2 Avaluació de l'impacte dels esdeveniments cardiovasculars

S'ha objectivat un increment significatiu de la mortalitat de causa cardiovascular en aquells pacients que han patit un esdeveniment cardiovascular (tant cardioembòlic com hemorràgic), traduint-se en una disminució de la supervivència objectivada de casi bé 3 anys. La supervivència entre els pacients que han presentat esdeveniments cardioembòlics o hemorràgics és similar (amb una mitjana de 7.36 i 7.22 anys, respectivament) i significativament inferior respecte els pacients que no han patit cap d'aquests esdeveniments (mitjana 10.15 anys).

(n, % respecte el grup)	Mortalitat Cardiovascular
No esdeveniment	19 (14.6)
Esdeveniment cardioembòlic	15 (39.5)
Esdeveniment hemorràgic	8 (27.6)
TOTAL	42

Les corbes de supervivència mostren un increment de la mortalitat cardiovascular des de l'inici del seguiment entre els pacients que han presentat qualsevol tipus d'esdeveniment cardiovascular respecte aquells sense esdeveniment. Aquestes diferències s'accentuen a partir del sisè any de seguiment fent-se molt més evidents. Les corbes de supervivència de pacients amb esdeveniments cardioembòlics i hemorràgics segueixen una evolució similar sense objectivar-se diferències significatives.

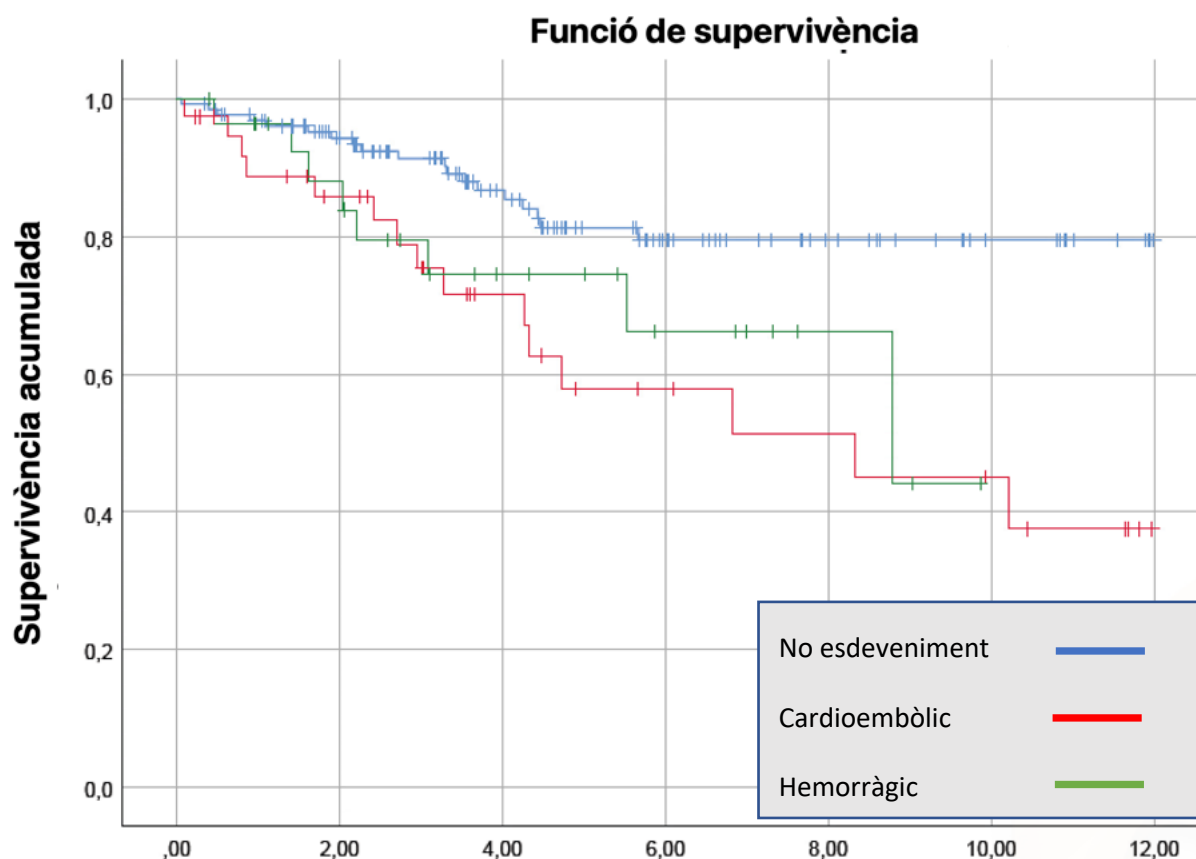


Figura 64: Corbes de Kaplan-Meier que mostren la incidència de mortalitat cardiovascular segons el tipus d'esdeveniment. L'eix d'abscisses representa els anys i el d'ordenades el percentatge de supervivència.

	Supervivència (anys) mitjana (IC 95%)	p
No esdeveniment	10.15 (9.39-10.90)	0.003
Esdeveniment cardioembòlic	7.36 (5.69-9.03)	
Esdeveniment hemorràgic	7.22 (5.77-8.69)	

** En aquest cas la supervivència s'expressa amb la mitjana donat que el grup sense esdeveniment no arriba al 50% de la mortalitat i per tant no es pot calcular la mediana**

	Univariable HR (IC 95%)	p	Multivariable HR (IC 95%)	p
Esdeveniment cardioembòlic comparat amb No esdeveniment	2.96 (1.50-5.82)	0.002	2.87 (1.43-5.78)	0.003

Esdeveniment hemorràgic comparat amb No esdeveniment	2.20 (0.96-5.04)	0.061	2.20 (0.95-5.08)	0.065
---	------------------	-------	------------------	--------------

L'anàlisi ajustat mostra un increment de la mortalitat en els pacients que han patit un esdeveniment cardioembòlic respecte als pacients sense esdeveniment, amb un increment del risc de pràcticament el triple, HR 2.87 (1.43-5.78). D'altra banda, els pacients amb esdeveniments hemorràgics mostren un increment de més del doble, HR 2.20 (0.96-5.08), tot i que en aquest cas no s'assoleix per poc la significació estadística.

5.11 Avaluació de les variables associades amb la mortalitat de qualsevol causa

5.11.1 Avaluació de l'impacte del control del INR

El control del INR també ha mostrat una relació estreta amb la mortalitat per qualsevol causa. Els pacients amb un TTR < 65% han presentat una mortalitat del 58.8 % amb una supervivència mitjana de 5.68 anys, el que representa més del doble de mortalitat i quasi bé una disminució de la supervivència de 3 anys.

	Mortalitat (%)
TTR ≥ 65% (n,%)	30 (38)
TTR < 65% (n,%)	67 (58.8)

