



Revista de
**Medicina e
Investigación**

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Dabigatrán su eficacia y seguridad en el tratamiento de la fibrilación auricular de origen no valvular. Experiencia personal de tres años

M. Muñoz-Rogel^{*a} y M. Salgado^b

^a Especialista en Cardiología Clínica, certificado por el Consejo Mexicano de Cardiología. Centro médico Toluca.

^b Maestra en Investigación Clínica. Asesora de investigación

PALABRAS CLAVE

Dabigatrán;
Fibrilación auricular
no valvular; Seguridad
y eficacia.

Resumen

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente y un factor de riesgo para accidente vascular cerebral y otros tipos de embolismo. Desde el estudio RE-LY, dabigatrán demostró su eficacia y seguridad en la prevención de estas complicaciones. El objetivo es evaluar su seguridad y eficacia en la FA.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo, transversal, descriptivo, observacional de enero 2011 a diciembre 2013. A los pacientes con FA no valvular se les prescribió dabigatrán 150 mg dos veces al día después de estratificar su score de CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED. La evaluación fue a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses para presencia de accidente vascular cerebral, embolismo sistémico y sangrados mayores. Análisis estadístico con la prueba de Chi cuadrada.

Resultados: 1430 pacientes atendidos. Sólo 49 pacientes fueron incluidos por FA no valvular con score de CHA₂DS₂-VASc de 3.1, HAS-BLED de 1.5. Los pacientes tomaron dabigatrán en promedio 13.6 meses. El 48.9% eran hombres. Se encontró una edad media de 72.7±8.4. Hubo 4 defunciones (8.1%): dos por embolismo pulmonar, uno por IAMAS y uno por progresión de su ICC. Hubo un evento de Infarto agudo al miocardio anteroseptal STDA (2%).

Conclusiones: El dabigatrán demostró ser seguro y eficaz en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular.

KEYWORDS

Dabigatran; Non-
valvular atrial
fibrillation; Safety and
efficacy.

Dabigatran, its efficacy and safety in the treatment of atrial fibrillation of nonvalvular origin. Personal experience of three years

Abstract

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia and a risk factor for stroke and other emboli. Data from the RE-LY study with dabigatran demonstrated its

*Autor para correspondencia: Av. Benito Juárez No. 135 Torre II Consultorio 402, Centro Médico Toluca, Metepec, Estado de México, México. Correo electrónico: puzzlememr@hotmail.com (M. Muñoz-Rogel).

efficacy and safety in preventing these complications. The objective is to evaluate its safety and efficacy in AF.

Materials and methods: Prospective, cross-sectional, descriptive and observational study. From January 2011 to December 2013, patients with non-valvular AF were prescribed dabigatran 150 mg twice daily after stratifying patients using the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED score. The evaluation was done at 3, 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months for the presence of stroke, systemic embolism and major bleeding. Statistical analysis was done with the Chi square test.

Results: 1430 patients were treated. Only 49 patients were included that had non-valvular AF with a CHA2DS2-VASc score of 3.1, and a HAS-BLED score of 1.5. Patients took dabigatran in an average of 13.6 months. 48.9% were men, with a mean age of 72.7±8.4. There was 4 deaths (8.1%), two from pulmonary embolism, one by one by Anteroseptal acute myocardial infarction (ASAMI) and progression of their heart failure. There was an event of upper gastrointestinal bleeding (2%).

Conclusions: Dabigatran proved to be safe and effective in the treatment of non-valvular atrial fibrillation.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente con una prevalencia en la población general del 1.5 al 2%¹ que aumenta con la edad llegando hasta el 15% en la población igual o mayor a los 80 años². La FA es una enfermedad grave que se asocia a una mayor tasa de mortalidad y de morbilidad asociadas a accidente vascular cerebral (AVC) y otros episodios tromboembólicos. La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) con aumento de la disfunción del ventrículo izquierdo incrementa el número de hospitalizaciones, así como la pérdida en la calidad de vida con reducción de la capacidad para el ejercicio^{2,3}.

