

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

**Cierre percutáneo de la orejuela izquierda en
pacientes con enfermedad renal crónica
avanzada (estadios 4, 5 y diálisis)**

TESIS DOCTORAL

Sergio López Tejero

Director: Ignacio Cruz González

Octubre 2023

Cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (estadios 4, 5 y diálisis)

Sergio López Tejero



**VNiVERSiDAD
DSALAMANCA**



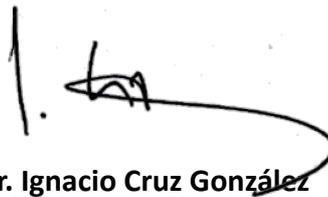
D. IGNACIO CRUZ GONZÁLEZ

**Profesor Titular de Medicina del Departamento de Medicina de la Universidad de
Salamanca hago constar que la tesis titulada**

**CIERRE PERCUTÁNEO DE LA OREJUELA IZQUIERDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA AVANZADA (ESTADIOS 4, 5 Y DIÁLISIS)**

**que presenta el doctorando SERGIO LÓPEZ TEJERO, licenciado en Medicina, para
optar al grado de doctor, ha sido realizada bajo mi dirección y reúne los requisitos
para su presentación, lectura y defensa.**

**Y para que así conste y en cumplimiento de la legislación vigente, se firma la
presente en Salamanca, a 13 de septiembre de 2023.**

A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line on the left, a horizontal line with a loop, and a long, sweeping underline that curves back to the right.

Dr. Ignacio Cruz González

A mis padres, por su apoyo imperecedero

A mi hermano, por su confianza ilimitada

A Carmen, por ser y estar, por siempre.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ignacio Cruz González por su inapreciable labor en la dirección de este trabajo, así como en mi formación como cardiólogo intervencionista, por su confianza desde el principio y, muy especialmente, por haberme dado la que considero la oportunidad de mi vida.

Al Dr. Javier Martín Moreiras, el Dr. Alejandro Diego Nieto, el Dr. Jesús Herrero Garibi y el Dr. Javier Rodríguez Collado por su formidable asistencia y formación altruista, haciéndome sentir parte de un equipo sensacional y traspasar la línea que me lleva a llamarlos amigos. Al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca, con especial mención al equipo de la sección de Hemodinámica, enfermería y técnicos sanitarios, por su quehacer para conmigo. Al Dr. Pedro L. Sánchez Fernández por su dirección y respeto durante esta etapa.

Al Dr. Pablo Antúnez Muiños por su inestimable contribución en el desarrollo de este proyecto, por su gran sentido del compañerismo y, sobre todo, por su amistad estos años.

A la Dra. M^a Pilar Fraile Gómez por el entusiasmo en la acogida y su favor en la elaboración de este estudio, facilitándome constantemente la proyección renal del mismo.

Al Dr. Rafael Bravo Marqués y la Dra. Almudena Valle Alberca por confiar en mi desde mis inicios como cardiólogo y por los lazos de amistad que nos unen desde entonces. Al Servicio de Cardiología del Hospital Costa del Sol por su formación y trato, abriéndome las puertas del apasionante mundo de la Cardiología.

Al Dr. Sidahmed Brahim Uedha por acompañarme durante tanto tiempo, por su escucha sincera y sus consejos, la fortuna es poder contarte entre mis amigos.

A mis familiares y amigos que creyeron en mí.

A mis padres, Antonio y Belén, por su educación, devoción y cariño en la trayectoria de mi vida. A mi hermano, Antonio, por su ilusión y su resolución, siempre serás un ejemplo a seguir.

A Carmen, por su frescura, su sustento ineludible y por elegir ser mi compañera. La vida es más fácil contigo.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Salamanca, a 13 de septiembre de 2023

INDICE

1.	Introducción	17
1.1	Fibrilación auricular	17
1.1.1	Definición	17
1.1.2	Epidemiología	18
1.1.3	Factores de riesgo	20
1.1.4	Fisiopatología	25
1.1.5	Presentación clínica. Historia natural de la enfermedad	32
1.1.6	Riesgo tromboembólico. Escalas de valoración de riesgo	39
1.1.7	Evaluación diagnóstico. Cribado	52
1.1.8	Tratamiento de la FA. Control del ritmo. Control de frecuencia	54
1.1.9	Terapia anticoagulante. Riesgo hemorrágico	62
1.1.10	Impacto socio sanitario	75
1.2	Enfermedad renal crónica	76
1.2.1	Definición	76
1.2.2	Evaluación de la función y de la lesión renal	77
1.2.3	Epidemiología	79
1.2.4	Fisiopatología. Manifestaciones sistémicas	80
1.2.5	Estadaje de la ERC. Historia natural	84
1.2.6	ERC y riesgo cardiovascular	87
1.2.7	Estado protrombótico	90
1.2.8	ERC y riesgo hemorrágico	91
1.2.9	ERC estadio 5-final. Terapia renal sustitutiva: Diálisis. Trasplante renal	93
1.2.10	Tratamiento de la ERC	94
1.2.11	Impacto socio sanitario	99

1.3	Fibrilación auricular y enfermedad renal crónica	101
1.3.1	Epidemiología	101
1.3.2	Fisiopatología común	102
1.3.3	Estado protrombótico. Riesgo cardiovascular	104
1.3.4	Riesgo hemorrágico	107
1.3.5	Terapia anticoagulante en ERC	109
1.4	Cierre percutáneo de la orejuela izquierda	118
1.4.1	Anatomía de la orejuela izquierda. Descripción de la técnica	118
1.4.2	Evidencia científica del cierre percutáneo de la orejuela izquierda	121
1.4.3	Tratamiento tras el cierre percutáneo de la orejuela izquierda	129
1.4.4	Complicaciones. Leak peri-dispositivo. Trombosis sobre dispositivo	132
1.4.5	Cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERC ...	135
2.	Justificación del estudio	143
3.	Hipótesis	145
4.	Objetivos	146
5.	Material y métodos	147
5.1	Cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERC avanzada. Análisis comparativo con grupo control sin ERC avanzada	147
5.2	Cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERC avanzada. Análisis comparativo con grupo control con ERC avanzada bajo tratamiento médico	149
5.3	Análisis de las variables pronósticas de la ERC en pacientes sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda	151
6.	Resultados	154

6.1	Resultados del cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERC avanzada. Análisis comparativo con grupo control sin ERC avanzada	154
6.2	Resultados del estudio de cohortes retrospectivo entre el cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERC avanzada frente al grupo control de ERC avanzada bajo tratamiento médico	167
6.3	Resultados del análisis de las variables pronósticas de la ERC en pacientes sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda	182
7.	Discusión	192
7.1	Cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERCA respecto a la población general	192
7.2	Cierre percutáneo de la orejuela izquierda frente a tratamiento anticoagulante en pacientes con ERCA	195
7.3	Capacidad de predicción evolutiva de las variables clínicas y de interés renal en los pacientes con ERCA sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda	201
7.4	Limitaciones	203
8.	Conclusiones	205

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Fibrilación auricular

1.1.1 Definición.

La fibrilación auricular (en adelante, FA) se define como una taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica auricular descoordinada y consecuentemente contracción auricular ineficiente (1). Se trata de la arritmia cardíaca más común en adultos, llegando a afectar a más de 33 millones de personas en todo el mundo (2). La gravedad de sus potenciales consecuencias, que derivan en un riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca, enfermedad tromboembólica y muerte, le confiere un especial interés desde el punto de vista médico y social, conllevando un marcado impacto en el consumo de recursos sanitarios.