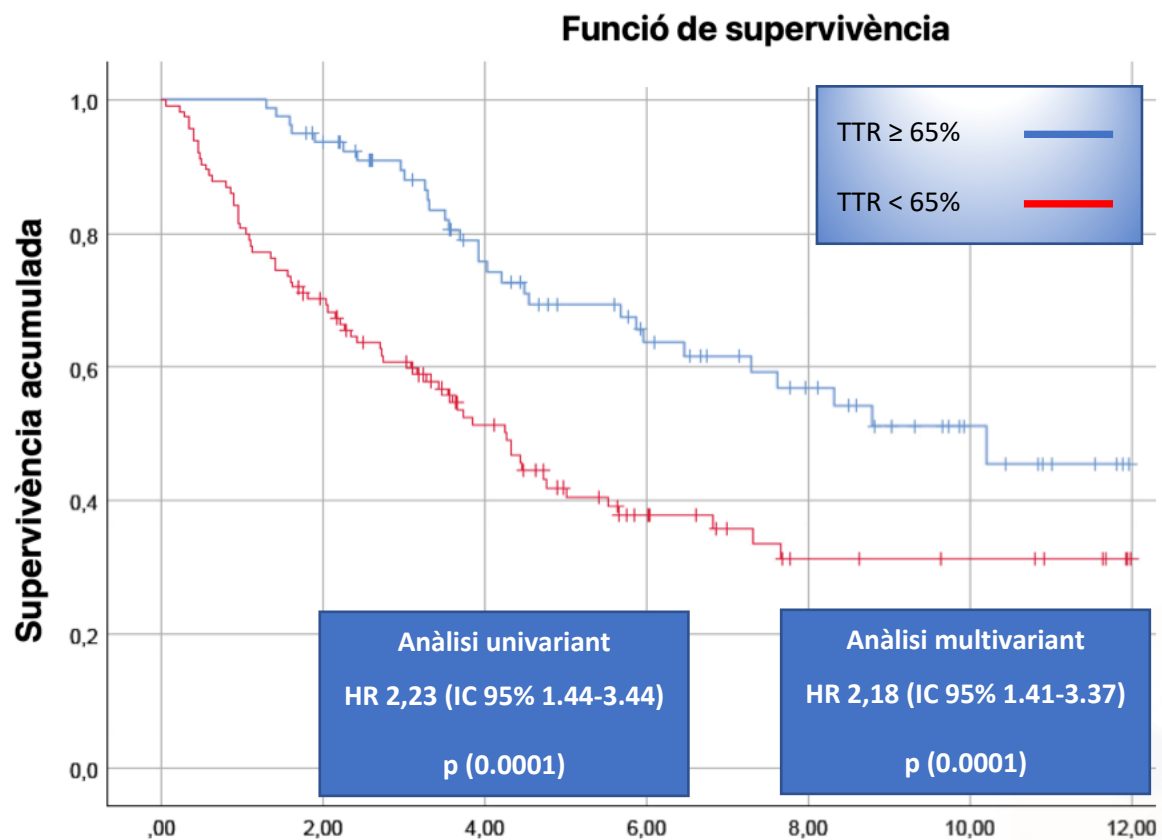


Figura 65: Corbes de Kaplan-Meier que mostren la incidència de mortalitat de qualsevol causa segons el TTR. L'eix d'abscisses representa els anys i el d'ordenades el percentatge de supervivència.

	Supervivència (anys) mitjana (IC95%)	p
TTR ≥ 65%	8.29 (8.29-9.79)	0.0001
TTR < 65%	5.68 (4.75-6.60)	

** En aquest cas la supervivència s'expressa amb la mitjana donat que el grup amb TTR ≥ 65% no arriba al 50% de la mortalitat i per tant no es pot calcular la mediana**

L'anàlisi de les corbes de supervivència mostra un increment de la mortalitat des de l'inici del seguiment sobre el grup amb mal control del INR. La HR calculada pel grup de TTR < 65% és de 2.18 (1.41-3.37), el que demostra l'impacte del control del INR sobre el pronòstic d'aquest tipus de pacients.

5.11.2 Avaluació de l'impacte dels esdeveniments cardiovasculars

Els esdeveniments cardiovasculars mostren un impacte clar sobre la mortalitat de qualsevol causa. Tot i que aquesta cohort de pacients mostra una mortalitat de qualsevol causa elevada independentment de patir un esdeveniment cardiovascular, arribant a una mortalitat del 40.8%. Aquesta es veu clarament incrementada al patir un esdeveniment cardioembòlic o hemorràgic, amb dades que arriben al 65.8% i 75.9% respectivament.

Els esdeveniments hemorràgics són els que presenten un impacte més marcat sobre la mortalitat de qualsevol causa, amb una supervivència mitjana 4.5 anys. El que representa una disminució de 3 anys respecte el grup de pacients sense esdeveniment cardiovascular i de 1 any respecte al grup de pacients amb esdeveniments cardioembòlics, els quals presenten una mitjana de supervivència de 5.6 anys.

(n,% respecte el grup)	Mortalitat per qualsevol causa
No esdeveniment	53 (40.8)
Esdeveniment cardioembòlic	25 (65.8)
Esdeveniment hemorràgic	22 (75.9)
TOTAL	100

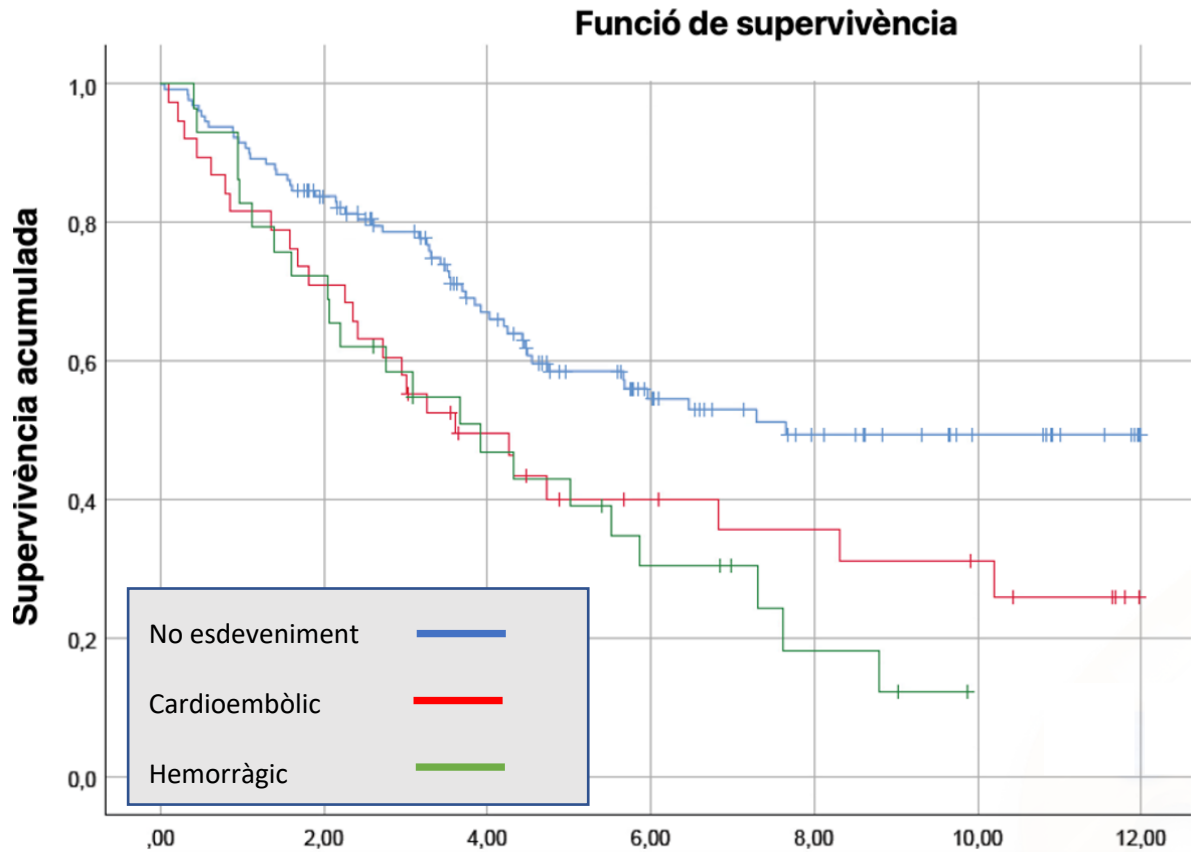


Figura 66: Corbes de Kaplan-Meier que mostren la incidència de mortalitat de qualsevol causa segons el tipus d'esdeveniment. L'eix d'abscisses representa els anys i el d'ordenades el percentatge de supervivència.

	Supervivència (anys) <i>mitjana (IC 95%)</i>	p
No esdeveniment	7.58 (6.70-8.46)	0.003
Esdeveniment cardioembòlic	5.60 (4.10-7.09)	
Esdeveniment hemorràgic	4.50 (5.98-7.38)	

** En aquest cas la supervivència s'expressa amb la mitjana donat que el grup sense esdeveniment no arriba al 50% de la mortalitat i per tant no es pot calcular la mediana**

	Univariable HR (IC 95%)	p	Multivariable HR (IC 95%)	p
Esdeveniment cardioembòlic comparat amb No esdeveniment	1.79 (1.11-2.89)	0.016	1.76 (1.08-2.87)	0.022
Esdeveniment hemorràgic comparat amb No esdeveniment	2.14 (1.30-3.52)	0.003	2.10 (1.27-3.47)	0.004

Després de realitzar l'anàlisi ajustat, els pacients que han patit un esdeveniment cardioembòlic presenten un increment de la mortalitat expressat en HR de 1.76 (1.08-2.87) respecte aquells sense esdeveniment. Encara presenten un risc més elevat de mortalitat els pacients que han patit un esdeveniment hemorràgic, amb un HR de 2.10 (1.27-3.47).