Por lo que respecta a los AVC, la FA eleva de tres a seis veces el riesgo de sufrirlo⁴ y uno de cada cinco AVC que se hospitalizan se deben a FA. Se caracterizan por ser más letales y por producir mayor incapacidad en comparación con los de otra etiología. Entre las causas de la FA, las valvulopatías representan el 30% de su etiología, y el 70% restante son debidas a una etiología no valvular². En base a su presentación, la FA se clasifica en cinco tipos: 1) de primera vez, 2) paroxística, 3) persistente, 4) persistente de larga duración y 5) permanente^{2,5}.

Por la trascendencia de la FA en la morbi-mortalidad, es necesario establecer su diagnóstico de manera precoz y se debe implementar el tratamiento oportuno que permita lograr la reducción de los síntomas y la prevención de sus complicaciones, las cuales son graves^{2,6,7}. El tratamiento por lo tanto debe estar orientado para controlar la frecuencia cardiaca y de ser posible revertir la FA a ritmo sinusal y el prevenir las complicaciones tromboembólicas^{2,6-8}.

Antes de iniciar el tratamiento antitrombótico se debe realizar la estratificación del riesgo de sufrir ya sea ACV o tromboembolia, y el esquema más simple es mediante las clasificaciones de CHADS2⁹ y de CHA2DS2-VASc¹⁰ y con base al resultado, se inicia el tratamiento antitrombótico, aunque previamente se debe evaluar la clasificación de HAS-BLED para estratificar el riesgo de sangrado¹¹.

Para el tratamiento antitrombótico se han empleado distintos esquemas que van desde los antiagregantes plaquetarios como son el ácido acetilsalicílico (AAS) y el clopidogrel; sin embargo, su empleo está limitado exclusivamente a personas con bajo riesgo de tromboembolias, es decir personas

con puntuación inferior a 2 del score de CHA2DS2-VASc^{2,6,7,12}. Los antagonistas de la vitamina K (AVK), como la warfarina, se han utilizado desde la década de los 80's para prevenir los AVC con resultados muy favorables como es la reducción del riesgo anual del 2.7% de todos los AVC, sin embargo, su uso está sujeto a dosis ajustadas en base al monitoreo del tiempo de protrombina por su alta variabilidad individual. El valor óptimo del international normalized ratio (INR) se considera en el rango de 2 a 3, ya que un valor inferior favorece el riesgo de eventos embólicos por una dosis subóptima del fármaco, y un valor superior a 3 aumenta el riesgo de hemorragias². Esta variabilidad del INR se ve favorecida por factores que potencializan su efecto como es el consumo concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o lo inhiben como es el consumo de verduras de hoja verde.

Ante tales inconvenientes y con los avances de la tecnología, se han desarrollado estudios con nuevos fármacos de anticoagulación oral para el tratamiento de la FA no valvular que no dependen de ninguna molécula para realizar su acción ya que son inhibidores directos y tampoco requieren de monitoreo para ajustar sus dosis. Ésta nueva generación de anticoagulantes orales son por un lado los inhibidores directos del factor Xa como el rivaroxabán y el apixabán, y los inhibidores directos de la trombina como el dabigatrán^{1,13,14}. El rivaroxabán con el estudio ROCKET-AF¹⁵ y el apixabán con los estudios AVERROES¹⁶ y ARISTOTLE¹⁷ demostraron su efectividad en la prevención de AVC secundario a FA.

El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina que demostró en el estudio RE-LY¹⁸ su eficacia en la prevención de AVC y embolismo sistémico. La dosis de 150 mg dos veces al día fue superior a la warfarina y no fue diferente respecto a la presencia de sangrados mayores, en tanto que, la dosis de 110 mg dos veces al día no fue inferior a la warfarina en la prevención de AVC y fue menor en un 20% en la presencia de sangrados mayores. A principios del 2011 la American Heart Association y la American College of Cardiology incluyeron al dabigatrán en el tratamiento de la FA no valvular¹⁹.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad del dabigatrán en el tratamiento de la FA no valvular como experiencia personal.