El pulso arterial caótico e irregular era bien conocido por la mayoría de los médicos de La Antigüedad, tanto en Grecia como en Egipto o China. Sin embargo, fue William Harvey (1578-1657) quien describió, probablemente por primera vez, la fibrilación de las aurículas en animales en 1628. Siglos más tarde, el médico escocés Sir James Mackenzie (1853-1925) demostró que la onda a presistólica estaba ausente durante el “pulsus irregularis perpetuus”, término contemporáneo acuñado por Heinrich Ewald Hering (1866-1948). En el año 1906, Willem Eithoven (1860-1927) obtuvo el primer electrocardiograma con FA, a través del artefacto homónimo de su propia invención. Tres años más tarde, en 1909, se confirmó la conexión entre la arritmia representada y la fibrilación de las aurículas en Austria (3). Sir Thomas Lewis (1881-1945) fue el primero en estudiar las características electrofisiológicas de esta arritmia, proponiendo la re-entrada como la vía para su perpetuación. A lo largo del siglo XX, numerosos investigadores como Karel Frederick Wenckebach, Gordon Moe, y un largo etcétera, focalizaron parte de sus estudios en demostrar los mecanismos de producción, perpetuidad y tratamiento de esta frecuente alteración del ritmo cardíaco (4).

1.1.2 Epidemiología.

En la actualidad, la prevalencia general estimada de FA en adultos es del 2-4%(5), y esta aumenta con la edad, habiendo sido diagnosticados de un episodio arrítmico, un total de 43,6 millones de individuos en el mundo en el año 2016 (Figura 1) (1). A pesar de que la epidemiología de la enfermedad está mejor establecida en los países desarrollados, la evidencia disponible parece dejar claro que el riesgo de padecerla es más elevado en estos respecto a los países en vías de desarrollos o subdesarrollados (2,6).

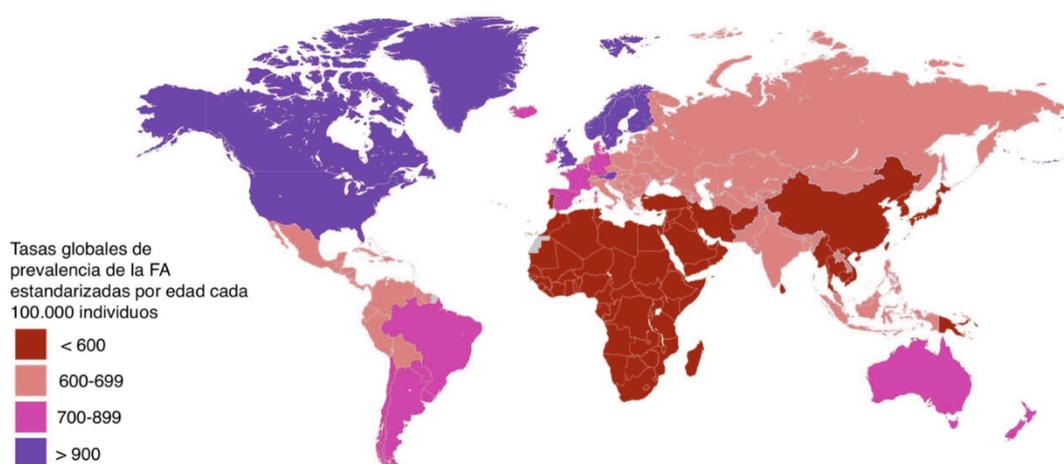


Figura 1. Prevalencia global de FA. *Modificado de Hindricks G. et al.*

En el año 2010, se estimó una afectación de 8,8 millones de pacientes mayores de 55 años en la Unión Europea, proyectándose un incremento progresivo hasta 17,9 millones en el 2060 (7). Aunque inicialmente se consideraba que 1 de cada 4 ciudadanos europeos estaba en riesgo de presentar FA a lo largo de su vida (8,9), revisiones más recientes han modificado esta creencia. Datos actualizados del estudio Framingham y derivados del análisis de varios estudios europeos, revelan que el riesgo es mayor, afectando a 1 de cada 3 individuos a partir de los 55 años (10,11). En EEUU, la situación es similar, con 6,1 millones de pacientes afectados en el año 2010 (12) que se espera se duplique hasta los 12,1 millones para el año 2030 (13). La evidencia disponible hasta la fecha en España es variable, debido a la diferente naturaleza de las publicaciones a este

respecto. La prevalencia reportada oscila entre el 0,7% y el 8,5% (14). El estudio OFRECE, realizado sobre una base poblacional española en mayores de 40 años, estimó un 4,4%, de donde se infería que más de 1 millón de personas en España padecían FA (15). En cuanto a la incidencia de FA, para una mejor apreciación, hay que tener en cuenta varios factores que a lo largo del estudio de la enfermedad se han revelado como diferenciadores. Al igual que la prevalencia, la incidencia de FA varía según el sexo. A escala global, ha sido estimada como de 77,7 por 100.000 personas-año para hombres y 59,5 en mujeres, lo que se traduciría en 2,7 millones de nuevos casos por año en varones y 2 millones en el género femenino (2). Otro factor importante es la edad, de manera que la incidencia aumenta con el envejecimiento. En Europa, la evidencia más reciente procede de Reino Unido, que ha mostrado una incidencia general de 6,2 por 1.000 personas-año para mayores de 45 años. Sin embargo, estratificada por décadas de edad, se aprecia que aumenta de forma progresiva, siendo del 0,6 por 1.000 personas-año entre 45-49 años; del 11,6 en edades comprendidas entre 70-79 años y del 40,6 en mayores de 90 años (16). En datos actualizados de pacientes de Estados Unidos beneficiarios de Medicare, parece ser mayor, con tasas del 18,8 por 1.000 personas-año entre los 70 y 74 años y del 68,9 para mayores de 90 años (17). Cabe destacar también las diferencias encontradas entre razas. Así, un estudio americano con este propósito específico reportó valores menores de incidencia en las personas afroamericanas (3,9 en hombres y 3 en mujeres por 1.000 personas-año) en comparación con las de raza blanca (6,7 y 4 en hombres y mujeres respectivamente) (18), lo que se traduce, a su vez, en una mayor prevalencia en esta cohorte (19).