5.11.3 Impacte de la conducta terapèutica inadequada sobre la mortalitat cardiovascular i la de qualsevol causa

L'anàlisi mostra una absència de relació estadística entre una conducta terapèutica inadequada i la mortalitat cardiovascular, amb un HR 0.99 (0.97-1.02) p (0.87). Així com amb la mortalitat de qualsevol causa, amb un HR 0.99 (0.98-1,01) p (0.75).

6. DISCUSSIÓ

Els pacients amb malaltia cerebrovascular establerta i FA representen un subgrup de molt alt risc cardiovascular (4,48,109,110) . En aquest escenari l'anticoagulació és fonamental per disminuir el risc de recurrència d'esdeveniments cardiovasculars majors (80,83,119), essent els dicumarínics un dels grups farmacològics més emprats (73,74).

En aquest apartat es realitza la discussió individualitzada de les principals troballes de l'estudi. A continuació s'enumeren i es desenvoluparan més endavant en aquest apartat:

- S'ha objectivat una alta comorbiditat al grup d'estudi.
- El control del INR objectivat és subòptim.
 - Les variables relacionades amb el mal control del INR han sigut l'hàbit tabàquic, la HTA i l'amiodarona.
 - L'escala Charlson ajustada a edat ha sigut la que més relació a mostrat amb el control del INR.
 - L'escala SAME-TT₂R₂ no prediu el control de INR en aquest grup de malalts amb alta comorbiditat.
 - La conducta terapèutica sobre la dosificació dels dicumarínics pot ser millorable.
 - Els esdeveniments cardiovasculars s'han donat en situacions d'INR fora de rang.
- Els esdeveniments cardioembòlics són els més freqüents.
 - L'escala CHA₂DS₂-VASC ha sigut la més adient per predir els esdeveniments cardioembòlics.
 - S'ha objectivat un paper protector del tractament diürètic respecte els esdeveniments cardioembòlics.
- Les hemorràgies intracranials han representat els esdeveniments hemorràgics majors més freqüents.
 - L'antiagregació incrementa el risc de patir esdeveniments hemorràgics, sense presentar una disminució d'esdeveniments cardioembòlics.
 - S'ha objectivat un paper protector dels betabloquejants respecte els esdeveniments hemorràgics.

- Cap de les escales avaluades ha mostrat una predicció d'esdeveniments hemorràgics.
- El grup estudiat ha presentat una alta mortalitat cardiovascular i de qualsevol causa.
 - El control subòptim del INR i l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars al seguiment es relacionen amb un increment de la mortalitat cardiovascular i de qualsevol causa

6.1 Característiques basals dels pacients de l'estudi

Els pacients d'aquesta cohort presenten una elevada comorbiditat, esperable donat que es tracta de pacients amb malaltia cardiovascular establerta i FA. L'estudi ha avaluat de manera específica la comorbiditat amb l'escala Charlson ajustada edat, amb una mitjana de 5.48 punts que confirma l'alta comorbiditat de la mostra.

Donat que als estudis publicats a la literatura no es sol avaluar l'escala Charlson, utilitzarem les escales de risc cardioembòlic (CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASC) i l'escala de risc hemorràgic (HAS-BLED) com a subrogats de comorbiditat. La nostra cohort mostra un valor mig per l'escala CHADS₂ de 3.7, per al CHA₂DS₂-VASC de 5.48 i pel HAS-BLED de 3.49.

Estudis al nostre medi que han avaluat el control del INR, com el PAULA (86), ANFANGAL (88) i CALIFA, (91) mostren una puntuació a l'escala de CHADS₂ d'entre 2.2-2.3, a l'escala CHA₂DS₂-VASC d'entre 3.5-3.9 i a l'escala HAS-BLED d'entre 1.9 i 3.1, molt per sota de les puntuacions mostrades a la nostra cohort. Aquestes diferències en comorbiditat encara són més acusades quan es realitza la comparació amb els estudis pivotals dels ACOD (69–72) que mostren una puntuació mitjana a l'escala CHADS₂ d'entre 2.2 i 3.48.

En conclusió, el nostre estudi confirma l'alta comorbiditat dels pacients amb malaltia cerebrovascular establerta i FA.

6.2 Control del INR

El nivell del control de INR objectivat a l'estudi és subòptim amb una mitjana de TTR pel mètode de Rosendaal de 58.4% (± 19.88) i solament un 40.9% dels pacients amb TTR ≥ 65%. Aquestes dades contrasten amb les publicades per altres estudis al nostre medi amb un TTR ≥ 65% entre el 57.3 i el 60.9% (86,88,91)

Aquestes diferències semblen explicar-se per la importància que presenta la comorbiditat en el control del INR. Al nostre estudi les variables relacionades de manera independent amb el control subòptim del INR han sigut la HTA, els antecedents d'hàbit tabàquic i el tractament amb amiodarona, essent aquest últim el que més impacte produeix sobre el control del INR amb una OR 6.19 (1.26-30.40). Aquestes troballes es troben recolzades per diversos estudis i, a més a més, totes elles formen part de l'escala SAME-TT₂R₂ (88,91,93).

De les diferents escales avaluades, aquella que ha mostrat una relació més acurada amb el control del INR ha sigut l'escala d'avaluació de la comorbiditat de Charlson ajustada a edat, mostrant una relació indirectament proporcional amb control del INR, és a dir, a més comorbiditat pitjor control del INR. Aquesta escala ha mostrat una millor correlació amb el control del INR que les escales CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASC, probablement en relació a l'avaluació més completa que fa de la comorbiditat.

L'associació de l'escala Charlson ajustada a edat amb el control del INR ha sigut molt poc estudiada prèviament, únicament es troba a la literatura un estudi realitzat a unitats geriàtriques franceses que mostra que una puntuació ≥ 3 a aquesta escala s'associa amb un pitjor control del INR (120).

Una altre dada relacionada amb la importància de la comorbiditat sobre el control del INR és l'absència d'utilitat de l'escala SAME-TT₂R₂ observada a l'estudi. Aquesta escala no realitza una avaluació exhaustiva de la comorbiditat, avaluant-la de manera quantitativa adjudicant 1 punt si el pacient té 2 o més dels següents factors: HTA, DM, IAM, vasculopatia perifèrica, ICC, AVC, MPOC, malaltia renal o hepàtic. Aquesta manca de precisió alhora d'avaluar la comorbiditat es postula com el factor clau de l'absència de poder predictiu d'aquesta escala en escenaris d'alta comorbiditat.

És important destacar que tant a l'estudi pivotal (93), com un dels estudis de validació externa realitzat al nostre medi (92), estan realitzats sobre poblacions amb una comorbiditat menor que la nostra mostra. A l'estudi pivotal únicament hi havia un 13% de pacients amb AVC i a l'estudi de validació externa la mediana de CHA₂DS₂-VASC és de 4 (3-5) essent al nostre estudi de 6 (4-7), dades que mostren la alta complexitat dels pacients del nostre estudi.

Aquestes troballes apunten cap a la important relació que té la comorbiditat en el control del INR, accentuant-se en aquelles poblacions amb una comorbiditat elevada de base com són els pacients

amb FA no valvular que han patit un esdeveniment cardioembòlic. Per tant, sembla raonable la recomanació de prioritzar l'anticoagulació amb ACOD per sobre dels dicumarínics en els pacients amb una alta comorbiditat.