Materiales y métodos

Es un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo en mi consulta privada de Cardiología del mes de enero del 2011 al mes de diciembre del 2013 y durante la misma. Se les estableció el diagnóstico de FA de origen no valvular a los pacientes que presentaban un pulso irregular, ruidos cardíacos arrítmicos sin soplos y si en el electrocardiograma de reposo de doce derivaciones había la ausencia de ondas "P" y con presencia de ondas "f" además de intervalos R-R irregulares. Posteriormente se les estratificó el riesgo de AVC con la puntuación de CHA2DS2-VASc y el riesgo de sangrado mediante la puntuación de HAS-BLED. Establecidos el diagnóstico y la estratificación de los riesgos se les explicó la trascendencia de su padecimiento y sus complicaciones así como la importancia del tratamiento anticoagulante y las diferencias entre los AVK y el nuevo anticoagulante oral (dabigatrán), el cual se prescribió a dosis de 150 mg cada 12 horas.

En la primera consulta y aunado al diagnóstico inicial y prescripción del dabigatrán se les dio tratamiento para el control de la arritmia cardíaca, de la ICC y enfermedades concomitantes. Se les solicitó estudios de laboratorio, radiografía de tórax, ecocardiograma transtorácico y finalmente se les dio a firmar la hoja de consentimiento informado del empleo del fármaco en la cual se hace hincapié en la libertad de retirarse del estudio ya sea por efectos colaterales o por el coste del medicamento.

La evaluación de la eficacia y seguridad del dabigatrán se realizó a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses de iniciado el tratamiento. Las variables a analizar para eficacia fueron: presencia de un AVC tromboembólico definido como el déficit neurológico súbito con duración mayor a 24 horas y cuyo diagnóstico lo estableció un médico especialista en neurología o la presencia de isquemia cerebral transitoria (ICT) definida como el déficit neurológico súbito con duración menor a 24 horas y cuyo diagnóstico lo estableció un médico especialista en neurología. Tromboembolismo pulmonar (TEP) se definió como la presencia súbita de disnea con dolor torácico y déficit en la saturación de oxígeno y cuyo diagnóstico lo realizó un médico especialista en neumología. Se le denominó embolismo periférico al déficit súbito de los pulsos periféricos con cambios súbitos en la coloración y en la temperatura de las extremidades y cuyo diagnóstico lo realizó un médico especialista en angiología. La seguridad se evaluó mediante la presencia de hemorragias o sangrados mayores en el cerebro con déficit neurológico súbito y cuyo diagnóstico lo realizó un médico especialista en neurología. También se evaluaron los sangrados de tubo digestivo (STD) con presencia de hematemesis, hematoquecia o melena y cuyo diagnóstico lo estableció un médico especialista en gastroenterología. De la misma manera se consideró al sangrado del aparato urinario mediante hematuria, cuyo diagnóstico lo estableció un médico especialista en urología.

Los objetivos secundarios fueron: evaluar la mortalidad por insuficiencia cardíaca aguda definida como la presencia súbita o progresiva de disnea progresiva de grandes a pequeños esfuerzos con deterioro de su clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) de II a IV y con edema generalizado. Determinar la mortalidad por infarto agudo del miocardio (IAM) definido como la presencia súbita de dolor precordial opresivo e intenso acompañado de disnea y

manifestaciones neurovegetativas y con cambios en el electrocardiograma de elevación del segmento ST mayor de .2 mV y con duración mayor a 0.12" en dos o más derivaciones continuas, o bien la presencia de un nuevo bloqueo completo de rama izquierda del haz de His (BCRIHH) y con elevación de las enzimas cardíacas.