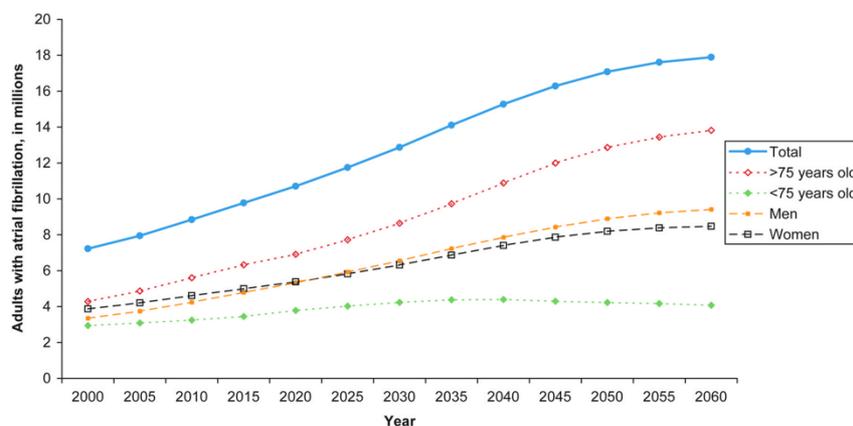


Figura 2. Estimación de adultos con FA en la Unión Europea entre 2000 y 2060. *Modificado de Krijthe BP. et al.*

En las últimas décadas, el diagnóstico de FA se ha incrementado progresivamente y se anticipa que se mantenga esta tendencia a lo largo de los próximos años, debido al envejecimiento progresivo de la población y a la intensificación de la búsqueda de FA no diagnosticada (20).

1.1.3 Factores de riesgo.

El estudio Framingham permitió establecer los primeros factores asociados a la aparición de FA, como fueron: edad, hipertensión, diabetes o insuficiencia cardíaca, entre otros (21). Posteriormente, otros agentes como la obesidad, el consumo de alcohol y trastornos del sueño fueron añadidos. La evidencia y el peso de cada uno de ellos es de grado distinto, pero se ha demostrado que todos tienen un carácter aditivo, de forma que el riesgo de aparición de FA aumenta progresivamente con la acumulación de ellos (22,23). Por este motivo, se han desarrollado escalas que tienen como objetivo cuantificar el riesgo de desarrollo y progresión de FA analizando el rol de estos factores (24,25). Esto debe servir de estímulo para una mayor agresividad en su control, ya que existe cada vez más certeza acerca de que una intervención eficaz sobre los factores de riesgo modificables tiene un impacto positivo en la aparición y recurrencia de los episodios de FA (23,26–28). A continuación, se desglosarán los factores de riesgo considerados más relevantes y su contribución específica en el desarrollo de la enfermedad.

- a) Hipertensión arterial: es el factor de riesgo más comúnmente asociado a la aparición de FA, probablemente debido a su alta prevalencia (21,29). En el estudio Framingham, el aumento de la presión de pulso > 61mmHg se asociaba a una incidencia acumulada de FA del 23,3% en 20 años de seguimiento (30). Investigaciones más recientes ponen de manifiesto su influencia a pesar de los fármacos antihipertensivos, siendo mayor en pacientes con control inadecuado de las cifras de tensión arterial (31).

- b) Diabetes mellitus tipo 2: su presencia aumenta el riesgo de aparición de FA (21), tanto por influencia directa como por su contribución asociada a otros factores de riesgo como la obesidad y el sedentarismo. Un metaanálisis, que incluyó a más de 1,7 millones de pacientes, estimó un 40% de más riesgo de padecer FA en esta cohorte (32). Un peor control de glucemias y una mayor evolución de la enfermedad se han relacionado con una mayor incidencia de FA de forma independiente (33).
- c) Obesidad: está ampliamente establecido su papel en la aparición de FA, sobre todo con la forma persistente (34). Su efecto parece estar relacionado con la presencia de mayor cantidad de grasa epicárdica, que a través de efectos paracrinos lideraría una infiltración grasa y fibrosis auricular (35). La relación entre la pérdida de peso, medida por Índice de Masa Corporal (IMC) y el descenso en la aparición de FA ha sido esclarecida en numerosos estudios (36). De modo ejemplar, el estudio REVERSE-AF estableció este hecho: en aquellos pacientes con una pérdida de peso >10%, más de la mitad no volvieron a presentar episodios de FA y en más de un tercio se observó una regresión del patrón evolutivo, en contraposición de los pacientes con una pérdida de peso inferior al 2% (37).
- d) Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS): implica un riesgo 4 veces mayor de padecer FA (38,39). Además, conlleva peores resultados en estrategias de control de ritmo, bien por cardioversión o a través de ablación (40,41). Incluso, podría favorecer un mayor riesgo embólico (42). El empleo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) mejora los resultados de la cardioversión (43) y la ablación de venas pulmonares, inclusive a largo plazo (44,45). Por tanto, la identificación y tratamiento de esta enfermedad debe formar parte del manejo de los pacientes con FA (45,46).
- e) Hábitos tóxicos: el alcohol se ha establecido como un claro actor en la aparición de FA (36). Tanto su consumo como el aumento de la actividad vagal se han identificado como desencadenantes de episodios de FA paroxística (47). Un estudio de cohortes prospectivo observó que para aquellas personas que

ingerían más de 14 bebidas alcohólicas a la semana, hubo un incremento del riesgo del 39% para la aparición de FA de forma independiente (48). Asimismo, un metaanálisis evaluó la “dosis-respuesta” del consumo de alcohol y la FA, encontrando un 10% de riesgo relativo adicional por cada bebida extra tomada al día, a partir de un umbral mayor a una sola bebida (49). Por tanto, limitar y evitar el consumo de alcohol podría ser una estrategia preventiva (36). En cuanto al tabaco, su influencia no está tan clara. El estudio Framingham encontró una relación con las mujeres fumadoras, pero no con los varones (21). Un reciente metaanálisis ha encontrado un ligero aumento del riesgo, que no desaparece completamente con el abandono del hábito tabáquico (50).

- f) Insuficiencia cardíaca (IC): la prevalencia de FA aumenta en sujetos con IC, incrementando el riesgo de muerte (51). Esta relación es bidireccional, de forma que la IC promueve la aparición de FA, al mismo tiempo que la aparición de FA es motivo de IC (52). En una encuesta global internacional en vida real, la prevalencia de IC se asoció con persistencia de FA: 33% de los pacientes con FA paroxística presentaban IC respecto al 44% y 56% con FA persistente y permanente, respectivamente (53). La prevalencia de FA se ve influenciada también por el grado funcional, siendo inferior al 10% en pacientes en clase funcional I y mayor al 50% en quienes presentan clase funcional IV (54). El tipo de IC podría ser un factor modulador, de forma que la incidencia de FA es superior en pacientes con función sistólica preservada en comparación con aquellos con disfunción ventricular, aunque en ambos grupos la FA aumenta la mortalidad de forma similar (55).
- g) Valvulopatías: en torno al 20-30% de los pacientes con FA presentan afectación valvular (21). La presencia de valvulopatía aumenta el riesgo de FA 1,8 veces en varones y 3,4 en mujeres (22). La valvulopatía reumática es la más frecuentemente asociada. El estudio de Diker et al. encontró que aparece en hasta el 29% de los casos con estenosis aislada, 52% en caso de doble lesión mitral y asciende hasta el 70% cuando se asocia afectación mitral y tricúspidea

(56). Cabe remarcar que esta sigue siendo la principal causa de FA en países en vías de desarrollo (57).

h) Hipertrofia ventricular izquierda (HVI): en la cohorte de Framingham, la HVI asoció un riesgo 4 veces mayor de FA en mujeres y, algo menor, 3 veces en hombres (21). Por otro lado, la Miocardiopatía Hipertrófica presenta una incidencia hasta 6 veces mayor que la población general y una prevalencia de hasta el 28% (58). Con frecuencia, en esta población los episodios de FA se traducen en un deterioro clínico, que puede afectar hasta al 74% de los pacientes, siendo transitorio en la mayoría de los casos (59); si bien, la aparición de FA en esta entidad se asocia con mayor mortalidad (60).

