



ACCESO  ABIERTO

Fibrilación auricular: fisiopatología, factores de riesgo y rol de la anticoagulación oral

Atrial fibrillation: pathophysiology, risk factors and the role of the oral anticoagulation

Marcela Cuellar-Lobo¹ , Antony Trocha-Ramos¹ , Sonia Castillo-Eguis¹ , Edwin Ríos-Díaz¹, Hugo Corrales-Santander² , & Jairo A Morantes-Caballero³ 

¹ Pregrado, Departamento de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

² Departamento de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

³ Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Nacional, Universidad Nacional de Colombia.

RESUMEN

Introducción: la fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente a nivel mundial, considerándose un problema importante de salud pública dada su elevada morbilidad y alta carga económica asociada al ataque cerebrovascular como su principal complicación tromboembólica.

Objetivo: hacer una revisión narrativa de los aspectos fisiopatológicos, factores de riesgo y de la terapia anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular.

Métodos: utilizando las palabras claves se realizó una revisión no sistemática de la literatura disponible, tanto en inglés como en español, en las bases de datos PubMed, Science Direct, Embase, EBSCO y MEDLINE. Se seleccionaron 68 publicaciones entre ellas guías de práctica clínica, metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y artículos originales que daban respuesta a nuestro objetivo con la mejor evidencia posible.

Resultados: en el inicio y mantenimiento de la fibrilación auricular participan factores de riesgos modificables y no modificables, los cuales inciden en su fisiopatología generando tanto trastornos de la formación del impulso como trastornos de la conducción. En las últimas décadas los anticoagulantes orales directos han comprobado igual o mayor beneficio que la warfarina, con menores tasas de efectos adversos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Incluso, algunos estudios sugieren la extensión de uso en fibrilación auricular valvular. Sin embargo, la warfarina sigue siendo el fármaco de elección con mayor evidencia en esta última.

Conclusión: la fibrilación auricular es una arritmia cuya incidencia va en aumento dado la mayor prevalencia de factores de riesgo en la población. La anticoagulación es un pilar en la prevención del ataque cerebrovascular. Debe instaurarse con un enfoque individualizado teniendo en cuenta los efectos adversos y beneficios de cada fármaco, el perfil del paciente, el riesgo de ataque cerebrovascular y el riesgo de hemorragia mediante el uso de escalas.

Para citaciones: Cuellar Lobo, M., Trocha Ramos, A., Castillo Eguis, S., Ríos Díaz, E., Corrales Santander, H., & Morantes Caballero, J. (2022). Fibrilación auricular: fisiopatología, factores de riesgo y rol de la anticoagulación oral. *Revista Ciencias Biomédicas*, 11(2), 145-162. <https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3704>

Recibido: 13 de enero de 2020
Aprobado: 28 de febrero de 2020

Autor de correspondencia:
Hugo Corrales-Santander
hcorrales@unal.edu.co

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2022. Cuellar Lobo, M., Trocha Ramos, A., Castillo Eguis, S., Ríos Díaz, E., Corrales Santander, H., & Morantes Caballero, J. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



Palabras Clave: Fibrilación Auricular; Anticoagulantes; Tromboembolia; Prevención secundaria, Ataque Cerebrovascular.

ABSTRACT

Introduction: atrial Fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia worldwide. It is considered a major issue regarding public health due to its high morbidity and mortality, and the elevated economic burden associated with stroke as its principal thromboembolic complication.

Objective: to elaborate a literature review of the pathophysiological aspects, risk factors and the role of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.

Methods: a non-systematic review of the available literature was carried out, both in English and in Spanish, using databases such as PubMed, Science Direct, Embase, EBSCO and MEDLINES. 68 publications were selected, including clinical practice guidelines, meta-analyses, systematic reviews, clinical trials and original articles according to our objective.

Results: multiple modifiable and non-modifiable risk factors participate in the onset and maintenance of an atrial fibrillation. The effects of these risk factors on the organism serve to amplify the underlying pathophysiology of this condition that result in alterations in the formation of electric impulses and its conduction. In the past decade, the direct oral anticoagulants have shown equal to greater benefit than warfarin, with a lower rate of adverse effects in patients with non-valvular atrial fibrillation. Additional studies suggest the use of the former in valvular atrial fibrillation. Nonetheless, warfarin continues to be the drug of choice with more evidence in the latter

Conclusions: atrial fibrillation is a type of arrhythmia whose incidence is currently on the rise, given an increasing prevalence of its risk factors in the general population. anticoagulants are the main drugs used for the prevention of strokes, and must be implemented with a personalized approach taking into account the adverse effects and the benefits of each drug, patient's profile, risk of stroke and the risk for hemorrhage through the use of scales, which is discussed in this article.

Keywords: Atrial fibrillation; Anticoagulants; Thromboembolism; Secondary Prevention; Stroke.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular, que se caracteriza por activación auricular desorganizada, rápida e irregular, con pérdida de la contracción auricular, y una frecuencia ventricular irregular determinada por la conducción del nodo auriculoventricular (1). Las características

electrocardiográficas incluyen intervalos R-R irregularmente irregulares, ausencia de onda P y alternancia eléctrica; en donde la duración mínima del trazado debe ser al menos de 30 segundos, o cuando se evidencia en un ECG de 12 derivaciones (ver figura 1) (1).



Figura 1. Tira electrocardiográfica de la derivación DII representando una fibrilación auricular. Fuente: Autores.

Es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente a nivel mundial, convirtiéndose en un problema importante de salud pública (2,3). Su presentación clínica puede ser asintomática o sintomática, asociada a menudo con palpitaciones, disnea de esfuerzo y sensación de mareo. La gravedad y el alcance de los síntomas dependen de la afección cardíaca subyacente, edad y la rapidez de la respuesta ventricular (1).

En el año 2010 se estimó que el número de personas con FA a nivel mundial era de 20.9 millones de hombres y 12.6 millones de mujeres. Así mismo se conoce que esta arritmia tiene una mayor prevalencia en países desarrollados como los ubicados en Norteamérica donde se estimó una tasa 925.7 en hombres y 520.8 en mujeres, a diferencia de países en vía de desarrollo, como en la región Asia-Pacífico, en donde es menor, estimándose en 340.2 y 196.0 en hombres y mujeres respectivamente (4).

A nivel mundial, se estima que entre el 2-4% de los adultos tienen FA y depende de las características de la población (edad, sexo y raza) (5); siendo la incidencia y prevalencia mayor en el sexo masculino y en personas caucásicas (6).

Asimismo, hay otros factores de riesgo que pueden influir en su aparición, tales como la insuficiencia cardíaca congestiva, valvulopatía aórtica y mitral, hipertensión, obesidad, edad avanzada, hipokalemia, hipertiroidismo y aumento de tamaño de la aurícula izquierda (AI) (7,8).