En aquells pacients no tributaris a ACOD, com aquells amb un FG < 15 ml/min/m² o amb FA valvular, s'hauria de plantejar un control de INR més acurat i estret que l'habitual. En aquest sentit s'ha avaluat la conducta terapèutica emprada durant el control del INR, mostrant unes dades de conducta adequada elevades del 87.62%. Tot i així, els pacients amb un percentatge superior de conductes inadequades han mostrat a l'anàlisi univariant un pitjor control del INR. Aquestes dades suggereixen que en un grup de pacients amb alta comorbiditat s'ha de fer un seguiment acurat i intentar evitar la inèrcia terapèutica que poden provocar les determinacions limítrofs, ja que aquesta conducta pot tenir un impacte al control global del TTR.

L'estudi no ha pogut demostrar la relació directa del control del INR amb els esdeveniments cardiovasculars, únicament s'ha pogut objectivar una tendència sense arribar a la significació estadística establerta. Tot i això, s'ha objectivat un control subòptim del INR en el moment de patir l'esdeveniment cardiovascular. Tant els esdeveniments cardioembòlics com els hemorràgics han mostrat percentatges elevats de INR fora de rang en el moment de l'ingrés, del 78.6% i del 71.4% respectivament. La mediana del INR objectivada als esdeveniments cardioembòlics ha sigut de 1.73 (1.36-2.04) significativament més baixa que els esdeveniments hemorràgics amb una mediana de 2.5 (1.83-3.46). Aquestes dades demostren la importància d'un correcte control del INR, de fet diversos estudis equiparan l'efectivitat dels dicumarínics amb un bon control de INR (TTR ≥ 65%) a la dels ACOD (78).

6.3 Esdeveniments cardiovasculars

La prevalença d'esdeveniments durant el seguiment ha sigut elevada, amb un 34% que ha presentat l'esdeveniment combinat de AVC, AIT, embòlia sistèmica, hemorràgia major o no major clínicament significativa. Aquestes dades són significativament majors que les d'altres estudis publicats, l'estudi FANTASIA (87) realitzat al nostre medi amb pacients ambulatoris amb FA no valvular tractats amb ACOD i dicumarínics, mostra una prevalença del mateix esdeveniment combinat del 19%, amb un seguiment similar al del nostre estudi.

Els esdeveniments cardiovasculars més freqüents han sigut els cardioembòlics, amb una prevalença del 19.3% i una taxa d'incidència del 16.76 per 100 persones-any. Essent més elevada que a altres cohorts publicades (Taula 35) i estant més a la línia de les taxes esperades segons l'estimació de l'escala CHA₂DS₂-VASC. La mediana de puntuació de l'escala CHA₂DS₂-VASC a l'estudi és de 6, el que estima una taxa anual d'esdeveniments cardioembòlics de 9.8% (44). Aquestes diferències semblen radicar en la major comorbiditat de la nostra cohort, amb una puntuació a l'escala CHADS₂ superior a la resta d'estudis, excepte l'estudi ROCKET.

	RELY	ROCKET	ARISTOTLE	ENGAGE	FANTASIIA	Valcàrcel
CHADS₂ (mitjana + DS)	2.1 ± 1.1	3.46 ± 0.95	2.1 ± 1.1	2.8 ± 1.0	2.27 ± 1.23	3.7 ± 1.39
TTR % (mitjana)	64	55	62.2	64.9	61	58.40
Esdeveniments cardioembòlics (%/ anys)	1.69	2.4	2.02	1.50	2.20	16.76

Taula 33: Taxa anual de esdeveniments cardioembòlics a la cohort de pacients amb dicumarínics dels 4 estudis pivotals de ACOD i de l'estudi FANTASIIA (69–72,87).

El 92% dels esdeveniments cardioembòlics han sigut secundaris a malaltia cerebrovascular (AVC o AIT) i el 8% a embolisme sistèmic. Aquestes dades estan en consonància amb el publicat a la literatura, que mostra com a més comorbiditat i complexitat més esdeveniments cardioembòlics (36,37,40,41,43). D'altre banda, també posa èmfasi a la importància de l'anticoagulació en aquest tipus de pacients. Tenint en compte, la relació que hi ha entre la comorbiditat i el control del INR, que ha estat objectivat al nostre estudi i també a altres estudis com el ANFANGAL (88) i CALIFA (91) els ACOD semblen posicionar-se en primera línia en aquest tipus de malalts. Actualment, hi ha evidència disponible de l'eficàcia dels ACOD a la pràctica real amb estudis com el XANTUS (98) i el GLORIA (99) que mostren una disminució d'AVC i hemorràgies majors respecte els estudis pivotals de rivaroxaban i dabigatran respectivament.

L'escala que ha mostrat una millor relació amb els esdeveniments cardioembòlics ha sigut l'escala CHA₂DS₂-VASC, essent superior a CHADS₂, HAS-BLED i l'escala de comorbiditat de Charlson. L'escala CHA₂DS₂-VASC és va formular al 2009 pel grup de Birmingham (43) a partir de l'escala CHADS₂ i és

l'escala d'avaluació cardioembòlica recomanada a totes les guies de pràctica clínica (48–50). El bon funcionament de l'escala CHA₂DS₂-VASc a la nostra cohort sembla deure's a una bona discriminació de la comorbiditat i la millor selecció de factors relacionats amb els esdeveniments que la resta d'escals.

Un dels resultats més sorprenents de l'estudi ha estat el paper protector que ha presentat el tractament diürètic respecte als esdeveniments cardioembòlics. Aquesta associació no ha estat descrita prèviament. El paper dels diürètics al nostre estudi ha sigut principalment antihipertensiu, ja que les característiques basals mostren una FEVE preservada mitja i uns antecedents de IC del 32%. Un dels possibles mecanismes protectors pot ser la milloria del control tensional, estant demostrat com el control dels FRCV disminueix la càrrega arrítmica i els esdeveniments al seguiment (32,33,46). Un altre mecanisme pot ser la disminució de descompensacions de IC, les quals es relacionen amb un empitjorament del control de INR i per tant, provoquen un augment del risc de patir esdeveniments cardioembòlics (94). Tot i aquestes teories, no es pot descartar que aquesta associació sigui una troballa casual secundària a les característiques observacionals de l'estudi i a la mida de la mostra.

Respecte als esdeveniments hemorràgics s'ha objectivat una prevalença de hemorràgies majors del 7.1% i una taxa d'incidència del 6.48 per 100 persones-any. Essent taxes més elevades que les publicades a diferents cohorts (Taula 36), però en relació a l'esperada segons l'escala HAS-BLED. La qual per un valor mig de 3.49 (\pm 1.04) estima una taxa d'incidència anual esperada d'entre 5.7 i 7 (57).

En referència a la variable combinada de hemorràgies majors i no majors clínicament rellevants s'ha objectivat una prevalença del 14.7% i una taxa d'incidència del 13.39 per 100 persones-any. Únicament els estudis ROCKET (72), ARISTOTLE (70) i ENGAGE (69) reporten la incidència d'aquest tipus d'esdeveniments, essent les dades del nostre estudi similars a la dels estudis ROCKET i ENGAGE i superiors a les de ARISTOTLE. El que sembla deure's a la menor comorbiditat de la cohort de pacients de l'estudi ARISTOTLE, amb únicament amb un 23% de pacients amb HAS-BLED \geq 3, el que la fa no comparable amb la nostra cohort que mostra un 83% de pacients amb HAS-BLED \geq 3. La cohort més semblant, en aquest cas, és la de l'estudi ROCKET que mostra una incidència similar a la nostra.

	RELY	ROCKET	ARISTOTLE	ENGAGE	FANTASIIA	Valcàrcel
HAS-BLED \geq 3 (%)	10	62	23	46	-	83

TTR (%) (mitjana)	64	55	62.2	64.9	61	58.40
Hemorràgies majors (%/anys)	3.36	3.4	3.09	3.43	3.28	6.48
Hemorràgies combinat * (%/anys)	-	14.5	6.01	13.2	-	13.39

Taula 34: Taxes anuals d'esdeveniments hemorràgics i de la variable combinada d'hemorràgies majors i no majors clínicament rellevants a la cohort de pacients amb dicumarínics dels 4 estudis pivotals de ACOD i de l'estudi FANTASIIA (69–72,87). * Hemorràgies combinat fa referència a hemorràgies majors i no majors clínicament rellevants.