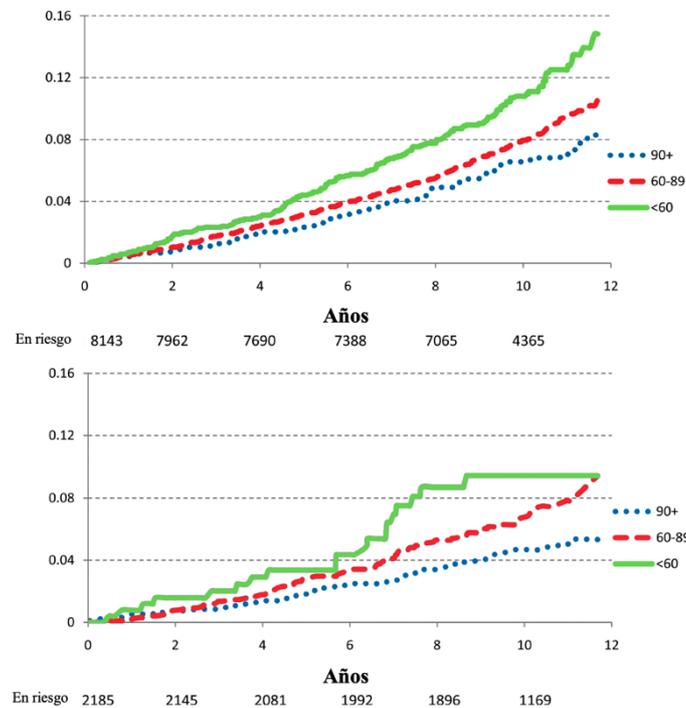


Figura 3. Incidencia acumulada de FA según filtrado glomerular basado en aclaramiento de cistatina-C. Superior: raza blanca. Inferior: raza negra. *Modificado de Alonso A. et al.*

i) Enfermedad renal crónica (ERC): la FA es más prevalente en pacientes con enfermedad renal, de forma independiente a otros factores de riesgo (61). Por otro lado, la presencia de FA favorece la progresión de la afectación renal (62), conformándose una retroalimentación entre ambas entidades. Se ha demostrado una relación indirectamente proporcional entre la prevalencia de FA

y la función renal, de forma que esta es del 32% para pacientes en estadios 2 y 3, superando más de la mitad de los pacientes (57%) en aquellos en estadio 4 o superior (63). Este mayor riesgo se replica, aumentando progresivamente, a través de todos los estratos de la ERC (64). Otro aspecto importante es el estado protrombótico que se deriva de la ERC, lo que le confiere ser factor de riesgo independiente para la aparición de ictus (65). La estrecha relación entre FA y ERC, y sus consecuencias conjuntas, se desarrollarán de manera específica más adelante.

- j) Genética: al igual que la edad y el sexo, se trata de un factor de riesgo no modificable. El desarrollo de la investigación genética ha puesto de manifiesto que la aparición de FA también se influye por esta, más allá de los factores de riesgo tradicionales. Estudios poblacionales sugieren que la historia familiar de FA se asocia con un incremento del 40% de aparición de la misma en familiares de primer grado (66,67). Así, surge el concepto de FA familiar, definida como la aparición de FA en un familiar de primer grado, que se convierte especialmente relevante cuando aparece en menores de 65 años (68). De hecho, el riesgo de FA se incrementa con la disminución de la edad en la aparición de la FA en el pariente más joven afectado (67). La mayoría de estas mutaciones siguen el tipo de herencia mendeliana, afectando con mayor frecuencia a los canales de K^+ o de Na^+ (20). Las mutaciones de los canales de K^+ (KCNQ1, KCNA5, KCNJ2, KCNE5, etc.) pueden conllevar una ganancia de función, que acorta la duración del potencial de acción; mientras que la pérdida de función se relacionaría con un retraso de la repolarización (69,70). En cuanto a los canales de Na^+ (mutaciones como SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN10A, etc) afectarían de igual forma a través de una ganancia de función, que se traduce en mayor hiperexcitabilidad celular (71), mientras que la pérdida de función llevaría a un enlentecimiento de la conducción (72). Un paso más allá del estudio de mutaciones concretas, plantea el estudio de determinados polimorfismos ("Single Nucleotide Polymorphism", SNP). Un metanálisis de 3 locis susceptibles (4q25, 1q21, 16q22) mostró que el cromosoma 4q25 SNP rs2200733 implica un aumento del 30% de riesgo de recurrencia tras ablación (73). También, parece que pueden modular la respuesta

a fármacos antiarrítmicos, de manera que portadores del alelo rs10033464 responderían favorablemente a antiarrítmicos del grupo I, mientras que los no portadores lo harían mejor a los de clase III (74). Un metaanálisis independiente demostró además un incremento del riesgo de ictus del 38% para este locus (75). Por otro lado, el SNP rs2106261 identificó un aumento del riesgo de aparición de FA asociado al locus 16q22 (76). EL “AFGen consortium” se formó en el 2008 para aumentar el poder estadístico en la búsqueda de loci asociados con la FA.

1.1.4 Fisiopatología.

El estudio de la fisiopatología de la FA es uno de los campos más activos en medicina clínica y traslacional. Desde las primeras teorías sobre los mecanismos de inicio y perpetuación de la FA datadas a principios del siglo XX, múltiples teorías se han desarrollado, persistiendo hasta la fecha cierta controversia en cuanto a la contribución específica de cada una de ellas.

a) Bases anatómicas

El miocardio auricular que compone las paredes lisas de la aurícula izquierda mantiene una disposición anatómica compleja con diferentes haces de fibra. Estos se disponen de forma individualizada conformando hasta tres capas superpuestas desde endocardio a epicardio que marcan el patrón de activación y progresión de los frentes de onda, sinusales o no, a lo largo de toda la aurícula. En diversos puntos, se producen entrecruzamientos de haces que conectan las capas endo y epicárdica, produciendo cambios en la dirección de las fibras que se traducen en cambios en las propiedades anisotrópicas de la conducción (77,78).

En la capa más superficial del miocardio auricular, el haz de Bachman es la vía preferencial de conexión interauricular, partiendo de la aurícula derecha y discurriendo en posición anterosuperior para cruzar el septo interauricular y la cara anterior de la aurícula izquierda. En la base de la aurícula izquierda se divide en dos, abrazándola y termina fusionándose con fascículos más profundos.

El fascículo septo-atrial se encuentra más profundo, en un plano subendocárdico. Se origina en el techo a nivel del septo interauricular y se extiende por el techo de la aurícula izquierda para dividirse en tres fascículos: dos de ellos se dirigen hacia la pared posterior y se fusionan con la musculatura del antro de unión de las venas pulmonares derechas e izquierdas con la aurícula, mientras que el tercero se dispone hacia la base de la orejuela izquierda participando en el entrecruzamiento de fibras en el puente que une venas con orejuela (79).