La mortalidad cardiovascular la definimos como el fallecimiento por un AVC, TEP, IAM, ICC o muerte súbita. La mortalidad general como el fallecimiento por cualquier causa diferente a las descritas en la mortalidad cardiovascular.

La morbilidad cardiovascular se estableció como la presencia de un nuevo episodio o bien el empeoramiento de la ICC, AVC no fatal, IAM no fatal, embolismo periférico no fatal, TEP no fatal.

Análisis estadístico

Los resultados se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión y el manejo estadístico se dio a través de la prueba no paramétrica de chi cuadrada (χ^2) con una significancia estadística de $p < 0.05$.

Resultados

Del mes de enero del 2011 al mes de diciembre del 2013 atendí en la consulta privada de cardiología a 1430 pacientes de los cuales 54 tuvieron el diagnóstico de FA por clínica y electrocardiograma, lo que correspondió a una prevalencia del 3.7%. Cinco de esos pacientes se eliminaron del estudio porque la etiología de la FA fue valvular, quedando por lo tanto 49 pacientes para una prevalencia del 3.4% de FA no valvular. Respecto a las variables demográficas no hubo diferencias en género, porque fueron 24 hombres (48.9%) y 25 mujeres (51.1%); la edad osciló de los 34 a los 93 años con una media de 72.7 años \pm 8.4 años, y el 73.4% fue de 70 años o más. Los factores de riesgo presentes fueron hipertensión arterial sistémica (65%), diabetes mellitus (17.5%), hipercolesterolemia (7.2%), hipertrigliceridemia (12.5%), tabaquismo (30%), alcoholismo (17.5%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el 37.5%, ICC (27.5%), ICT en el 2.0% (un caso previo), AVC en el 6.1% (3 casos de tipo trombótico). Cardiopatía isquémica en dos pacientes (4%), uno con infarto del miocardio previo y uno con angina de pecho estable. El promedio de la presión arterial fue de 114/75 mmHg, de la frecuencia cardíaca de 85 latidos por minuto, peso de 72.7 Kg con índice de masa corporal promedio de 27.7 m²/SC. La puntuación de CHA2DS2-VASc fue de 3.1 con rango de 2 a 6 puntos. La puntuación de HAS-BLED fue de 1.5 con rango de 0 a 3 puntos. El promedio de seguimiento fue de 13.6 meses con rangos de 3 a 36 meses. A los 49 pacientes se les prescribió dabigatrán 150 mg cada 12 horas. A los tres meses de seguimiento, el 100% de los pacientes tomaron el dabigatrán, sin embargo, a partir de esta fecha, cinco pacientes (10.2%) fueron los últimos en ingresar al estudio y su análisis concluyó en este período. Cuatro pacientes (8.1%) solicitaron modificar su tratamiento por un AVK debido al coste del medicamento y tres pacientes (6.1%) revirtieron a ritmo sinusal y se les catalogó de FA paroxística y no volvieron a presentar episodios de FA hasta la conclusión del estudio. Hasta los tres meses no hubo episodios de morbilidad o mortalidad, siendo hasta aquí seguro y eficaz el medicamento con una $p < 0.005$.

La segunda cohorte a los seis meses de seguimiento solo fue conformada por el 75.5% de los pacientes iniciales al estudio, es decir 37 pacientes, de los cuales tres pacientes (8.1%) cumplieron seis meses en el estudio, cuatro pacientes (10.8%) solicitaron modificar su tratamiento por un AVK por el coste del dabigatrán y dos pacientes (5.4%) estaban ya en ritmo sinusal y se les clasificó como FA paroxística y no volvieron a presentar nuevos episodios hasta el final del estudio. Un paciente (2.7%) se excluyó del estudio a partir de este lapso debido a que se le realizó la ablación de las venas pulmonares y mantuvo el ritmo sinusal hasta la conclusión del estudio. En los primeros seis meses de tratamiento con dabigatrán no se han presentado eventos de morbilidad y mortalidad, por lo que hasta el momento sigue siendo el dabigatrán un medicamento seguro y eficaz con un valor de $p < 0.05$.