Cerca del 33% de los ingresos hospitalarios relacionados por arritmias son por FA y se estima que el riesgo de por vida de FA es 1 de cada 3 entre los caucásicos y 1 de cada 5 entre los afroamericanos en Estados Unidos (4).

Hasta la fecha, en Colombia se cuentan con pocos estudios que evalúan su incidencia. Romero y colaboradores, encontraron que, debido a la FA en los años 2000, 2004 y 2009 se perdieron 12.138, 13.188 y 15.327 años de vida saludable respectivamente. El 58% de estas personas fueron hombres y el grupo etario que se vio más afectado osciló en edades de 70 a 79 años. En este estudio se concluyó que la enfermedad abordada es altamente discapacitante (9). Así mismo, Roselli y colaboradores buscaron en tres hospitales universitarios colombianos, la prevalencia de FA en electrocardiogramas de rutina pertenecientes a pacientes mayores de 60 años, encontrando que, de 2.308 electrocardiogramas seleccionados, 110 tenían presencia de FA, es decir el 4,8%. En este estudio se dividió la población por grupos etarios lo que permitió ver que la prevalencia de FA tiene una relación directa con la edad. En el grupo de 60 a 69 años fue de 1,8% mientras que en el de mayores a 90 años fue del 11,0%. Como resultado final se encontró que la prevalencia ajustada para la población mayor a 60 años fue de 3,6% (IC 95%: 3,4 -3,8), similar a la encontrada en el estudio Framingham (10).

En el estudio "Carga económica de la fibrilación auricular en Colombia" se evidenció que un

paciente con FA diagnosticada de manera adecuada, tiene un costo anual de \$6.218.179, mientras que cada paciente con un infarto previo al diagnóstico de la FA tiene un costo de \$37.493.968 (9). En este sentido, en términos de costos para la salud, es relevante el diagnóstico oportuno de la FA, además de un adecuado tratamiento con el fin de minimizar las agudizaciones y por ende los costos de esta condición.

La FA es un factor de riesgo independiente para la mortalidad por todas las causas. Además, en los pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, la FA crónica duplica su mortalidad (2). Por otra parte, un metaanálisis indica que la mayoría de las muertes por esta patología están relacionadas con enfermedades del corazón (46%), y, aunque la primera complicación tromboembólica es el ACV, ésta solo representa el 5.74% de las muertes (11,12).

Sin embargo, es importante tener en cuenta que el ACV es considerado a nivel mundial como la tercera causa de muerte y discapacidad, contribuyendo al 11% de todas las muertes y al 5,3% de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (13,14). Medidas tales como el control de los factores de riesgo para presentar ataque cerebrovascular (ACV), podrían reducir el impacto de la enfermedad a nivel poblacional (13,15).

Scott y colaboradores afirmaron que estar en ritmo sinusal frente al ritmo de la FA es un determinante importante de supervivencia, asociándose a menor mortalidad (16). En pacientes del Framingham Heart Study la FA se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad de 1.5 (95% IC, 1,2 a 1,8) en hombres y 1,9 (95% IC, 1,5 a 2,2) en mujeres después del ajuste por las condiciones cardiovasculares preexistentes (17).

MÉTODOS

Utilizando los términos DeCS para Fibrilación Auricular, Anticoagulantes, Tromboembolia, Prevención secundaria y Ataque Cerebrovascular, y MeSH para Atrial fibrillation, Anticoagulants, Thromboembolism, Secondary Prevention y Stroke, se realizó una revisión no sistemática de la literatura disponible, tanto en inglés como en español, en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE. Se seleccionaron 68 publicaciones entre ellas guías de práctica clínica, metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y artículos originales que daban respuesta a nuestro objetivo con la mejor evidencia posible.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Clasificación de la fibrilación auricular

Anteriormente se clasificaba como aguda y crónica, sin embargo, en su actualización 2020, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC por sus siglas en inglés) propone clasificarla en cinco tipos según la presentación, duración y terminación espontánea de los episodios (ver tabla 1).

Asimismo, en dicha actualización sugieren abandonar los términos de FA valvular y no valvular, dado que estos términos pueden resultar confusos y no deben usarse (1).

Factores de riesgo

Por todo lo descrito anteriormente, la FA es una enfermedad altamente incapacitante y además incrementa significativamente el riesgo de muerte (18). En este contexto, una estrategia importante es identificar e intervenir aquellos factores de riesgos modificables (Ver Figura 2) que interfieren de algún modo en el inicio y en el mantenimiento de la fibrilación auricular. De esta manera poder establecer estrategias para su intervención (7).

Tabla 1. Clasificación de la fibrilación auricular

Patrón de FA	Definición
Diagnosticada por primera vez	FA no diagnosticada antes, independientemente de su duración o de la presencia/gravedad de los síntomas relacionados con la FA.
FA paroxística	FA que cesa espontáneamente o con intervención dentro de los 7 días posteriores al inicio de esta.
FA persistente	FA que se mantiene de forma continua más allá de los 7 días, incluidos los episodios terminados por cardioversión después de 7 días o más.
FA persistente de larga duración	FA que perdura por más de 12 meses de duración cuando se decide adoptar una estrategia de control de ritmo.
FA permanente	FA que es aceptada por el paciente y el médico, y no se realizan más intentos de restaurar el ritmo sinusal ¹ .

¹ En caso de adoptar una estrategia de control de ritmo, se debe reclasificar a FA persistente de larga duración. Fuente: Modificado de Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, 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. 2020; 1–126.

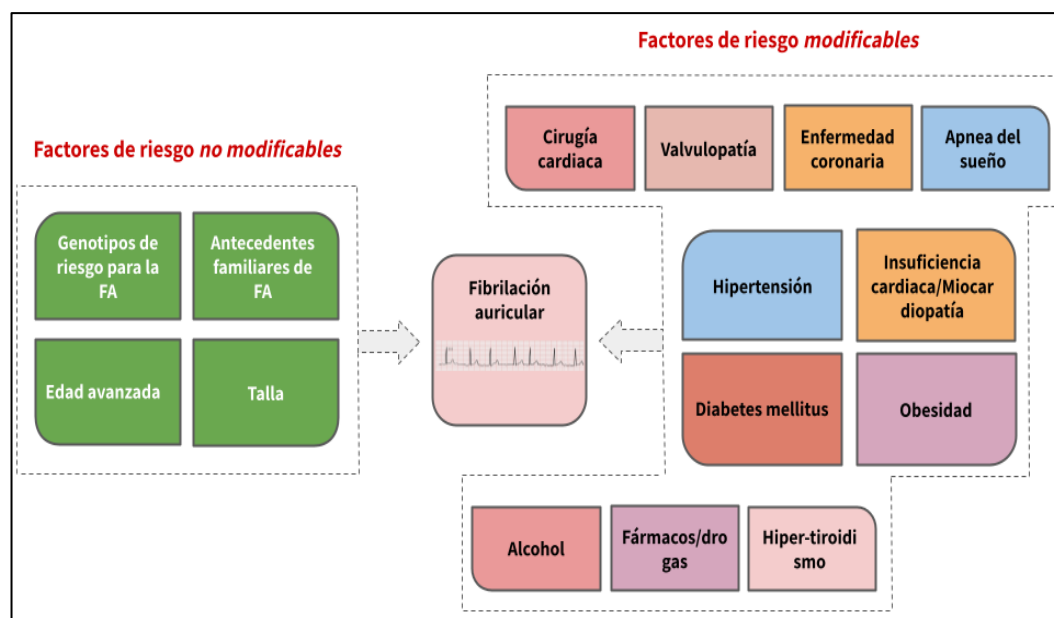


Figura 2. Factores de riesgo de la fibrilación auricular. Fuente: adaptado de Mina K. C, Refaat Marwan. Fibrilación auricular. J Am Coll Cardiol. 2020; 75 (14)7.