Por último, el fascículo septo-pulmonar ocupa una posición intermedia entre la superficial del haz de Bachman y profunda del septo-atrial. Se origina a nivel septal superior y transcurre por el techo de la aurícula, sufriendo posteriormente un cambio abrupto en la dirección de las fibras que le llevan a penetrar en la pared posterior entre las venas pulmonares derechas e izquierdas. A nivel de la vena inferior derecha, cambia de dirección y se dirige hacia el anillo aurículo-ventricular, para anclarse en una posición en una posición septal (80).

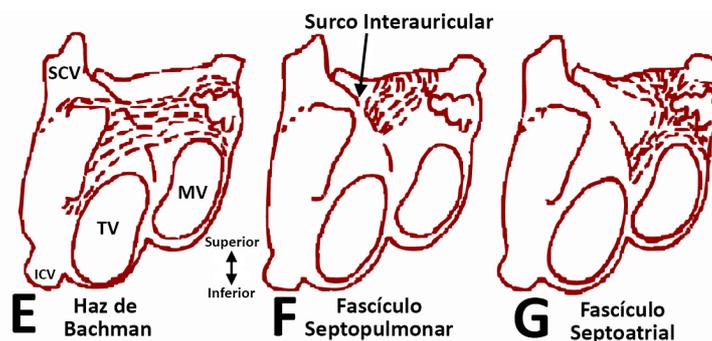


Figura 4. Organización del miocardio auricular. Esquemas de la disposición de los 3 fascículos. Modificado de Cabrera J. et al.

La conducción y propagación de los frentes de onda en la aurícula izquierda es un fenómeno no homogéneo. La disposición de los diferentes fascículos se responsabiliza de la aparición de líneas de bloqueo para su transmisión, hecho que influencia el desarrollo de arritmias macro-reentrantes (81). El fascículo septo-pulmonar parece ser un elemento fundamental en la aparición de estas líneas de bloqueo. Klos et al. analizaron en corazón de oveja la penetración de frentes de alta frecuencia en la AI tras estimulación de las venas pulmonares. Observaron que se experimentaban retrasos y bloqueos en los límites del fascículo septo-pulmonar,

generándose en una importante proporción de casos un fraccionamiento de los frentes que degeneraban en fenómenos de reentrada por rotores, mientras que el resto procedían de la pared posterior (82).

b) Determinantes histopatológicos y anatómicos

Varios mecanismos han sido postulados para el desarrollo de FA, afectando tanto eléctrica como estructuralmente durante al tejido auricular.

La fibrosis se caracteriza por un aumento del depósito de proteínas de matriz extracelular en el tejido miocárdico intersticial debido a la excesiva proliferación de fibroblastos (83), que aumenta de forma progresiva con la edad o asociado a la presencia de cardiopatía estructural e insuficiencia cardíaca (84,85). También se ha demostrado la mayor presencia de fibrosis en pacientes jóvenes, sin datos de cardiopatía estructural, que padecen FA paroxística (86). El aumento del depósito de matriz extracelular afectaría a la contigüidad entre miocardiocitos, interfiriendo con las gap-junction para la transmisión de los impulsos intercelulares. Este hecho llevaría a anormalidades de la conducción, reducción de la velocidad de conducción y la formación de bloques de conducción unidireccional (87). La pared posterior, junto con el antro de las venas pulmonares es un área especialmente susceptible para el desarrollo de fibrosis en pacientes con insuficiencia cardíaca (88). Tanaka et al. demostraron que la fibrosis en esta área determina la dinámica fibrilatoria, jugando un papel clave en el mantenimiento de la FA. Así, sugieren la hipótesis de fenómeno de reentrada espiral e intramurales que emergen de la superficie endocárdica y permanecen anclados en el espesor del antro de las venas pulmonares como resultado de la fibrosis (89).

El estrés oxidativo ha sido investigado como potencial mecanismo para la aparición de FA. Las especies reactivas de oxígeno son los productos normales resultado del metabolismo del oxígeno, y han demostrado tener efectos múltiples en las células cardíacas (83). Un estudio sugiere que las consecuencias del estrés oxidativo, a través del metabolismo del glutatión, se traduciría en un aumento del 30% en la prevalencia de FA y un aumento del riesgo del 40%, por cada 10% de aumento del glutatión

oxidado (90). Las especies reactivas de oxígeno también podrían afectar directamente a los canales iónicos y, por tanto, al potencial de acción celular. La afectación de canales de Na^+ por el peróxido de hidrógeno produciría tanto despolarización precoz como tardía, que promovería la formación de circuitos de reentrada (91).

La inflamación parece ser otro factor determinante en la aparición de FA. Un estudio griego demostró que los niveles de la proteína C reactiva de alta sensibilidad estaban directamente ligados a la recurrencia de FA tras cardioversión y que el ritmo sinusal implicaba un descenso en el valor de esta en sangre (92). También se ha evidenciado que los niveles de esta proteína descienden tras una ablación de FA exitosa (93). La inflamación, a través de numerosos mediadores, induciría la activación de los fibroblastos, que redundarían en mayor grado de fibrosis (83). Cabe destacar también que, bajo estrés inflamatorio, la angiotensina II estimula la producción de citoquinas pro-inflamatorias y el reclutamiento de células inflamatorias. Este proceso puede degenerar en un remodelado eléctrico de la aurícula izquierda y una afectación de los canales de Na^+ que favorecería los mecanismos de entrada en FA (94). Es importante remarcar el efecto protrombótico de la inflamación. Los niveles elevados de proteína C reactiva se han relacionado con la formación de trombos en la aurícula izquierda (95). La activación de células inflamatorias y la producción de diversas citoquinas relacionadas estimulan la producción de factor tisular y factor de von Willebrand, entre otros, que favorecen la agregación plaquetaria. Este hecho, junto con el daño endotelial propio de la FA, se asocia a un mayor riesgo de formación trombótica (96,97).

En las últimas décadas, se ha dado un papel cada vez más importante al sistema nervioso autónomo en la génesis y mantenimiento de la FA (98). La densidad de plexos simpáticos y parasimpáticos, que vehiculan los estímulos aferentes y eferentes del corazón, es muy alta en el entorno de las venas pulmonares (99). Los influjos neurovegetativos tienen influencia sobre los diversos tejidos a nivel del corazón, de forma que los estímulos aferentes pueden modular la respuesta en términos de frecuencia y regularidad (100). La estimulación del nervio auricular

demonstró que era capaz de modular el comportamiento de la FA, facilitando la prolongación de los ciclos de activación, la terminación efectiva de los episodios y disminuyendo su inducción (101). Un estudio aleatorizado ha confirmado estos hallazgos, observándose una reducción de la carga de FA en pacientes con FA paroxística sometidos a un régimen de estimulación no invasiva del nervio auricular (102).