El tipus de hemorràgia més freqüent ha sigut la hemorràgia intracranial amb un 24.14% del total, seguida de la d'origen digestiu amb un 17.24% i la HSA amb un 13.79%. Un estudi dirigit per *Bertomeu-González et Al* (53) va analitzar els ingressos per esdeveniments hemorràgics en pacients amb FA no valvular i sota tractament anticoagulant oral a 151 centres espanyols durant l'any 2014. Essent les hemorràgies digestives les més freqüents amb un 43.6%, seguit de les cerebrals amb un 30.6%. L'estudi PREFER (52) també mostra les hemorràgies digestives com les més freqüents. Aquestes diferències semblen venir donades per la inclusió a aquests dos estudis de pacients amb tractament amb ACOD. Els quals presenten una disminució de hemorràgies intracranials i un increment de hemorràgies digestives respecte els dicumarínics (121). D'altra banda, el fet de que tots els pacients inclosos a l'estudi tinguin malaltia cerebrovascular establerta provoca un increment substancial del risc de hemorràgies intracranials.

L'únic factor de risc independent relacionat amb els esdeveniments hemorràgics ha sigut l'antiagregació, objectivant-se increments del risc hemorràgic de 2.53 per l'AAS i 3.84 per clopidogrel, sense objectivar-se reduccions addicionals en esdeveniments cardioembòlics. Únicament hi ha un pacient amb triple teràpia, així que l'impacte d'aquesta no és avaluable.

S'ha objectivat un relatiu alt ús d'antiagregació a l'estudi amb un 20.3% de pacients. El que es troba en relació amb la freqüència de cardiopatia isquèmica (16.2%) i de vasculopatia perifèrica (28.4%). Un altre punt que explica l'alt ús d'antiagregació es troba a les recomanacions que es feien a les guies

clínicas d'aquell moment, no essent fins a les guies clíniques europees de 2016 fins que va desaparèixer la recomanació de mantenir l'antiagregació en aquest tipus de pacients. Tenint en compte que fins al 27.9% dels pacients havien presentat un AVC previ, l'ús de l'antiagregació també podria entendre's com un intent, per part dels responsables mèdics, de reduir esdeveniments cardioembòlics. Reducció que no tan sols no s'ha objectivat a l'estudi, sinó que ha provocat un increment del risc hemorràgic. En aquest sentit, hi ha una àmplia evidència científica que corrobora aquests resultats, tant sobre l'absència d'eficàcia de l'antiagregació, on Slajander et Al (85) van demostrar un increment d'esdeveniments cardioembòlics en els pacients antiagregats. Com també sobre l'increment d'hemorràgies, en els pacients tractats amb la combinació d'antiagregants i anticoagulants (122).

D'altra banda, els betabloquejants han mostrat una reducció d'esdeveniments hemorràgics del 65%. Un dels efectes més plausibles per explicar aquesta protecció pot ser la reducció de l'estrès parietal vascular que promouen aquests fàrmacs. Per aquest efecte estan indicats en els pacients cirròtics amb varius gastroesofàgiques amb l'objectiu de reduir hemorràgies. També en els pacients amb dissecció coronària o aneurismes aòrtics per evitar la seva progressió. Tenint en compte que les dos causes més freqüents d'hemorràgies majors al nostre estudi són els AVC hemorràgics (50%) i les HSA (29%), les quals estan íntimament lligades amb la HTA, probablement l'efecte antihipertensiu i la disminució de l'estrès parietal juguin un paper clau en aquesta protecció. Aquesta disminució de l'estrès parietal que promouen els betabloquejants és un efecte diferencial respecte els IECA/ARA-II, i per tant, un dels motius que podria explicar l'absència de relació amb els esdeveniments hemorràgics d'aquest grup farmacològic.

En el referent a l'escala d'avaluació hemorràgica HAS-BLED, a l'estudi no s'ha trobat relació d'aquesta, ni de cap altre de les escales realitzades amb els esdeveniments hemorràgics. Aquesta manca d'associació està en relació amb el baix poder predictiu que tenen les escales existents sobre els esdeveniments hemorràgics. *Apostolakis et Al* (59) i *Roldán et Al* (123) van mostrar resultats d'àrea sota la corba < 0.7 per l'escala HAS-BLED i < 0.6 per les escales d'avaluació cardioembòlica. Aquestes troballes també es troben en relació amb les guies americanes, les quals pel seu pobre poder predictiu no recomanen l'ús d'escales d'avaluació hemorràgica (50).

En conclusió, les troballes del nostre estudi indiquen que les complicacions cardioembòliques són més freqüents que les hemorràgiques en els pacients amb malaltia cerebrovascular establerta, FA i

anticoagulats amb dicumarínics. Respecte a la utilització d'escala de risc cardioembòlic, l'escala CHA₂DS₂-VASC és la que es troba més relacionada amb els esdeveniments cardioembòlics i per tant, és un bona eina per establir la necessitat d'anticoagulació crònica (48–50). D'altra banda, no s'ha objectivat relació de l'escala HAS-BLED amb els esdeveniments hemorràgics. Pel que aquesta escala no ha de tenir un paper decisor sobre la necessitat d'anticoagulació, però sí que és d'ús recomanable donat la gran utilitat que té alhora d'identificar factors de risc modificables i realitzar un control estret d'aquests (48,50).

6.4 Mortalitat

La mortalitat de qualsevol causa observada a l'estudi és elevada, amb una taxa d'incidència del 10.97 per 100 persones-any i una prevalença general del 50.67%. Aquestes dades són superiors a les mostrades per diferents cohorts de pacients amb dicumarínics publicades a la literatura (Taula 37). Aquest excés de mortalitat global pot explicar-se per l'alta comorbiditat de la mostra expressada amb un CHADS₂ de 3.7 ± 1.39 , superior a la resta d'estudis publicats, però sobretot ve condicionada per l'edat de la cohort, amb una mediana de 79 anys. El que conjuntament amb el fet de que tots els pacients presenten malaltia cardiovascular establerta fa esperable aquesta taxa de mortalitat. En aquest sentit, les dades de mortalitat global són congruent amb les esperables per a una puntuació mitja de 5.44 l'escala Charlson ajustada a edat (66).

Respecte a la mortalitat de causa cardiovascular s'ha objectivat una taxa d'incidència del 4.61 per 100 pacients-any amb una prevalença global del 21.32%. El que es troba a la línia objectivada amb la mortalitat de qualsevol causa, amb incidències superiors a les trobades a altres estudis (Taula 37), també en relació amb la major comorbiditat i edat de la cohort. Pràcticament la meitat de la mortalitat objectivada a l'estudi és de causa cardiovascular, el que posa en èmfasi el gran pes que tenen els esdeveniments cardiovasculars en el pronòstic d'aquest tipus de pacients.

	RELY	ROCKET	ARISTOTLE	ENGAGE	FANTASIIA	Valcàrcel
Edat (anys) (mediana)	71	73	70	72	74	79
CHADS₂ (mitjana + DS)	2.1 ± 1.1	3.46 ± 0.95	2.1 ± 1.1	2.8 ± 1.0	2.27 ± 1.23	3.7 ± 1.39
TTR (%) (mitjana)	64	55	62.2	64.9	61	58.40

Mortalitat Cardiovascular (%/anys)	2.69	-	2.02	3.17	2.25	4.61
Mortalitat de qualsevol causa (%/anys)	4.13	4.9	3.11	4.35	5.54	10.97

Taula 35: Taxes anuals de mortalitat cardiovascular i de qualsevol causa a la cohort de pacients amb dicumarínics dels 4 estudis pivotals de ACOD i de l'estudi FANTASIIA (69–72,87).

Les variables que han mostrat una relació independent amb l'increment, tant de mortalitat de qualsevol tipus com cardiovascular, han sigut el control subòptim de INR (TTR < 65%) i la presència d'esdeveniments cardiovasculars (tant cardioembòlics com hemorràgics).