Con el fin de dilucidar la diferencia de riesgo para desarrollar FA relacionadas al género se han realizado diversos estudios, en los que se ha propuesto, que la mayor incidencia de FA en hombres estaría relacionada con el tamaño corporal, grosor de la pared ventricular y tamaño de la aurícula izquierda (19, 20). Por otro lado, se ha observado una relación inversa entre la concentración sérica de estrógenos y la duración y

número de episodios de taquicardia supraventricular (21), en los hombres un nivel de testosterona bajo se ha asociado a más riesgo de FA (22).

Con respecto a la aurícula izquierda, se ha demostrado que el tamaño, la función y la estructura de ésta, modifican el riesgo de ACV en pacientes con FA no valvular (23). En relación al

tamaño, Benjamín y colaboradores documentaron que por cada aumento de 10 mm en el tamaño de la AI se aumenta 1.4 y 2.4 veces el riesgo de ACV, en mujeres y hombres inscritos en el Framingham Heart Study, respectivamente (24). Además, se ha encontrado que un diámetro de la AI $> 1 \text{ cm/m}^2$ predice un mayor riesgo de ACV isquémico recurrente (25).

Existen anomalías funcionales y estructurales de la AI que son comunes en pacientes con FA, como son la pérdida de la función del reservorio, la fibrosis, el flujo reducido y el remodelado eléctrico de la AI (23). Se ha demostrado, que cada reducción del 1% en la función del reservorio de la AI (medida por imágenes de deformación longitudinal con seguimiento de moteado) se asocia con un aumento del 7% de ACV ($p < 0,001$) (26). Asimismo, los pacientes con FA y antecedente de ACV, tienen significativamente más fibrosis de la AI en la resonancia magnética cardíaca en comparación con los que no tienen este antecedente (27).

El apéndice auricular ha sido un área de gran interés por ser un nido de trombos en el 91% de los

pacientes con FA no valvular (28). En estudios multicéntricos y metaanálisis, las tasas de ACV isquémico son mayores en pacientes con apéndice auricular de morfología en coliflor y fue menor en los pacientes con morfología de ala de pollo (29,30).

En el estudio realizado por Gami y colaboradores lograron identificar el efecto de algunos factores de riesgo en la FA incidente, si bien en este estudio la mayoría de los pacientes presentaban apnea obstructiva del sueño, nos brinda información adicional acerca del efecto e impacto de algunos factores de riesgo (Ver Tabla 2) (31).

En el 2019, un análisis retrospectivo realizado en pacientes hospitalizados informó que el tener 3 o más comorbilidades (OR: 2.16, IC 95% 1.37-3.41), tener una glucemia elevada ($>129 \text{ mg/dl}$) (OR: 1.44 IC 95% 1.01-2.08) y estar hospitalizado por sepsis (OR: 1.52, IC 95% 1.10-2.17) son factores de riesgo para el inicio de FA durante la admisión comparados con aquellos hospitalizados por otra razón (32).

Tabla 2. Factores de riesgo

Factores de riesgo	HR	IC 95%	Valor P
Edad (por 10 años)	2.11	1.85-2.41	<0.001
Masculino	1.86	1.22-2.85	0.004
Hipertensión arterial	2.85	2.02 - 4.02	<0.001
Enfermedad arterial coronaria	5.15	3.56 - 7.44	<0.001
Insuficiencia cardíaca	11.77	7.6 - 18.2	<0.001
Historia de tabaquismo	1.82	1.23 - 2.66	0.002
Diabetes mellitus	2.50	1.66 - 3.78	<0.001
Índice de masa corporal (por kg/m^2)	1.03	1.02 - 1.05	<0.001
Apnea obstructiva del sueño	2.18	1.34 - 3.54	0.002

Fuente: Adaptado de Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:565-71³¹.

Fisiopatología de la fibrilación auricular

En términos generales los principales mecanismos de las arritmias cardíacas se han dividido en los trastornos de la formación del impulso y trastornos de la conducción, sin embargo, estos no son excluyentes y pueden coexistir (33).

En cuanto a los trastornos en la formación del impulso tenemos el automatismo, el cual sólo poseen en condiciones normales las células especializadas del nódulo sinoauricular, auriculoventricular, el sistema His-Purkinje y algunas células auriculares. Los trastornos

relacionados al automatismo en la generación de arritmias son el automatismo normal alterado, en donde se modifica la frecuencia de generación de impulsos de dichas células especializadas y el automatismo anormal, en el cual las células miocárdicas no especializadas o no marcapasos, que se encuentran en las aurículas y los ventrículos muestran una actividad espontánea. Otro trastorno en la formación de impulso es la actividad desencadenada, que es la iniciación de un impulso causado por pospotenciales, es decir, potenciales que se desencadenan por un potencial de acción previo (33).

Por otro lado, tenemos los trastornos de la conducción del impulso. Dentro de ellos se encuentran los bloqueos, en los que hay una falla en la propagación del impulso eléctrico. Asimismo, tenemos el fenómeno de reentrada, en el cual las

fibras cardíacas no se activan durante la onda inicial de despolarización y pueden excitarse antes de que se extinga el impulso, ya que no se encuentran en la fase refractaria como el resto de las fibras, de esta manera pueden actuar como vínculo para volver a excitar zonas previamente despolarizadas pero que no se han recuperado totalmente de la despolarización inicial (33).

Como se ha descrito previamente (Ver Tabla 1), la FA puede ser paroxística, persistente o permanente; teniendo cada una de estas presentaciones clínicas y electrofisiológicas diferentes debido a la remodelación y a los distintos moduladores clínicos que afectan las aurículas, tales como insuficiencia cardíaca, distensión e isquemia auricular, influencias simpático vagales, inflamación y fibrosis (ver figura 3) (8).