La FA es un proceso dinámico y evolutivo, ya que la aparición y mantenimiento de la arritmia origina una serie de cambios auriculares que van a favorecer su persistencia, presentación clínica y posibilidades terapéuticas. Este proceso se conoce como remodelado, y se inicia con el primer episodio de FA paroxística (103,104). Las propiedades electrofisiológicas del miocardio auricular se ven afectadas. La distribución de los canales iónicos es heterogénea a lo largo de las aurículas, y el remodelado de estos con el tiempo en FA, también (105,106). Esta heterogeneidad es responsable de las diferentes regiones en las aurículas en términos de velocidad de conducción, duración del potencial de acción y periodo refractario, que condicionan la capacidad de cada región para mantener el proceso fibrilatorio. Por ejemplo, un estudio usando muestras de aurícula humana ha demostrado que la FA crónica reduce la intensidad de la corriente transitoria de potasio (I_{to}) y del componente ultra rápido de la corriente de potasio (I_{kur}) (107). Como resultado, junto con el aumento de los canales lentos de este ion (I_{ks}), se produce un acortamiento significativo del potencial de acción, que facilitaría fenómenos de reentrada (106). Por otro lado, la FA también provoca cambios estructurales en el músculo auricular: aumento de tamaño celular, miólisis, acumulación de glucógeno o cambios en la localización de proteínas intracelulares. Estos cambios son progresivos, iniciándose en la primera semana con signos de desdiferenciación celular y progresando hacia la miólisis en las siguientes semanas (104). Por último, la función contráctil auricular también puede verse sometida a remodelado. Esta puede deberse a la depresión de la corriente de I_{cal} , como consecuencia de la sobrecarga celular de calcio crónica (108). Es conocido que disminuye tras la reversión a ritmo sinusal y que su recuperación lleva más tiempo cuando la FA ha sido prolongada (109).

c) Mecanismos de producción y perpetuación. Teorías electrofisiológicas

La hipótesis que prevalece sobre la generación de la FA establece que un *trigger* rápido inicia ondas de reentrada que se propagarían en un sustrato vulnerable. Posteriormente, la importancia relativa del *trigger* inicial decrecería, ya que el sustrato para la FA progresaría y se haría más estable (20). Estos focos ectópicos para la generación de FA se han identificado en miocardiocitos de las venas pulmonares (110), que presentan características estructurales y eléctricas únicas para promover esta generación, como se ha comentado con anterioridad. También se ha descrito un mecanismo de reentrada responsable de los *trigger*, que actuaría a consecuencia de la heterogeneidad en la repolarización y el descenso en la conducción, derivando en un productor focal para la aparición de FA (111).

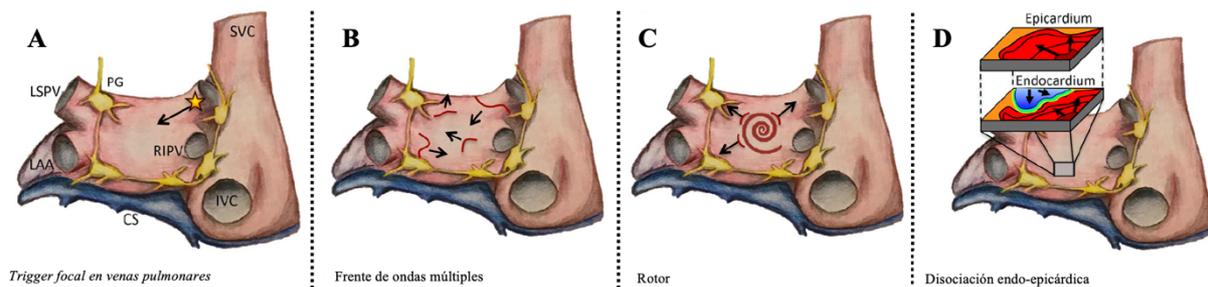


Figura 5. Representación de las teorías electrofisiológicas de producción y mantenimiento de la FA. CS: seno coronario; IVC: vena cava inferior; LAA: orejuela izquierda; LSPV: vena pulmonar superior izquierda; PG: ganglio parasimpático; RIPV: vena pulmonar inferior derecha; SVC: vena cava superior. *Modificado de Staerk L. et al.*

En cuanto a los mecanismos de perpetuación de la FA, sigue siendo terreno de disputa hoy en día. Aunque a lo largo del siglo XX, la teoría focal y la teoría reentrante fueron las primeras en postularse, hoy en día las hipótesis sobre el mantenimiento de la arritmia giran en torno a trabajos más complejos, demostrados a través de múltiples experimentaciones.

La teoría de los frentes de ondas múltiples (*Multiple Wavelet Theory*), establecida por Gordon K. Moe, dispone que el mantenimiento de la FA es una cuestión de

probabilidad determinada por varios factores: número de frentes de onda que se propagan por las aurículas, el tamaño de estas y la proporción de tejido auricular que es refractario en cada momento. Las múltiples ondas en progresión errática por el miocardio auricular interaccionarían con las heterogeneidades tisulares, fragmentándose. Esta fragmentación provocaría la aparición de frentes múltiples, que podrían aniquilarse contra estructuras no excitables. La sostenibilidad de la FA dependerá de que la ratio de nuevas ondas que se generan por fragmentación de las existentes no sea inferior a la ratio con la que las ondas desaparecen por aniquilación (112). Sin embargo, esta teoría dejaba abiertas cuestiones como la explicación a los mecanismos focales o de reentrada observados, o el éxito de terapias de ablación localizadas, entre otras.

Hoy en día, son dos teorías las que se consideran hegemónicas en la explicación de la perpetuación de la FA. La primera de ellas describe una disociación eléctrica endo-epicárdica, que promueve una conducción bidireccional entre dos capas funcionalmente independientes. Los frentes de onda se propagarían entre ambas capas, dando lugar a una superficie efectiva de propagación mayor (la endocárdica más la epicárdica). Este fenómeno favorecería la supervivencia de los múltiples frentes de ondas al disponer de un volumen mayor por el que progresar y disminuir la posibilidad de extinción por aniquilación. En puntos concretos, las ondas se podrían propagar desde las capas más profundas a las superficiales, y viceversa, imitando una actividad focal; mientras que la propagación entre las capas promovería la actividad autosostenida (113).

Por otro lado, se encuentra la teoría de los rotores. Esta teoría se basa en que la FA está organizada y conducida por un número limitado de fuentes de alta frecuencia, ya que pueden observarse gradientes bien definidos de frecuencia local de excitación (106,114). Se ha demostrado que la frecuencia de giro de un rotor se corresponde a la frecuencia local más alta de activación y esta se correlaciona con la frecuencia a la que emanan centrífugamente las ondas del rotor (115). Dichas ondas pueden propagarse a través de distancias cortas o más largas antes de romperse, dependiendo de la frecuencia de giro y de la heterogeneidad del sustrato (116).

Además, los rotors no siempre serían estacionarios, resultando en patrones complejos de activación estando a la deriva y siendo de corta duración por su tendencia a encontrar límites no excitables (117). El resultado global sería una conducción errática que remeda los patrones de propagación aleatorios de la teoría de múltiples ondas (118). Sin embargo, mientras que los rotors se han demostrado en modelos experimentales, no se ha conseguido establecer un papel relevante clínico o experimental. Incluso, un estudio fracasó a la hora de controlar la FA mediante el abordaje de rotors (119). También hay intentos para intentar congeniar ambas teorías, que sigue siendo asunto de debate permanente.