El control subòptim de INR ha mostrat increments del risc del 2.28 (1.15-4.57) respecte a la mortalitat cardiovascular i del 2.18 (1.41-3.37) respecte mortalitat total. *Lip et Al* (90) i *Wang et Al* (89) han demostrat la relació existent entre el control de INR i la mortalitat.

Els esdeveniments cardioembòlics han mostrat un increment del risc del 2.87 (1.43-5.78) per a mortalitat cardiovascular i del 1.76 (1.08-2.87) per mortalitat total. En relació als esdeveniments hemorràgics, aquests han mostrat increments del risc del 2.20 (0.95-5.08) per mortalitat cardiovascular i del 2.10 (1.27-3.47) per mortalitat total. Aquesta relació dels esdeveniments cardiovasculars i la mortalitat és àmpliament reconeguda a la literatura. *Proietti et Al* (46) demostrà, en un metaanàlisi que inclou 669.000 pacients, l'associació de la comorbiditat i dels esdeveniments cardiovasculars amb l'increment de la mortalitat.

Per últim, no s'ha trobat una associació entre la conducta terapèutica i la mortalitat cardiovascular ni de qualsevol tipus. Aquesta manca d'associació pot ser propiciada pel control subòptim del INR que presenten els pacients del estudi (40.1% amb TTR ≥ 65%), el que pot provocar un emmascarament de l'efecte de la conducta terapèutica apropiada i per l'altre per la baixa taxa de conducta terapèutica inapropiada (12.38%).

6.5 Limitacions de l'estudi

- L'estudi es realitza sobre pacients amb malaltia cerebrovascular establerta i FA no valvular, essent una cohort amb molt alta comorbiditat. Per aquest motiu, es esperable que els resultats de l'estudi no es puguin extrapolar a la població general ni a altres cohorts hospitalàries amb un menor grau de complexitat.
- Els pacients de l'estudi es van incloure entre els anys 2006 i 2016, no essent fins a la publicació de les guies de la ESC del 2016 on s'exclou definitivament l'ús de l'antiagregació en els pacients amb indicació d'anticoagulació. Probablement les cohorts actuals presentin un menor percentatge de pacients antiagregats, el que pot tenir un impacte a les taxes hemorràgiques.
- El control del INR objectivat a la mostra ha sigut subòptim i inferior al mostrat a diferents cohorts publicades. Tot i que el motiu més probable sigui l'alta comorbiditat de la mostra, també podria haver-hi altres factors inherents al disseny observacional de l'estudi que podria portar a no poder revisar algunes dades en moments concrets (con ingrés a altres centres o períodes vacacionals, on els pacients no es realitzaven els controls als seus centres habituals), aquest problema no el tindrien altres cohorts encabides dintre d'assaigs clínics.
- L'alt percentatge de pacients amb alt risc hemorràgic (un 83% presenten un HAS-BLED ≥ 3), pot ser el responsable de la falta de discriminació objectivada amb l'escala HAS-BLED i els esdeveniments hemorràgics. Tot i que, aquest fenomen no s'ha objectivat amb les escales d'avaluació cardioembòlica ni de comorbiditat, el que posa de manifesta l'inferior poder predictiu d'aquesta al grup de pacients estudiat.
- El període de seguiment per a l'avaluació de la mortalitat excedeix el període de seguiment del control de INR i dels esdeveniments cardiovasculars. El control del INR realitzat sobre 6.222 determinacions amb un seguiment de 796 dies i una mediana de determinacions per pacient de 30 (10-48), és superior a la gran majoria de cohorts publicades i suficient per respondre a l'objectiu principal de l'estudi. La mortalitat era un objectiu secundari i s'ha volgut conèixer l'impacte del control i els esdeveniments de manera més àmplia amb un temps de seguiment superior. Així doncs, algun dels pacients podria haver interromput el tractament dicumarínic en el moment de la mort.

7. CONCLUSIONS

- Els pacients amb malaltia cerebrovascular establerta i FA no valvular presenten una alta comorbiditat. L'estudi mostra la clara relació existent entre la comorbiditat i el control del INR. L'escala Charlson ajustada a edat, dissenyada per avaluar específicament la comorbiditat, és l'escala que millor poder predictiu i relació ha presentat respecte el control del INR, mostrant que a més comorbiditat pitjor control del INR.
- Els esdeveniments cardioembòlics més freqüents han sigut els cerebrovasculars (AVC/AIT), representant fins al 92% d'aquest tipus d'esdeveniment. Aquests es solen donar en moments de INR fora de rang. L'escala CHA₂DS₂-VASC presenta una bona correlació amb aquest tipus d'esdeveniments i esdevé una eina útil per a l'avaluació del risc cardioembòlic i per indicar la necessitat d'anticoagulació.
- Els esdeveniments hemorràgics més freqüents han sigut les hemorràgies intracranials, representant un 24% del total. Donant-se aquests esdeveniments en moments de INR fora de rang. El tractament antiagregant es mostra com un factor de risc per aquest tipus d'esdeveniments, sense mostrar cap benefici sobre els esdeveniments cardioembòlics. D'altra banda, s'ha objectivat un paper protector dels betabloquejants. L'escala HAS-BLED no ha presentat una correcta correlació amb els esdeveniments hemorràgics, el que suggereix que en cohorts amb alta comorbiditat (HAS-BLED \geq 83%), aquesta perd la seva capacitat predictiva.
- Els pacients amb malaltia cerebrovascular i FA no valvular presenten una alta mortalitat. El control subòptim del INR i l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars (tant cardioembòlics com hemorràgics) en el seguiment, incrementen el risc de mortalitat cardiovascular i de qualsevol causa.
- En els pacients amb malaltia cerebrovascular establerta i FA no valvular, el tractament anticoagulant amb dicumarínics no proporciona una correcta protecció enfront els esdeveniments cardiovasculars. El tractament anticoagulant amb ACOD sembla més adient per aquets tipus de pacients.

8. LÍNIES DE FUTUR

Els pacients amb malaltia cerebrovascular i FA no valvular presenten una elevada comorbiditat i mortalitat en el seguiment. L'estudi mostra la suficient evidència com per a recomanar els ACOD com a primera elecció en aquest grup de pacients. A continuació es resumeixen les diferents troballes objectivades que recolzen aquesta afirmació:

- S'ha objectivat un control subòptim del INR amb un TTR < 65% del 59.1%.
- Els esdeveniments més freqüents ha sigut els cardioembòlics, a expenses de repetició d'AVC o AIT. I s'han donat en moments de INR fora de rang.
- Les hemorràgies més freqüents han sigut les intracranials. Essent aquestes les que més es redueixen amb el tractament amb ACOD.
- L'aparició de nous esdeveniments cardiovasculars en el seguiment es relaciona amb un increment de la mortalitat.

Tenint en compte l'anteriorment exposat, una de les línies de futur a realitzar seria fomentar un estudi prospectiu sobre aquest grup de pacients amb tractament anticoagulant amb ACOD. A la literatura, els assaigs clínics i els estudis prospectius al món real mostren uns percentatges baixos d'aquest grup de pacients (d'entre el 10-30%). Donat l'alta comorbiditat i mortalitat mostrada en aquest grup de pacients és necessari conèixer l'efectivitat dels ACOD en aquest escenari. D'altra banda, per poder comparar ambdues teràpies el més adient seria realitzar un estudi de "propensity score matching" amb l'estudi actual per confirmar la superioritat d'aquet grup farmacològic respecte els dicumarínics.

Tot i la recomanació preferent dels ACOD sobre els dicumarínics, hi ha un subgrup de pacients no tributari al tractament amb ACOD. Per exemple, els pacients amb insuficiència renal amb $FG < 15$ ml/min/1.73 m³, els portadors de pròtesi mecàniques i els que presenten una estenosi mitral reumàtica moderada-severa no són tributaris. En aquest sentit, l'escala d'avaluació de la comorbiditat Charlson ajustada a l'edat pot tenir un paper important a l'hora d'identificar pacients amb alt risc de presentar un mal control del INR. Sobretot tenint en compte, que l'escala SAME-TT₂R₂ dissenyada per aquest propòsit, no s'ha mostrat efectiva en pacients amb alta comorbiditat. Per tant, es pot plantejar un estudi de categorització de l'escala Charlson, amb l'objectiu d'establir un punt de tall que identifiqui els pacients que presentaran un bon o mal control del INR. Posteriorment, es podria comparar el poder predictiu d'ambdues escales mitjançant l'anàlisi de corbes ROC.