El tercer análisis se realizó a los 12 meses de seguimiento y para este período de tiempo solo se analizaron a 27 pacientes, es decir el 55.1% de la población inicial. De los cuales seis (22.2%) cumplían 12 meses de ingreso al estudio. En ésta cohorte no hubo modificación del tratamiento y tampoco revirtió la arritmia. Sin embargo, hubo una defunción (3.7%) y fue la paciente No. 10 de sexo femenino con edad de 90 años e ICC y a los 11 meses del tratamiento se descompensó su ICC y falleció por la misma causa, no habiéndose considerado al dabigatrán como detonante del fallecimiento. Por lo tanto, a los 12 meses la mortalidad fue de un caso no atribuible al medicamento y no hubo casos de morbilidad. La eficacia y seguridad del dabigatrán sigue siendo del 100%, si se analiza estrictamente y se considera como detonante del fallecimiento su eficacia sería del 96.2% para una $p < 0.03$.

El cuarto análisis realizado a los 18 meses constó de 20 pacientes, 40.8% del grupo inicial. En ésta cohorte, cuatro pacientes (20%) cumplieron sus 18 meses de haber ingresado al estudio. Un paciente (5%) solicitó modificar su esquema de tratamiento con warfarina por problemas en su economía familiar y tener derecho a la seguridad social. Asimismo en el lapso de los 12 a 18 meses hubo tres defunciones (15%), dos de ellas fueron por embolismo pulmonar no atribuido al dabigatrán ya que a ambos pacientes se les modificó el dabigatrán por una heparina de bajo peso molecular durante su hospitalización en nosocomios del sector salud. El primer paciente (No. 3) un hombre ya de 95 años con fractura de cadera y que durante la espera de la colocación de la prótesis falleció; el segundo paciente (No. 4) hombre de 80 años de edad cursó con un piocolecisto y durante su período de postoperatorio se complicó con infección que lo mantuvo postrado hasta que ocurrió la TEP. El tercer fallecimiento se trató del paciente No. 7, hombre de 79 años de edad con angina de pecho previa que tenía triple esquema de anticoagulación (aspirina + clopidogrel + dabigatrán), sin embargo, presentó un IAM anteroseptal complicado con choque cardiogénico. En éste análisis, las dos defunciones por TEP no fueron atribuidas al dabigatrán porque ocurrieron cuando se les había modificado el medicamento por el protocolo de manejo del Sector Salud establecido y solo en el caso del fallecimiento por el infarto agudo al miocardio anteroseptal (IAMAS) complicado con choque cardiogénico sería el único relacionado al dabigatrán. Debido a que hubo mortalidad cardiovascular en tres casos, la eficacia y seguridad del dabigatrán en el análisis fue del 85% para una $p < 0.05$.

El quinto análisis se llevó a cabo en los pacientes que cumplieron 24 meses de tratamiento con dabigatrán y que constó de 12 pacientes y corresponde al 24.4% de la población inicial. Tres de los pacientes (25%) cumplían 24 meses de haber ingresado al estudio. En este análisis no hubo complicaciones por lo que el dabigatrán mostró ser seguro y eficaz en el 100% para una $p < 0.05$.

El sexto análisis fue a los 30 meses de seguimiento. Del total de 49 pacientes solo 9 (18.3%) llegaron a este período, fueron dos de ellos (22.2%) los que tenían 30 meses de haber iniciado el tratamiento. En ésta revisión no hubo complicaciones de morbi-mortalidad con la enfermedad con el dabigatrán, por lo que fue seguro y eficaz en el 100% de los casos para una $p < 0.05$.