1.1.5 Presentación clínica. Historia natural de la enfermedad.

La manifestación clínica de la FA es muy variable, pudiendo presentarse con un comportamiento silente. El síntoma más frecuente es la palpitación rápida e irregular, aunque también puede producir disnea, fatiga, intolerancia al ejercicio o, simplemente, un malestar indefinido.

mEHRA score	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	
2a	Ligero	La actividad diaria normal no está afectada por síntomas de la FA.
2b	Moderado	La actividad diaria normal no está afectada por síntomas de la FA, pero los síntomas suponen un problema para el paciente.
3	Severo	La actividad diaria normal está afectada por los síntomas de la FA
4	Incapacitante	Se interrumpe la actividad diaria normal

Tabla 1. Escala de síntomas del a EHRA. *Modificado de Wynn GJ. et al.*

Su espectro clínico puede llevar hasta formas completamente invalidantes y graves como la insuficiencia cardíaca o aquellos que debutan con una complicación embólica. Las guías de la European Society of Cardiology (ESC) proponen el uso de la escala de síntomas desarrollada por la European Heart Rhythm Association (EHRA) para caracterizar el estado sintomático (120), además de esclarecer la relación de los síntomas con la FA, pues estos pueden estar producidos por otros factores de riesgo cardiovascular o por otras entidades patológicas (1). En cuanto a la presentación clínica, se han propuesto diferentes clasificaciones. Desde la ESC se recomienda el uso de 5 patrones basados en la presentación, la duración y la resolución espontánea de los episodios de FA. Estas presentaciones pueden ser dinámicas, de forma que un paciente puede variar con el tiempo la forma de presentación clínica de su FA. Se insta a evitar el uso de términos antiguos como FA no valvular, FA aislada o crónica (1).

Patrón de FA	Definición
FA diagnosticada por primera vez	La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella.
FA paroxística	La FA se revierte espontáneamente o con una intervención en los primeros 7 días.
FA persistente	La FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión eléctrica o farmacológica tras más de 7 días.
FA persistente de larga duración	La FA continua tras más de un año tras adoptar una estrategia para control del ritmo cardíaco.
FA permanente	El paciente y el médico asumen la FA y no se adoptan nuevas medidas para restaurar o mantener el ritmo sinusal. *Representa más una actitud terapéutica del médico y el paciente que un atributo fisiopatológico inherente a la FA.

Tabla 2. Clasificación de la FA. *Modificado de Hindricks G. et al.*

La FA suele ser una patología progresiva, con episodios inicialmente cortos que se hacen con el tiempo más frecuentes y prolongados, evolucionando hacia la FA permanente en ausencia de intervención en hasta un 40% de pacientes (121). La transición, se caracteriza por un empeoramiento del remodelado estructural o de la miocardiopatía auricular. Esta se define por cambios en la estructura, la arquitectura, la contractilidad y la electrofisiología de la aurícula que tienen manifestaciones clínicas potencialmente relevantes (122). Su diagnóstico se podría realizar con base a parámetros fácilmente disponibles: etiología, estado protrombótico y las alteraciones del volumen y función de la aurícula izquierda (123,124). Algunos aspectos clínicos fundamentales de la FA estarían en relación con esta miocardiopatía auricular, como el riesgo tromboembólico y la progresión de la FA, siendo ésta a la vez, un factor de riesgo y un marcador de la propia miocardiopatía. Aún a día de hoy, son necesarios más datos para definir las implicaciones pronósticas y terapéuticas de la misma (1).

Es posible establecer un riesgo diferenciado de recurrencias en función de las características clínicas del paciente con un primer episodio de FA. En estudio con seguimiento a 5 años, observó que la recurrencia esperada fue del 65% en pacientes con cardiopatía estructural respecto al 35% de aquellos que no la presentaban (125). Entre las anomalías estructurales más ampliamente estudiadas se encuentran el tamaño de la aurícula izquierda, con una relación directa entre sus dimensiones y la capacidad de mantenimiento del ritmo sinusal o el riesgo embólico (1). La edad avanzada se asocia a FA permanente (126); además, muchos de los factores de riesgo para la aparición de FA actúan también como factores para su progresión: hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes, ERC o las enfermedades pulmonares, entre otros (127). Estos factores presentan distintos patrones de progresión que resultan de su interacción con el remodelado del sustrato (128). El registro europeo "Euro Heart Survey (EHS) on AF" siguió la evolución de 5033 pacientes en 35 países europeos, permitiendo identificar factores de riesgo independientes asociados a la progresión de FA. Gracias a estas observaciones, se ha desarrollado una escala de riesgo (HATCH score) que tiene en cuenta: insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar, edad y antecedente de ictus. La incidencia global de progresión fue del 15% a pesar de tratamientos de control del ritmo. Los pacientes con una puntuación de 0 en la escala

de riesgo, la incidencia fue del 6%, mientras que los que tenían mayor de 5, esta aumentaba hasta casi el 40% (129). La progresión a FA persistente o permanente se asocia con eventos cardiovasculares adversos, hospitalizaciones y muerte (130).

De forma añadida al impacto pronóstico que implica la FA *per se*, esta lideraría la aparición de entidades nosológicas con una repercusión clínica adicional en la evolución de los pacientes que padecen esta arritmia (20):

- a) Ictus: la presencia de FA se ha asociado a un riesgo aumentado por 5-7 veces de evento tromboembólico y es responsable de aproximadamente el 20% de todos los ictus isquémicos, una proporción probablemente infraestimada dada la probable relación con FA silente de algunos catalogados como criptogénicos (8,131). En la cohorte de Framingham, el riesgo de ACV atribuido a FA fue de 1,5% para pacientes con edad comprendida entre 50 y 59 años, pero este aumentaba hasta el 23,5% en la década de los 80 años (132). De esta cohorte se deriva también que los ictus/accidentes cerebrovasculares (ACV) secundarios a FA parecen implicar un peor pronóstico a largo plazo en términos de discapacidad o muerte, con mayor mortalidad a 30 días, menos supervivencia anual y mayor recurrencia de ACV (133). En el Copenhaguen Stroke Study, los pacientes con FA tuvieron mayor tasa de muerte intrahospitalaria y estancia hospitalaria, respecto a aquellos pacientes sin FA. Incluso, el infarto cerebral fue mayor, con más afectación de la corteza cerebral (134). Los condicionantes del estado protrombótico, la valoración del riesgo y su abordaje serán tratados en capítulos posteriores.
- b) Embolismo sistémico: sus condicionantes son los mismos que para el ictus. Datos del registro danés de fibrilación auricular mostraron una asociación entre el diagnóstico hospitalario de FA y un aumento del riesgo relativo de embolismo periférico, tanto en hombres como en mujeres. Su aparición fue mayoritaria en la década de los 70 años, siendo el periodo de mayor riesgo el primer año tras el diagnóstico de FA de forma incidental (20,135). Datos derivados de un análisis combinado de 4 fármacos anticoagulantes, mostró una incidencia de 0,24 por

100 personas-año, inferior a la de ACV. Las localizaciones más afectadas fueron las extremidades inferiores (58%) y la circulación mesentérica (22%). Se asoció a un aumento de comorbilidad y mortalidad, requiriendo en un 64% algún tipo de intervención o amputación y falleciendo un 24% a los 30 días (136).