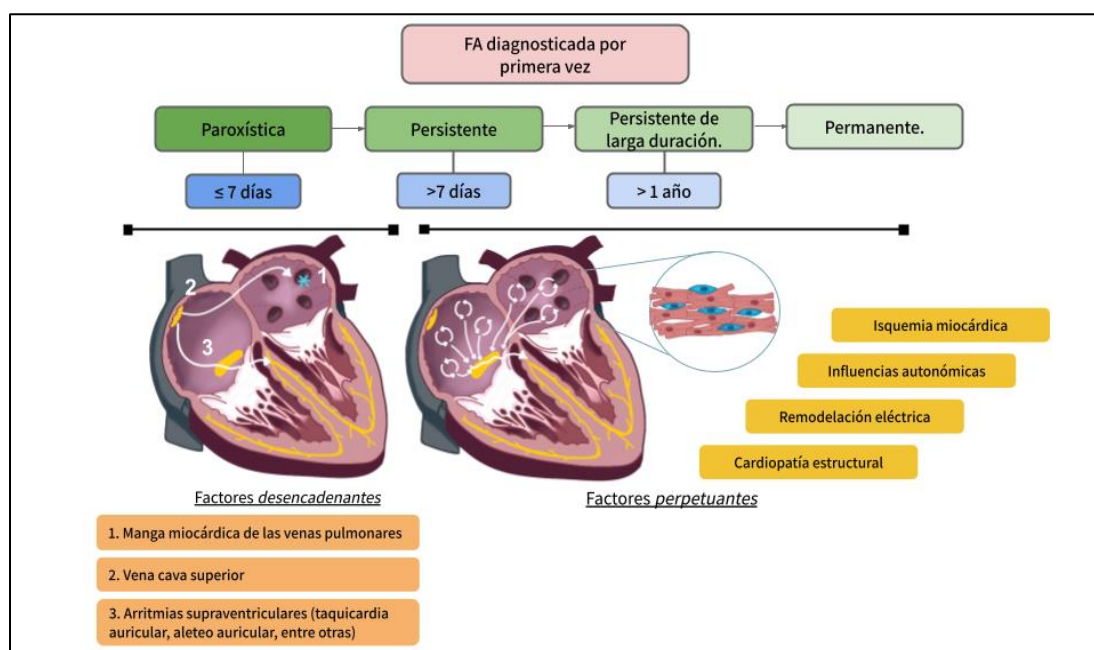


Figura 3. Clasificación y mecanismos subyacentes de la FA. La FA se clasifica en paroxística (generada por los factores desencadenantes) y persistente o permanente (mediadas por factores que perpetúan la arritmia, entre estos últimos, la cardiopatía estructural, isquemia miocárdica, entre otros). Fuente: autores.

Se han descrito dos mecanismos importantes subyacentes de la FA: los factores que la desencadenan y los factores que perpetúan la

arritmia (7) (ver figura 3). Actualmente se sabe que el sitio más común de disparo auricular rápido o actividad desencadenante de la FA es la manga

miocárdica de las venas pulmonares en la orejuela izquierda, donde el flujo está relativamente estancado predisponiendo a la formación de trombos (34). En muy raras ocasiones puede ser desencadenada en la vena cava superior o en el seno coronario, o por otro tipo de arritmias supraventriculares (taquicardia auricular, aleteo auricular, entre otras) en pacientes predisuestos (35). Al inicio de la enfermedad como la aurícula está relativamente sana, el ritmo sinusal puede restablecerse espontáneamente (36).

En algunos pacientes, una vez desencadenada la FA, la arritmia se perpetúa por una o más anomalías en el tejido auricular. A medida que pasa el tiempo, la aurícula se remodela y en consecuencia la FA se vuelve persistente (>7 días) o permanente, debido a que cada vez es más difícil mantener el ritmo sinusal por la cardiopatía subyacente que poseen, a menos que se realice la cardioversión (36). Entre los factores que facilitan el mantenimiento de la FA se encuentra la remodelación atrial (fibrosis), la remodelación eléctrica que lleva a una disminución

progresiva de la refractariedad auricular y el papel del sistema nervioso autónomo (37-39).

Generalmente los pacientes con episodios frecuentes de FA autorresolutivos tienen un predominio de factores desencadenantes, mientras que los factores perpetuantes tienden a predominar en pacientes con episodios de FA que no cesan espontáneamente (7).

Fibrilación auricular y riesgo de ataque cerebrovascular

La complicación común más grave de la FA es el tromboembolismo arterial, aumentando cinco veces el riesgo de ACV, y en el contexto de estenosis mitral aumenta el riesgo 20 veces más que en los pacientes con ritmo sinusal (40).

Por tanto, un aspecto importante a la hora de tomar decisiones es conocer el riesgo embólico del paciente mediante el score CHA₂DS₂-VASc (Ver Tabla 3) (41). Una vez se estima el riesgo individual del paciente, se considera anticoagular cuando el riesgo de embolización (Ver Tabla 4) (42) supera el riesgo de hemorragia (41).

Tabla 3. Puntaje CHA₂DS₂-VASc

Factores de riesgo	Puntos
C: Insuficiencia cardíaca congestiva	1
H: Hipertensión	1
A: Edad ≥ 75 años	2
D: Diabetes mellitus	1
S: Ataque cerebrovascular (stroke) o AIT.	2
V: Enfermedad vascular	1
A: Edad 65-74 años	1
S: Sexo femenino	1

Fuente: modificado de Lip GYH. Implications of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2011; 124:111-4⁴¹.

El ACV isquémico, es el daño tisular resultante de la reducción del suministro de sangre a una o más áreas del sistema nervioso central, acompañado de síntomas negativos evidentes que persisten durante 24 horas o más (43). La FA, está asociada a ictus de peor pronóstico, con un puntaje en la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) ≥

11 y una tasa de mortalidad de hasta 11.3% dentro de los 28 días posteriores al evento, mientras que en pacientes sin FA llega a ser del 3.4% (44). Así mismo, los pacientes con FA anticoagulada que padecen un evento tromboembólico, suelen tener infartos de tamaño reducido con una tasa de mortalidad menor (45).

Tabla 4. Tasa anual estimada de ACV según el puntaje CHA₂DS₂-VASc

Puntaje CHA ₂ DS ₂ -VASc	Tasa anual estimada de ACV
0	0
1	1.3%
2	2.2%
3	3.2%
4	4.0%
5	6.7%
6-9	>9%

Fuente: Lip GYH, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. Lancet. 2012;379(9816):648–61⁶⁸.