Para el séptimo y último cohorte de evaluación, de los 49 pacientes ingresados 7 fueron los analizados y destaca que seis de ellos concluyeron los 36 meses y solo a uno se le tuvo que suspender el dabigatrán por haber presentado STDA manifestado por evacuaciones melénicas y anemia cuando cursaba el mes 33. Se trató del paciente No. 6, hombre de 84 años de edad. Por lo que el dabigatrán tuvo una eficacia del 100% y una seguridad del 85.8% en este grupo de pacientes para una p de 0.05.

El resultado global del estudio nos da una mortalidad cardiovascular del 8.1% y la morbilidad del 2% para un valor de p de 0.05 en la eficacia y $p < 0.05$ en la seguridad.

Discusión

En éste estudio se encontró una prevalencia de FA no valvular en la consulta privada de cardiología del 3.4%, cifra que es superior a la reportada por las guías americanas⁶ y europeas² (del 1 al 2%), mientras que en España el estudio OFRECE²⁰ habla del 4.4% cifra superior a la encontrada por mí, en México. Moreno et al.²¹, comenta que en México hay datos limitados y la mayoría proviene del Instituto Nacional de Cardiología, con una prevalencia del 27.45% en la consulta de urgencias, 6.3% de la consulta clínica de arritmias y 14% de los egresos hospitalarios. Aquí en Toluca, nosotros reportamos en el 2013 una prevalencia en una población abierta del 2%²². No obstante que no era uno de los objetivos el evaluar la prevalencia, realizamos el análisis con el fin de que a pesar de ser una muestra de población pequeña su prevalencia en la consulta privada es significativa.

Respecto al género, no hubo diferencias al igual que en nuestro estudio previo²² mientras que la literatura menciona mayor predominio en los varones^{2,6,7}.

El score de CHA₂DS₂-VASc en éste reporte es de 3.1 y con rango de 2 a 6 puntos que da una tasa de 3.2 AVC por año, y durante el seguimiento hubo un total de 4 defunciones, una por IC, 2 por TEP y uno por IAM, no hubo AVC, correspondiendo al 8.1% de la población estudiada. Respecto a hemorragias, solo hubo un caso de STDA que correspondió al 2.0% del total de pacientes. La mortalidad de éste estudio comparado con el reporte de Jover et al.²³, fue ligeramente menor, ya que ellos la encontraron fue de 10.8% y las hemorragias ocurrieron en el 8.6%. Cabe mencionar que el tratamiento establecido por ellos fue con un AVK con un INR de 2 a 3 durante por lo menos 6 meses y en el presente estudio se utilizó al dabigatrán.

En la comorbilidad asociada, García y González²⁴ mencionan en su revisión que fue publicada en el año 2012 de la

coexistencia de FA con ICC como un problema de magnitud epidemiológica sumamente importante y basan su comentario en un reporte del estudio de Framingham que habla que un 25% de los pacientes con FA desarrollan ICC, y a su vez un 25% de los pacientes con IC desarrollan FA. Según el estudio SOLVD cuando hay ICC con FA hay una mortalidad del 34% comparado contra el 23% de los que no tienen FA²⁵. En este estudio solo hubo un fallecimiento por agravamiento de la insuficiencia cardiaca.

Para la cardiopatía isquémica, en éste estudio ingresaron dos pacientes ambos del género masculino y uno con infarto del miocardio previo y otro más con angina de pecho estable y que a la postre se complicó con un IAM AS y choque cardiogénico que le produjo la muerte. Lamberts et al.²⁶, reportaron en un seguimiento a 3.3 años de pacientes con angina de pecho estable con triple esquema anticoagulante (aspirina, clopidogrel y AVK) comparado con solamente el AVK y reportaron una mortalidad del 23% para infarto del miocardio o muerte coronaria, mientras que en este estudio fue solo del 2%. Y respecto al tromboembolismo aquí se encontró el 4% de los pacientes aunque los dos habían suspendido previamente el dabigatrán, mientras que Lamberts et al.²⁶, lo reportan del 12%.