Per últim, un dels camps amb més incògnites segueix sent l'avaluació del risc hemorràgic. Essent un dels pocs camps de discrepància entre les guies de pràctica clínica. Al nostre estudi l'escala HAS-BLED no ha mostrat una capacitat predictiva d'esdeveniments hemorràgics, seguint la línia de baixa eficàcia que s'objectiva a la literatura. En aquest sentit, es pot plantejar la realització d'un estudi prospectiu, idealment multicèntric per aconseguir assolir una mida de mostra gran i amb un grup de pacients amb FA no valvular heterogeni amb l'objectiu d'avaluar els factors de risc associats als esdeveniments hemorràgics i que permeti comparar el poder predictiu de les diferents escales d'avaluació existents actualment, essent les més estudiades: HEMORR₂HAGES, ATRIA, HAS-BLED i ORBIT.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Revista Espanola de Cardiologia Suplementos* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Jan 3];16:2–7.
2. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(4):259–69.
3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep 14 [cited 2021 Jan 3];34(35):2746–51.
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. Vol. 141, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020 [cited 2021 Jan 3]. p. E139–596.
5. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011 Apr 12 [cited 2021 Jan 6];123(14):1501–8.
6. Diker E, Aydogdu S, Özdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *American Journal of Cardiology*. 1996 Jan 1 [cited 2021 Jan 7];77(1):96–8.
7. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Outcomes. Vol. 120, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 1501–17.
8. Estes NAM, Madias C. Atrial Fibrillation in Athletes: A Lesson in the Virtue of Moderation. Vol. 3, *JACC: Clinical Electrophysiology*. Elsevier Inc; 2017. p. 921–8.
9. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda JG, van Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace*. 2011 Oct;13(10):1375–85.
10. Luis Merino J. Mecanismos electrofisiológicos y diagnóstico de la fibrilación auricular. *Revista Espanola de Cardiologia Suplementos*. 2016 Jan 1; 16:12–9.

11. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: Implications for management. *Circulation*. 2011 Nov 15; 124(20):2264–74.
12. Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998 Aug ; 9(8 Supl):S2-12.
13. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: Validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965–72.
14. Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *Am Heart J*. 2015;169(4):448–56.
15. Lavy S, Melamed E, Cooper G, Stern S, Keren A, Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke*. 1980; 11(1):35–8.
16. Barber M, Tait RC, Scott J, Rumley A, Lowe GDO, Stott DJ. IN FOCUS Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation.
17. van Norden AGW, van den Berg HAC, Karlijn ;, de Laat F, Gons RAR, van Dijk EJ, et al. Frontal and Temporal Microbleeds Are Related to Cognitive Function The Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study. 2011;
18. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008 Sep; 29(17):2125–32.
19. Marzona I, O’Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2012 Apr 3; 184(6).
20. Jones NR, Taylor CJ, Hobbs FDR, Bowman L, Casadei B. Screening for atrial fibrillation: A call for evidence. Vol. 41, *European Heart Journal*. *Eur Heart J*; 2020. p. 1075–85.
21. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke A bs tr ac t. 2012.
22. Willits I, Keltie K, Craig J, Sims A. WatchBP Home A for Opportunistically Detecting Atrial Fibrillation During Diagnosis and Monitoring of Hypertension: A NICE Medical Technology Guidance.

23. Perez M v., Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 14; 381(20):1909–17.
24. Guo Y, Lip GYH. Mobile health for cardiovascular disease: The new frontier for AF management: Observations from the huawei heart study and mAFA-II randomised trial. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(1):5–7.
25. Mairesse GH, Moran P, van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, et al. Screening for atrial fibrillation: A European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiolog. *Europace*. 2017;19(10):1589–623.
26. Giancaterino S, Lupercio F, Nishimura M, Hsu JC. Current and Future Use of Insertable Cardiac Monitors. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(11):1383–96.
27. Sanna T, Diener HC, Passman RS, di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jun 26; 370(26):2478–86.
28. Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW, Nichols AJ, Richards M, Koehler JL, et al. Long-term detection of atrial fibrillation with insertable cardiac monitors in a real-world cryptogenic stroke population. *Int J Cardiol*. 2017;244:175–9.
29. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019;321(13):1261–74.
30. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study | *Cochrane Library*.
31. Huang W, Su L, Wu S. Pacing Treatment of Atrial Fibrillation Patients with Heart Failure: His Bundle Pacing Combined with Atrioventricular Node Ablation. *Card Electrophysiol Clin*. 2018;10(3):519–35.

32. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. 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(21):2222–31.
33. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: A long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2159–69.
34. Consuegra-Sánchez L, Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, Alonso-Fernández N, Díaz-Pastor Á, Escudero-García G, et al. Pronóstico a corto y largo plazo de la fibrilación auricular previa y de novo en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2015 Jan 1;68(1):31–8.
35. Bosch NA, Cimini J, Walkey AJ. Atrial Fibrillation in the ICU. Vol. 154, *Chest*. 2018. p. 1424–34.
36. Zimetbaum P, Waks JW, Ellis ER, Glotzer T v., Passman RS. Role of atrial fibrillation burden in assessing thromboembolic risk. Vol. 7, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014. p. 1223–9.
37. Violi F, Pastori D, Pignatelli P. Mechanisms and management of thrombo-embolism in atrial fibrillation. Vol. 7, *Journal of Atrial Fibrillation*. *J Atr Fibrillation*; 2014. p. 71–6.
38. Marott SCW, Nordestgaard BG, Zacho J, Friberg J, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(10):789–95.
39. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FDR, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: The atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009 Apr 1; 40(4):1410–6.
40. McBride R. Stroke prevention in atrial fibrillation study: Final results. *Circulation*. 1991;84(2):527–39.
41. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *J Am Med Assoc*. 2001 Jun 13; 285(22):2864–70.
42. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: A report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27(24):3018–26.

43. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM, Andresen D, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb 1;137(2):263–72.
44. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying Patients at High Risk for Stroke Despite Anticoagulation A Comparison of Contemporary Stroke Risk Stratification Schemes in an Anticoagulated Atrial Fibrillation Cohort. 2010;
45. Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. *Revista Espanola de Cardiologia Suplementos*. 2016;16:25–32.
46. Proietti M, Farcomeni A, Romiti GF, Rocco A di, Placentino F, Diemberger I, et al. Association between clinical risk scores and mortality in atrial fibrillation: Systematic review and network meta-regression of 669,000 patients. [cited 2022 Jan 7];
47. Abumuaileq RRY, Abu-Assi E, López-López A, Raposeiras-Roubin S, Rodríguez-Mañero M, Martínez-Sande L, et al. Comparison between CHA2DS2-VASc and the new R2CHADS2 and ATRIA scores at predicting thromboembolic event in non-anticoagulated and anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation. Vol. 15, *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015.
48. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.
49. NICE Guideline. Atrial Fibrillation – Diagnosis and Management. British Columbia and Ministry of Health. 2021;(April).
50. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart R. *Circulation*. 2019;140(2):e125–51.
51. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019 Feb 5; 139(6):760–71.
52. Rohla M, Weiss TW, Pecen L, Patti G, Siller-Matula JM, Schnabel RB, et al. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The

- prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open*. 2019 Mar 1; 9(3).
53. Bertomeu-González V, Moreno-Arribas J, Castillo-Castillo J, Cordero A, Sanchis J, Núñez J, et al. Hemorrhage in patients under oral anticoagulation for atrial fibrillation. The other side of the coin. *REC: CardioClinics*. 2019;54(2):99–105.
 54. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. [Morbidity and mortality in patients treated with oral anticoagulants]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(12):1226–32.
 55. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713–9.
 56. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395–401.
 57. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100.
 58. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. Vol. 5, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012. p. 312–8.
 59. Apostolakis S, Lane DA, Buller H, Lip GYH. Comparison of the CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS trial. *Thromb Haemost*. 2013;110(5):1074–9.
 60. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;ehv476.
 61. Zeng J, Yu P, Cui W, Wang X, Ma J, Zeng C. Comparison of HAS-BLED with other risk models for predicting the bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A PRISMA-compliant article. *Medicine*. 2020;99(25):e20782.