A pesar de los notables beneficios de la anticoagulación oral en pacientes con FA, el inicio de esta intervención requiere una valoración del riesgo de eventos hemorrágicos. El puntaje HAS-BLED (Ver Tabla 5) (41) permite conocer el riesgo de hemorragia en pacientes con FA, siendo una herramienta útil junto con el puntaje CHA₂SDS₂-VASc a la hora de instaurar la terapia anticoagulante (43). Sin embargo, de acuerdo a las últimas directrices de la ESC, el riesgo de hemorragia estimado por sí solo no debería

orientar las decisiones referentes a la anticoagulación. Incluso una puntuación alta según HAS-BLED (≥ 3 puntos) no debe llevar a suspender la anticoagulación oral, debido a que los beneficios superan el posible riesgo de eventos hemorrágicos en los pacientes. En este sentido la puntuación HAS-BLED debe tomarse para identificar los factores que aumentan el riesgo de sangrado en un paciente determinado e intervenirlos para reducir dicho riesgo (Ver Tabla 6) (1, 43).

Tabla 5. Puntaje HAS-BLED

Factores de riesgo	Puntos
H: Hipertensión	1
A: Función renal y hepática anormal (1 punto cada uno)	1 0 2
S: Ataque cerebrovascular (stroke)	1
B: Hemorragia (bleeding)	1
L: Labilidad INR ¹	1
E: Edad avanzada (>65 años)	1
D: Drogas y alcohol (1 punto cada uno)	1 0 2

¹INR: Índice internacional normalizado. Fuente: adaptado de Lip GYH. Implications of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. Am J Med. 2011;124:111-4⁴¹.

Tabla 6. Tasa de sangrado según puntaje HAS-BLED

Puntaje HAS-BLED	Tasa sangrado por 100 pacientes/años
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70

Fuente: adaptado de Lip GYH, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. Lancet. 2012;379(9816):648–61⁶⁸.

Tipos de anticoagulantes y su mecanismo de acción

La trombosis, es la anormalidad más frecuente de la hemostasia (46). El desarrollo y la embolización posterior de trombos auriculares puede ocurrir en cualquier forma de FA (8). Estos trastornos trombóticos se tratan con fármacos anticoagulantes y/o fibrinolíticos dependiendo el escenario.

Como resultado del riesgo embólico, se recomienda la anticoagulación oral crónica para todos los pacientes con FA que tengan una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 en hombres y CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 en mujeres; así mismo, debería ser considerada en hombres y mujeres con puntuación de 1 y 2, respectivamente. Sin embargo, las recomendaciones y evidencia para anticoagular en estos últimos son menos claras (47). La decisión de realizar terapia antitrombótica con anticoagulación oral en el grupo de pacientes con CHA₂DS₂-VASc 0 en hombres y CHA₂DS₂-VASc 1 en mujeres es un tema controversial, debido a que esta escala no abarca todos los posibles riesgos de un proceso tromboembólico ni otras consideraciones clínicas importantes. Debido a esto la decisión de recomendar la terapia antitrombótica podría ser individualizado (47-49). En términos generales, el factor de riesgo en sí, puede influir en la toma de decisiones, teniendo en cuenta que el sexo femenino y la enfermedad vascular conllevan un riesgo menor que la diabetes, la hipertensión o la edad de 65 a 74 años (47-49).

En la actualidad, disponemos de múltiples fármacos que intervienen en ciertos puntos claves de la cascada de coagulación (ver figura 4) (50), entre ellos contamos con los antagonistas de la vitamina K y los no antagonistas de la vitamina K, estos últimos también llamados anticoagulantes orales directos (ver tabla 7) (51). La terapia anticoagulante es recomendada por las guías de práctica clínica para la prevención de ACV en pacientes con FA (1).

Antagonistas de la vitamina K (AVK)

Los anticoagulantes coumarínicos, como la warfarina, deben su acción al inhibir la enzima vitamina K epóxido reductasa para evitar la activación de los factores V, VII, IX, X y la proteína C y S, que son vitamina K dependientes (Figura 4) (45).

La warfarina en comparación con el placebo reduce hasta en un 60% el ACV y, es un 40% más eficaz que la terapia antiplaquetaria en los pacientes que padecen FA (52). El principal efecto adverso es el aumento del riesgo de hemorragia mayor; la sobreanticoagulación con warfarina (definida con un INR > 3.0), ictus previo y el aumento de la edad, son los tres predictores más importantes de esta (53).

Los AVK por tener múltiples interacciones con alimentos, medicamentos y requerir un control del INR entre 2.0 y 3.0, a menudo no se utilizan y, cuando se utilizan, las tasas de interrupción son elevadas (1, 54).

Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

Los anticoagulantes orales directos han demostrado no inferioridad en comparación con dosis ajustadas de warfarina en la prevención del ACV o en la embolia sistémica en varios ensayos clínicos aleatorizados (55-58) incluso, han demostrado un menor riesgo de hemorragia mayor, incluyendo la hemorragia intracraneal (HIC) (59). Estos son más fáciles de usar y alcanzan una anticoagulación fiable en muy corto plazo, sin requerir ajuste de la dosis con pruebas sanguíneas. Según su mecanismo de acción, se clasifican en inhibidores directo de la trombina e inhibidores de factor Xa (Ver Tabla 7) (51).

Inhibidor directo de la trombina: dabigatrán

El etexilato de dabigatrán es el profármaco que se hidroliza por varias esterasas plasmáticas a la fracción activa de dabigatrán, un inhibidor directo

de trombina (46). Este medicamento bloquea competitiva y reversiblemente el sitio activo de la trombina unida a coágulos y la trombina libre, además de bloquear la conversión de fibrinógeno a fibrina mediada por trombina (60). El principal efecto adverso al igual que otros anticoagulantes, es el sangrado, por lo que se aconseja usar con precaución en pacientes con afección renal o mayores de 75 años (45). El idarucizumab, es un anticuerpo monoclonal fragmento-dirigido específicamente contra el dabigatrán, tiene hasta 350 veces más afinidad por el sitio de unión de la trombina comparado con la trombina, que puede ser utilizado en aquellos pacientes con sangrado severo o potencialmente mortal activo (61).

RE-LY fue un ensayo clínico aleatorizado (ECA) diseñado para comparar dosis fijas de dabigatrán contra la warfarina en pacientes que tenían FA no valvular y mayor riesgo de ACV. El resultado primario del estudio fue ACV o embolia sistémica (56).

El dabigatrán administrado a una dosis de 110 mg mostró no inferioridad con respecto a la warfarina en tasas de ACV y embolia sistémica, además, tuvo tasas más bajas de hemorragia mayor. El dabigatrán administrado a una dosis de 150 mg se asoció con tasas inferiores de ACV y embolia sistémica, en comparación con la warfarina, sin embargo, se asoció a tasas similares de hemorragia mayor (56).