Comparando este estudio con los resultados del estudio RE-LY¹⁸, encontramos que ellos tuvieron 182 pacientes con AVC con la dosis de dabigatrán de 110 mg (1.53% por año). Por otro lado, con la dosis de 150 mg hubo 134 casos (1.11% por año) y en cambio en este análisis no hubo eventos nuevos de AVC. La frecuencia de hemorragias del estudio RE-LY fueron de 2.71% por año para los que recibieron dabigatrán a dosis de 110 mg y de 3.11% por año para los que recibieron 150 mg. En éste estudio sólo hubo un caso que presentó sangrado. Finalmente, los casos de infarto nuevos reportados por ellos fueron 86 en el grupo de 100 mg (0.72%) y de 89 (0.74%) en el grupo de 150 mg, mientras que nosotros sólo tuvimos un caso de IAM (2%).

Conclusiones

En éste estudio, el dabigatrán demostró ser seguro y eficaz en el tratamiento de la FA no valvular

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de interés

El autor ha recibido becas de los laboratorios Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer y Sanofi.

Bibliografía

- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-2747.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Hear J* 2010;31: 2369-2429.
- Cortés RJM, Cortés DJMJ, Cortés DRA, De la Torre MR, et al. Fibrilación Auricular. Estratificación, tratamiento con anticoagulantes y seguimiento *Med Int Méx* 2014;30:133-139.
- Barinagarrementeria AF. Actualidades en prevención secundaria de infarto cerebral por fibrilación auricular. *Gac Med Méx* 2011;147:248-256.
- Healey JS, Parkash R, Pollak T, Tsang T, et al. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Etiology and Initial Investigations. *Can J Cardiol* 2011;27:31-37.
- Wann S, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline) A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:104-123.
- Castañero GRJ, Franco VMC, Martínez BLF, Avilés VJ, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50:213-231.
- Gillis AM, Verma A, Talajic M, Nattel S, et al. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Rate and Rhythm Management. *Can J Cardiol* 2011;27:47-59.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Lane D, & Crijs H. Refining clinical risk stratification for the predicting stroke in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach. *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Chest* 2010;137:263-272.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1 year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *The Euro Heart Survey. Chest* 2010;138:1093-1100.
- Márquez MF, González HJA., y Cárdenas M. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *Arch Cardiol Méx* 2006;76:231-236.
- Vargas RAG, Ramírez LAN, y Medina VME. Nuevos anticoagulantes orales: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. *Gac Med Méx* 2012;148:257-264.
- García-Frade RLF y Solís AE. Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad. *Med Int Méx* 2013;29:171-178.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, and ROCKET-AF investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:33-91.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, et al. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- Connolly SJ, Exekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al. Dabigatrán vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes III NAM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focuses Updated on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update of Dabigatrán): A Report of American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/ Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 2011;123:1144-1150.
- Gómez DJJ, Muñoz J, Alonso MJJ, Rodríguez RG, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:259-269.
- Moreno RLA, Rodríguez PH y Martínez FJE. Fibrilación auricular. Evaluación y tratamiento. *Rev Med Inst Mex Seguro Social* 2012;50:273-284.
- Martínez F, Muñoz M. Prevalencia de fibrilación auricular en Toluca (Estudio mini FIAT). *Rev Med Invest* 2013;1:63-67.

23. Jover E, Roldán V, Gallego P, Hernández D, et al. Valor predictivo de la escala CHA₂DS₂-VASc en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo embólico en tratamiento anticoagulante. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:627-633.
24. García SJ, González JJR. Epidemiología de la fibrilación auricular y comorbilidades asociadas. *Rev Esp Cardiol* 2012;12: 3-10.
25. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Dornanski MJ et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
26. Lamberts M, Gislason GH, Lip YHL, Flensted LJ, et al. Antiplatelet Therapy for Stable Coronary Artery Disease in Atrial Fibrillation Patients Taking an Oral Anticoagulant. A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2014;129:1577-1585.