62. Wang C, Yu Y, Zhu W, Yu J, Lip GYH, Hong K. Comparing the ORBIT and HAS-BLED bleeding risk scores in anticoagulated atrial fibrillation patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(65):109703–11.
63. Odiase F, Kayode-Iyasere E, Akemokwe F. The Barthel index as predictor of handicap in stroke survivors: a prospective study in Benin City. *Annals of Biomedical Sciences*. 2017 Apr 6; 16(1):52–9.
64. Wolfe CDA, Taub NA, Woodrow EJ, Burney PGJ. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. *Stroke*. 1991; 22(10):1242–4.
65. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke*. 2004;35(8):1941–5.
66. Murray SB, Bates DW, Ngo L, Ufberg JW, Shapiro NI. Charlson Index Is Associated with One-year Mortality in Emergency Department Patients with Suspected Infection.
67. Proietti M, Marzona I, Vannini T, Tettamanti M, Fortino I, Merlino L, et al. Long-Term Relationship Between Atrial Fibrillation, Multimorbidity and Oral Anticoagulant Drug Use. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(12):2427–36.
68. Roldána V, Marín F. Beneficios y riesgos de los anticoagulantes orales en la fibrilación auricular. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2019;18:9–14.
69. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013 Nov 27; 369(22):2093–104.
70. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 14 [cited 2021 Oct 11];365(11):981–92.
71. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009 Dec 10 [cited 2021 Oct 11];361(12):1139–51.
72. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 7 [cited 2021 Oct 11];365(10):883–91.

73. Segú JL. Acceso a los anticoagulantes de acción directa en España. *Revista Espanola de Cardiologia Suplementos*. 2016;16:55–9.
74. Llisterri Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo Garcia J, Prieto Díaz MA. Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España. Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2019;45(6):413–29.
75. de Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III): Position paper of the ESC working group on thrombosis - Task force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost*. 2013;110(6):1087–107.
76. INR guidelines WHO
77. Electr R, Issn C. Coeficiente internacional normalizado, útil herramienta en la terapia anticoagulante oral. *Medisur: Revista de Ciencias Médicas de Cienfuegos*. 2012;10(3):184–7.
78. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, et al. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 38(2):150–9.
79. Petersen P, Godtfredsen J, Boysen G, Andersen ED, Andersen B o. rn. PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMISED TRIAL OF WARFARIN AND ASPIRIN FOR PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION. The Copenhagen AFASAK Study. *The Lancet*. 1989 Jan 28; 333(8631):175–9.
80. Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, et al. The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: The BAATAF study. *Am Heart J*. 1992;124(6):1567–73.
81. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, et al. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):349–55.
82. Ezekowitz MD, James KE, McBride R, Connolly S, Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *The Lancet*. 1994 Jun 11;343(8911):1508–9.
83. Risk Factors for Stroke and Efficacy of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: Analysis of Pooled Data From Five Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 1994; 154(13):1449–57.

84. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FDR, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: The atrial fibrillation investigators. Vol. 40, *Stroke*. 2009. p. 1410–6.
85. Själander S, Själander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*. 2014; 16(5):631–8.
86. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Anticoagulation Control in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Attended at Primary Care Centers in Spain: The PAULA Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015;68(9):769–76.
87. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, Cequier Fillat Á, Roldán Rabadán I, Muñoz García J, et al. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIA. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(1):14–20.
88. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Assessment of Degree of Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation in Primary Health Care in Galicia, Spain: ANFAGAL Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015;68(9):753–60.
89. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: A systematic review. Vol. 1, *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2008. p. 84–91.
90. Lip GYH, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT2R2score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2014;146(3):719–26.
91. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(9):761–8.
92. Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT2R2 Score Predicts Poor Anticoagulation Control in AF Patients: A Prospective “Real-world” Inception Cohort Study. *American Journal of Medicine*. 2015 Nov 1; 128(11):1237–43.
93. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin. *Chest* [Internet]. 2013;144(5):1555–63.

94. Andreu-Cayuelas JM, Puche CM, Caro-Martínez C, Flores-Blanco PJ, Valdés M, Manzano-Fernández S. SAME-TT2R2 Score Does Not Predict Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation Patients After Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016;69(4):453–4.
95. Scaglione F. New oral anticoagulants: Comparative pharmacology with vitamin K antagonists. Vol. 52, *Clinical Pharmacokinetics*. *Clin Pharmacokinet*; 2013. p. 69–82.
96. Kocabas U, Kaya E, Avci G. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: Pharmacological properties, clinical trials, guideline recommendations, new antidote drugs and real-world data. *International Journal of the Cardiovascular Academy*. 2016 Dec 1;2(4):167–73.
97. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15 ;383(9921):955–62.
98. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145–53.
99. Huisman M v., Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018;198:55–63.
100. Li X, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in “real-world” clinical practice: A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1072–82.
101. Lee SR, Choi EK, Han K do, Jung JH, Oh S, Lip GYH. Edoxaban in Asian Patients With Atrial Fibrillation: Effectiveness and Safety. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):838–53.
102. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation [Internet]. Vol. 61, *Annals of Thoracic Surgery*. *Ann Thorac Surg*; 1996 [cited 2021 Oct 11]. p. 755–9.

103. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014 Nov 19; 312(19):1988–98.
104. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: The PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 8;64(1):1–12.
105. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 30; 75(25):3122–35.
106. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *The Lancet*. 2020;396(10244):129–42.
107. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa À. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2013 Nov 1; 25(5):211–7.
108. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: The IBERICTUS study. *Cerebrovascular Diseases*. 2012 Nov;34(4):272–81.
109. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2017. [Internet]. 2018; Available from: https://www.ine.es/prensa/edcm_2017.pdf
110. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Cuestionario de Adultos. 2012.
111. Alvarez-Sabín J, Quintana M, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Mar J, Gonzalez-Rojas N, et al. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *Eur J Health Econ*. 2017 May 1; 18(4):449–58.
112. Malhotra K, Liebeskind DS. Collaterals in ischemic stroke. *Brain Hemorrhages*. 2020 Mar 1;1(1):6–12.
113. Love BB, Bendixen BH. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24(1):35–41.
114. Schäbitz WR, Köhrmann M, Schellinger PD, Minnerup J, Fisher M. Embolic Stroke of Undetermined Source: Gateway to a New Stroke Entity? *American Journal of Medicine*. 2020;133(7):795–801.

115. Ntaios G, Pearce LA, Veltkamp R, Sharma M, Kasner SE, Korompoki E, et al. Potential Embolic Sources and Outcomes in Embolic Stroke of Undetermined Source in the NAVIGATE-ESUS Trial. *Stroke*. 2020. p. 1797–804.
116. Goda T, Sugiyama Y, Ohara N, Ikegami T, Watanabe K, Kobayashi J, et al. P-Wave Terminal Force in Lead V1 Predicts Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(9):1912–5.
117. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Angelantonio D, Tullio MR di, Lutz JS, et al. RoPE Score (Neurology 2013). 2013;
118. Pristipino C, Sievert H, D’Ascenzo F, Louis Mas J, Meier B, Scacciarella P, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3182–95.
119. Petersen P, Godtfredsen J, Boysen G, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, Randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *The Lancet*. 1998;352(9175):1699–705.
120. Rouaud A, Hanon O, Boureau AS, Gilles Chapelet G, de Decker L. Comorbidities against Quality Control of VKA Therapy in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A French National Cross-Sectional Study. 2015.
121. Tran H, Joseph J, Young L, Mcrae S, Curnow J, Nandurkar H, et al. New oral anticoagulants: A practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Intern Med J*. 2014; 44(6):525–36.
122. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jö Nelid B, Steg G, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis.
123. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vílchez JA, Valdés M, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 10; 62(23):2199–204.