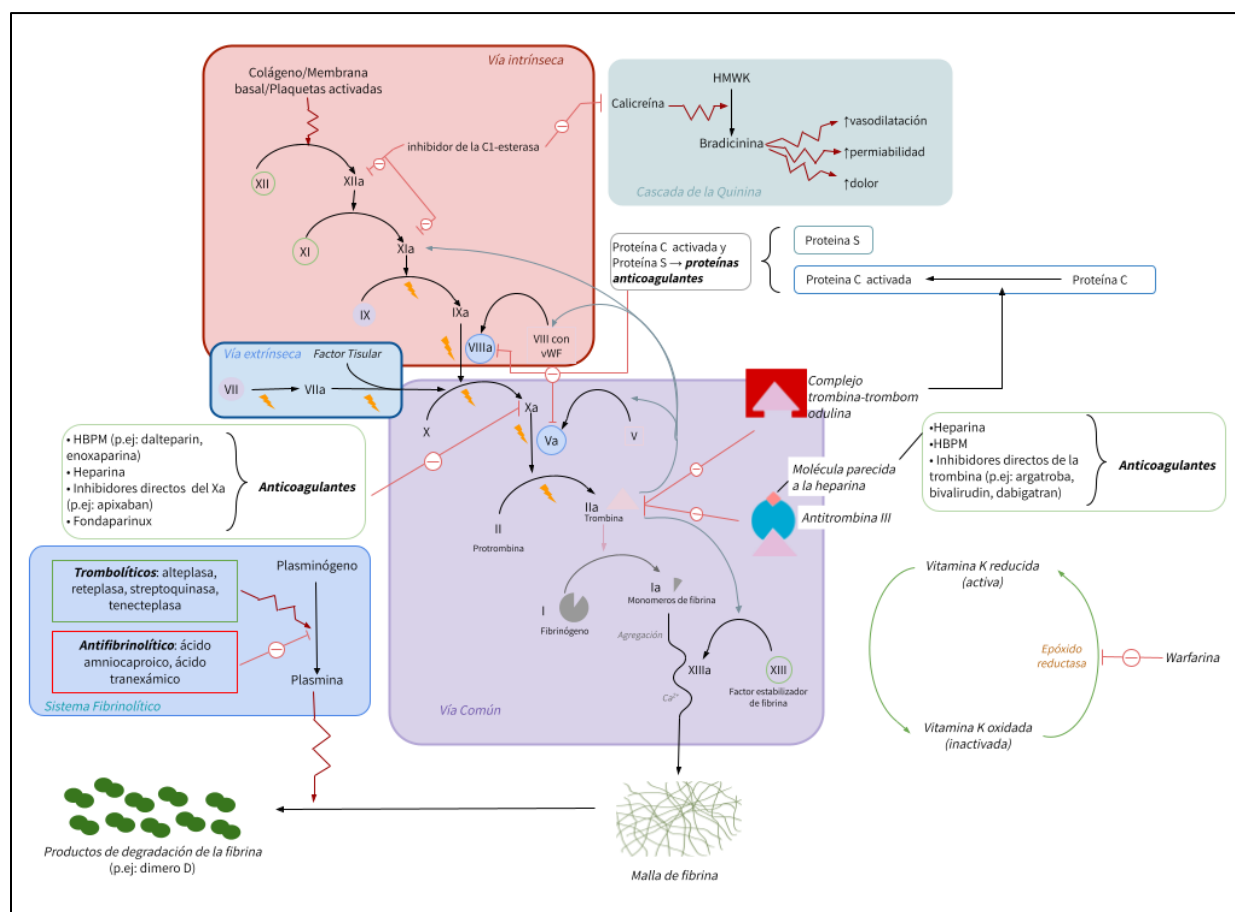


Figura 4. Mecanismo de acción de los anticoagulantes orales en la cascada de anticoagulación. Los anticoagulantes orales directos se clasifican en inhibidores directos del Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban) e inhibidor directo de la trombina (Dabigatrán). Fuente: adaptado de Escribá A, Gil R. Trastornos hemorrágicos en el recién nacido. 2010;8(2):64-72⁷⁰.

Tabla 7. Tipos de anticoagulantes orales

Anticoagulante	Mecanismo	Farmacocinética	Ajuste de dosis según CrCl (mL/min) usando ecuación Cockcroft-Gault
Warfarina	Antagonista de la vitamina K	Metabolismo: hepático Eliminación: 20 - 60 horas	Es preferible ajustar la dosis en función del TTR, es óptimo $\geq 70\%$
Dabigatrán	Inhibidor de la trombina	Metabolismo: hepático Eliminación: 12- 17 h. IR leve- moderada: 15 a 18 horas. IR grave: 28 h Excreción: urinaria	<u>TFG 30- 49 y TFG ≥ 50</u> 150 mg cada 12 h. 110 mg cada 12 h si es ≥ 80 años, si está asociado a un inhibidor de la glicoproteína P o si tiene alto riesgo de hemorragia <u>TFG 15-29</u> FDA aprueba el uso de 75 mg cada 12 horas Europa no recomienda. <u>TFG <15</u> NO
Rivaroxabán	Inhibidor del factor Xa	Inicio de acción Metabolismo: hepático Vida media: 5-9 horas Excreción: urinaria	<u>TFG ≥ 50</u> 20 mg cada 24 h. <u>TFG 30-49</u> 15 mg cada 24 horas <u>TFG 15- 29</u> 15 mg cada 24 horas <u>TFG < 15</u> Estados unidos \rightarrow 2.5 mg cada 24 h Europa \rightarrow NO <u>Estadio terminal en diálisis</u> Estados Unidos \rightarrow 5 mg cada 24 h Europa \rightarrow NO
Apixabán		Metabolismo: hepático Vida media de eliminación: ~12 horas Pico: 3 - 4 horas Excreción: urinaria y fecal.	<u>TFG 30 - 50</u> -5 mg una vez al día -2.5 mg una vez al día si se cumplen ≥ 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 80 años de edad • Peso corporal ≤ 60 kg • Creatinina ≥ 1.5 mg/dL <u>TFG 15-29</u> -2.5 mg dos veces al día
Edoxabán		Metabolismo: hepático Vida media de eliminación: 10 - 14 horas Excreción: urinaria	<u>TFG ≥ 50</u> - 60 mg una vez al día - 30 mg una vez al día cuando se cumple ≥ 2 de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Peso corporal ≤ 60 kg • CrCl 30-50 mL/min • Terapia con Verapamilo, Dronedrona o Quinidina <u>TFG 49-15</u> -30 mg una vez al día <u>TFG <15</u> -No

Fuente: Adaptado de Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. Clin Cardiol. 2019;42:774-82⁶⁹.

Inhibidores del factor X activado (Xa): rivaroxabán, apixabán y edoxabán

El factor Xa es el punto donde confluyen la vía extrínseca e intrínseca y se encarga de convertir la protrombina en trombina, se dice que una única molécula de factor Xa podría generar más de 1.000 moléculas de trombina; por lo que inhibición del factor Xa puede bloquear dicho proceso y disminuir la activación de la coagulación y de las plaquetas mediada por trombina (62).

En el ensayo AVERROES, el cual comparó apixabán versus ácido acetilsalicílico (ASA) para prevenir ACV en pacientes con FA que no han recibido tratamiento con antagonistas de la vitamina K o no son aptos, se demostró que el apixabán reduce el riesgo de ACV o embolia sistémica en comparación con ASA, sin incremento significativo en cuanto a riesgo de sangrado mayor (63).

Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, evidenció que los anticoagulantes orales directos tuvieron un perfil de riesgo-beneficio favorable, con reducciones significativas de ACV, HIC y mortalidad, con un riesgo de hemorragia mayor similar a la de la warfarina, pero aumentó la hemorragia gastrointestinal (59).

Por su parte, el estudio RIVER (rivaroxabán en comparación a la warfarina para la prevención de ACV en pacientes con fibrilación auricular y válvula mitral bioprotésica) demostró que el rivaroxabán no es inferior a la warfarina en la prevención de ACV. Existe una controversia con respecto al uso de anticoagulantes orales directos dentro de los 3 meses posteriores al implante quirúrgico o percutáneo de una válvula bioprotésica mitral. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela y se necesitan estudios adicionales (1, 58). Estos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K están aprobados para la prevención del ACV en FA no valvular (1), así como para el tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) (64).

Controversias

Se debe tener en cuenta, que todos los anticoagulantes orales directos o no antagonistas de la vitamina K se excretan principalmente por vía renal, por lo cual su dosis debe ser ajustada en pacientes con insuficiencia renal moderada y contraindicados en pacientes mayores con insuficiencia renal grave (ver tabla 7) (62,65).

Los datos son muy limitados en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min puesto que fueron excluidos de los principales ensayos clínicos. No obstante, sabemos que los pacientes con falla renal crónica avanzada (TFG <30ml/min) con o sin terapia de reemplazo renal (TRR), tienen una prevalencia de hasta el 57% de FA y el riesgo tromboembólico aumenta 7% por cada 10 ml/min menos de TFG (66).

La información disponible actualmente en cuanto al uso de warfarina en pacientes con enfermedad renal en estadio final nos indica que su uso no está asociado a beneficios en lo que respecta a prevención de ACV y se correlaciona con un aumento significativo de riesgo de ACV hemorrágico (67).

Desde el punto de vista farmacológico, el rivaroxabán y apixabán poseen un mejor perfil, debido a que tienen menor excreción renal y mayor unión a proteínas (66); Sin embargo, el estudio RENAL-AF en pacientes con FA y hemodiálisis que comparaba apixabán vs warfarina, se suspendió por lo que los datos encontrados son inconclusos en cuanto a tasas de ictus y sangrado (1).

Una revisión sistemática publicada por Nephrol Dial Transplant en el 2019, asegura que en enfermedad renal moderada el uso de dabigatrán y apixabán reduce significativamente el riesgo de ictus o embolismo sistémicos, comparado con la warfarina, mientras que, en los pacientes en hemodiálisis no se encontró diferencia entre

apixabán, rivaroxabán o dabigatrán con respecto a la warfarina (68).

La sociedad colombiana de cardiología (SCC) sugiere considerar el tratamiento con los anticoagulantes orales directos a dosis ajustadas en pacientes con ERC moderada a severa de la siguiente forma:

- 1) Apixabán: reducir la dosis de 5 mg cada 12 horas a 2.5 mg cada 12 horas si cumple con dos de los siguientes criterios: Creatinina sérica >1.5 mg/dl, peso menor a 60 kg o edad mayor a 80 años.
- 2) Dabigatrán: 110 mg cada 12 horas en pacientes con Tasa de Filtración glomerular (TFG) de 30- 49 ml/min o edad mayor a 75 años.
- 3) Rivaroxabán: reducir a 15 mg/día en pacientes con TFG menor de 50 ml/min.

La SCC enfatiza que en pacientes con TFG <15 ml/min o en diálisis, podría utilizarse apixabán o warfarina, pero sin una evidencia fuerte (68). Los resultados de estudios de pacientes con FA y ERC en estadio terminal son confusos, la revisión sistemática de Randhawa que evalúa el uso de warfarina en estos pacientes, muestra que no hay diferencias en cuanto a reducción en las tasas de ictus, sangrado mayor y mortalidad comparados con aquellos que no fueron tratados con warfarina, pero sí se encontró un aumento significativo en cuanto a riesgo de ictus hemorrágico (67).

CONCLUSIONES

La FA es la arritmia supraventricular más frecuente, cuyas complicaciones cardioembólicas impactan negativamente en la calidad de vida del paciente, con aumento significativo de la morbimortalidad y gastos en salud, convirtiéndose en un problema de salud pública⁷⁻¹⁰. Debido a esto, la terapia anticoagulante es un pilar fundamental en su manejo, la cual debe instaurarse con un enfoque

individualizado teniendo en cuenta el perfil del paciente, el riesgo de ACV mediante la puntuación CHA₂DS₂-VASc, el riesgo de hemorragia con el uso del sistema de puntuación HAS-BLED y los efectos adversos y beneficios de cada fármaco¹. A la luz de la evidencia de las últimas décadas, los anticoagulantes orales directos son de elección sobre la warfarina en especial en la llamada "FA no valvular" en la gran mayoría de pacientes, debido a sus múltiples ventajas, como mayor eficacia y menor riesgo de sangrado.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES: HCS y JAMC: concepción del artículo, redacción del borrador, revisión crítica y aprobación de versión final, responsables de la veracidad e integridad del artículo. MCL, ATR, SCE y ERD: redacción del borrador del artículo, revisión crítica y aprobación de versión final.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, 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*. 2020;1–126. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;319(21):1374–8. doi: 10.1056/NEJM198204293061703
3. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999–1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of

- disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(8):837–47. doi: 10.1161/circulationaha.113.005119
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 139, *Circulation*. 2019. 56–528 p. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
 6. Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825
 7. Mina K. C, Refaat Marwan. Fibrilación auricular. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(14). doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.025
 8. Merino JL. Mecanismos electrofisiológicos y diagnóstico de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2016;16:12–9. doi: 10.1016/S1131-3587(16)30009-7
 9. Romero M, Chávez D. Carga de enfermedad atribuible a fibrilación auricular en Colombia (2000-2009). *Rev Colomb Cardiol*. 2014;21(6):374–81. doi: 10.1016/j.rccar.2014.08.006
 10. Rosselli D, Rodríguez AJ, García AA, Rueda JD. Prevalencia de fibrilación auricular en un hospital universitario colombiano. *Rev Colomb Cardiol*. 2013;20(6):383–5. doi: 10.1016/S0120-5633(13)70089-5
 11. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2508–21. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.944
 12. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(14):1555–66. doi: 10.1177/2047487317715769
 13. Kyu HH, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1859–922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3
 14. Sudharsanan N, Deshmukh M, Kalkonde Y. Direct estimates of disability-adjusted life years lost due to stroke: A cross-sectional observational study in a demographic surveillance site in rural Gadchiroli, India. *BMJ Open*. 2019;9(11):1–8. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028695
 15. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355–69. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0
 16. Epstein AE. Relationships between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109(12):1509–13. doi: 10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11
 17. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–52. doi: 10.1161/01.CIR.98.10.946
 18. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The framingham heart study. *Circulation*. 2004;110(9):1042–6. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
 19. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2). doi: 10.1161/JAHA.112.000102
 20. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89(2):724–30. doi: 10.1161/01.CIR.89.2.724

21. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: Epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):321–32. doi: 10.1038/nrcardio.2016.45
22. Magnani JW, Moser CB, Murabito JM, Sullivan LM, Wang N, Ellinor PT, et al. Association of sex hormones, aging, and atrial fibrillation in men the framingham heart study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2014;7(2):307–12. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001322
23. Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(24):3050–65. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.040
24. Benjamin E, D'Agostino R, Belanger A. Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death. *Chest.* 1995;92(4):390–2. doi: 10.1161/01.cir.92.4.835
25. Ogata T, Matsuo R, Kiyuna F, Hata J, Ago T, Tsuboi Y, et al. Left Atrial Size and Long-Term Risk of Recurrent Stroke After Acute Ischemic Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. doi: 10.1161/JAHA.117
26. Leong DP, Joyce E, Debonnaire P, Katsanos S, Holman ER, Schalij MJ, et al. Left Atrial Dysfunction in the Pathogenesis of Cryptogenic Stroke: Novel Insights from Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):71–79. doi: 10.1016/j.echo.2016.09.013
27. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):831–8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.049
28. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(2):755–9. doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X
29. Lupercio F, Carlos Ruiz J, Briceno DF, Romero J, Villablanca PA, Berardi C, et al. Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Hear Rhythm.* 2016;13(7):1402–9. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.042
30. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(6):531–8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.032
31. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):565–71. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.060
32. Para O, Caruso L, Corbo L, Bacci F, Pasqui N, Pieralli F, et al. Risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized in an internal medicine ward: a case-control study. *Intern Emerg Med.* 2020;15(2):251–6. doi: 10.1007/s11739-019-02151-y
33. Gaztañaga L, Marchlinski FE, Betensky BP. Mecanismos de las arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(2):174–85. doi: 10.1016/j.recesp.2011.09.018
34. Zemlin CW, Mitrea BG, Pertsov AM. Spontaneous onset of atrial fibrillation. *Phys D Nonlinear Phenom.* 2009;238(11–12):969–75. doi: 10.1016/j.physd.2008.12.004
35. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: A translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91(1):265–325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009
36. Allesie MA, Konings K, Kirchhof CJHJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1996;77(3):10A–23A. doi: 10.1016/S0002-9149(97)89114-X
37. Thijssen VLJL, Ausma J, Liu GS, Allesie MA, Van Eys GJJM, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol.* 2000;9(1):17–28. doi: 10.1016/S1054-8807(99)00038-1

38. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1954–68. doi: 10.1161/01.CIR.92.7.1954
39. Sheng X, Scherlag BJ, Yu L, Li S, Ali R, Zhang Y, et al. Prevention and reversal of atrial fibrillation inducibility and autonomic remodeling by low-level vagosympathetic nerve stimulation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 1;57(5):563–71. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.034
40. Heidenreich PA, Solis P, Estes NAM, Fonarow GC, Jurgens CY, Marine JE, et al. 2016 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(5):525–68. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.521
41. Lip GYH. Implications of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2011;124(2):111–4. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.05.007
42. Lip GYH, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet*. 2012;379(9816):648–61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61514-6
43. Kernich CA. Ischemic stroke. *Neurologist*. 2007;13(4):235–6. doi: 10.1097/NRL.ob013e3180a032ca
44. Kimura K, Minemaisu K, Yamaguchi T. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15 831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):679–83. doi: 10.1136/jnnp.2004.048827
45. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby J V., et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11;349(11):1019–26. doi: 10.1056/nejmoa022913
46. Whalen K. Agentes anticoagulantes y antiplaquetarios. In: Vogel Anderson K, Smith Kaylie, editors. *Lippincott Illustrated Reviews: Farmacología*. 7th ed. Wolters Kluwer; 2019. p. 498–530.
47. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a “real world” nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):739–49. doi: 10.1160/TH11-05-0364
48. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125(19):2298–307. doi: 10.1161/Circulationaha.111.055079
49. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc Score (Beyond Sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(7):635–42. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.046
50. Escribá A, Gil R. Trastornos hemorrágicos en el recién nacido. *An pediatría*. 2010;8(2):64–72. doi: 10.1016/S1696-2818(10)70012-3
51. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019 Aug 28;42(8):774–82. doi: 10.1002/clc.23196
52. Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
53. Hughes M, Lip GYH. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *QJM*. 2007;100(10):599–607. doi: 10.1093/qjmed/hcm076
54. Yao X, Abraham NS, Caleb Alexander G, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb 1;5(2):1–12. doi: 10.1161/JAHA.115.003074
55. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation * A complete listing of

- the steering committee members and trial investigators in the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
56. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139–51. doi: 10.1056/nejmoa0905561
 57. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92. doi: 10.1056/nejmoa1107039
 58. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, et al. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med.* 2020;383(22):2117–26. doi: 10.1056/nejmoa2029603
 59. 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;383(9921):955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
 60. Hogg K, I. Weitz J. Coagulación sanguínea y anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios. In: *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 13th ed. 2019. p. 585–603.
 61. Gottlieb M, Khishfe B. Idarucizumab for the Reversal of Dabigatran. *Ann Emerg Med.* 2017;69(5):554–8. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.11.025
 62. Ordovás Baines JP, Climent Grana E, Jover Botella A, Valero García I. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp.* 2009;33(3):125–33. doi: 10.1016/S1130-6343(09)71154-7
 63. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: A subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing.* 2016;45(1):77–83. doi: 10.1093/ageing/afv156
 64. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):32–67. doi: 10.1007/s11239-015-1317-0
 65. Belmar Vega L, de Francisco ALM, Bada da Silva J, Galván Espinoza L, Fernández Fresnedo G. Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2017;37(3):244–52. doi: 10.1016/j.nefro.2016.08.006
 66. Olaya A, Villamizar A. Memocardio No.14 Anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular con falla renal crónica avanzada o en hemodiálisis – SCC. Sociedad Colombiana de Cardiología [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 3]; Available from: <https://scc.org.co/memocardio-no-14-anticoagulantes-orales-en-pacientes-con-fibrilacion-auricular-no-valvular-con-falla-renal-cronica-avanzada-o-en-hemodialisis/>
 67. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, Wang L, Randhawa AK, Abela G, et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open.* 2020;3(4):e202175. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2175
 68. Feldberg J, Patel P, Farrell A, Sivarajahkumar S, Cameron K, Ma J, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):265–77. doi: 10.1093/ndt/gfy031