c) Demencia: comparte varios factores de riesgo con la FA como la edad, diabetes, hipertensión u obesidad. La FA se asocia a un riesgo aumentado de deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, que afecta tanto a pacientes con antecedentes de ACV como a los que no (20). Un metaanálisis de 8 estudios de pacientes con función cognitiva normal y sin antecedentes de ACV, encontró un aumento del riesgo de demencia en aquellos pacientes que presentaban FA (137). Por otro lado, en pacientes con historia de ACV, otro metaanálisis ha mostrado que la FA se asocia a un riesgo 2,5 veces mayor de deterioro cognitivo y demencia (138). Múltiples mecanismos podrían estar implicados en esta asociación. Infartos cerebrales silentes han sido observados en hasta un tercio de los pacientes en estudios con resonancia magnética (139). Es interesante remarcar que la cohorte Framingham ha mostrado una reducción en la incidencia de demencia en estos pacientes en las últimas décadas (140), hecho que podría deberse a la expansión de la terapia anticoagulante. Esta hipótesis se ve reforzada por un estudio retrospectivo que mostró que el riesgo de demencia se reducía aumentando el tiempo en rango terapéutico en pacientes tratados con warfarina (141). Un segundo mecanismo sería la hipoperfusión cerebral asociada a FA. Esta afectaría de forma más pronunciada a los pacientes jóvenes (< 50 años), quedando sin efecto en mayores de 65 años (142), datos que se verían reforzados con evidencia más actual procedente del estudio Rotterdam donde se observó que pacientes menores de 67 años tenían más riesgo de demencia y que esta aumentaba según el tiempo de exposición a FA, solamente en esta cohorte (143).

d) Afectación del estado funcional y psicológico (1): más del 60% de los pacientes con FA tienen un deterioro significativo de la calidad de vida y de la tolerancia al ejercicio (144–146), aunque sólo el 17% sufre síntomas incapacitantes (145). Los

pacientes más afectados son las mujeres, los pacientes jóvenes y aquellos que asocian otras comorbilidades (146,147). La función psicológica ha sido predictiva de síntomas y afectación de la calidad de vida (144), presentando los pacientes con FA más frecuentemente trastornos de ansiedad y síntomas depresivos (148,149).

- e) Insuficiencia cardíaca: como se ha expuesto con anterioridad, la IC se comporta como factor de riesgo de FA, aunque también puede ser evento de esta. Resultados de la cohorte contemporánea de Framingham sostienen que la incidencia de IC en pacientes con FA fue marcadamente más elevada que la incidencia de FA en pacientes con IC (150). Esto se traduce en que la FA genera IC más que la IC genera FA (20). Según datos del registro danés, la incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con FA ha ido aumentando a lo largo de las décadas, con una tasa de 49,55 por 1000 pacientes-año en el 2012 (151). Es interesante la relación de la arritmia con los diferentes subtipos de IC. La FA se asocia más frecuentemente a las formas de IC con fracción de eyección de ventrículo izquierdo preservada (FEVI_p) que a aquellas con FEVI reducida (FEVI_r) (150). A pesar de ello, un metaanálisis muestra una mayor mortalidad por todas las causas en pacientes con FA y FEVI_r respecto a aquellos con preservada, a pesar de similares tasas de ACV y hospitalizaciones (152). Esta afectación pronóstica se mantiene a lo largo de todo el espectro de presentación de la FA. La aparición de IC en pacientes con FA implica aumento de mortalidad por todas las causas respecto a aquellos pacientes que no desarrollan IC (150). Esta evidencia se mantiene en otras cohortes observadas donde la IC es la principal causa de mortalidad al año del diagnóstico de FA, con casi un tercio de los decesos (30%) (153). La fuerte asociación entre ambas entidades se atribuye a los factores de riesgo comunes, así como a la presencia de mecanismos fisiopatológicos compartidos. La activación neuro-hormonal es fundamental en la generación de un substrato para la FA en pacientes con IC, tanto dependiente como independiente de la angiotensina (154). Se ha demostrado a través de metaanálisis que la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona es beneficioso en pacientes con FA e IC, pero no en aquellos con FA y otras

comorbilidades, remarcando que existiría una patofisiología específica para la FA e IC (155). El aumento de actividad de un *trigger* también está asociado con la IC e incrementaría el riesgo de FA en un sustrato vulnerable, generando un foco ectópico rápido o una reentrada focal. Por último, la taquicardia y consecuentemente, la reducción del tiempo de llenado diastólico, asociado a la activación ventricular irregular con la FA, impide una adecuada relajación auricular y promueve la aparición de IC, que induciría mayor remodelado auricular y favorecería la perpetuación de la FA (20).

- f) Cardiopatía isquémica: al igual que ocurre con la IC, la cardiopatía isquémica presenta una relación recíproca con la FA. En la cohorte REGARDS, la FA se asoció con un riesgo dos veces mayor de infarto de miocardio (156). Datos del registro danés, establecen una incidencia de 25,1 por 1000 pacientes-año en el año 2012 (151). La ratio de eventos isquémicos es más alta dentro del primer año del diagnóstico de FA, al igual que ocurre con los ACV y las embolias periféricas, y va decreciendo a razón de 2,5% por año (20). FA y cardiopatía isquémica comparten múltiples factores de riesgo, asociándose ambos a estados pro-inflamatorios y protrombóticos. Otros mecanismos productores serían la embolia coronaria secundaria a la FA o el infarto hemodinámico secundario al aumento de la demanda de oxígeno en episodios de taquicardia secundaria a la FA. Además, el remodelado secundario al infarto podría predisponer a la aparición de FA (20).

Por último, la FA implica una menor supervivencia global. Se ha demostrado que esta se asocia al doble de riesgo de muerte por todas las causas en mujeres y 1,5 veces en varones (1,157,158), con un aumento total de 3,5 veces del riesgo de muerte (11). La cohorte Framingham fue la primera que expuso el impacto pronóstico en la supervivencia de la FA. A los 10 años de seguimiento, el 61,5% de hombres con FA entre 55 y 74 años fallecieron, comparados con el 30% de aquellos que no tenían esta arritmia. Paralelamente, este fenómeno también se repitió en mujeres, siendo este porcentaje del 57,6% en pacientes con FA respecto al 20,9%. Este aumento de riesgo fue consistente a lo largo de todas las décadas (157). Una revisión sistemática y metaanálisis de 64 estudios, que englobaban más de un millón de pacientes, con un 14,8% de ellos

padeciendo FA, arrojó un riesgo relativo de muerte del 1,6 (159). La causa de la muerte no siempre es consecuencia directa de la misma, como puede ser la insuficiencia cardíaca. Un estudio reciente japonés demuestra que las causas más comunes fueron las neoplasias malignas (23,1%), seguida de las infecciones (17,3%) y la IC (14,5%), con sólo un 6,5% relacionadas con ictus (160). Esto hace que tomen fuerza las recomendaciones acerca del tratamiento activo de las comorbilidades asociadas a la FA (1). En los últimos tiempos, se ha puesto de manifiesto la relación existente entre la FA y muerte súbita. Según datos de un metaanálisis, esta parece duplicar el riesgo de muerte súbita en comparación con aquellos pacientes sin FA (161).

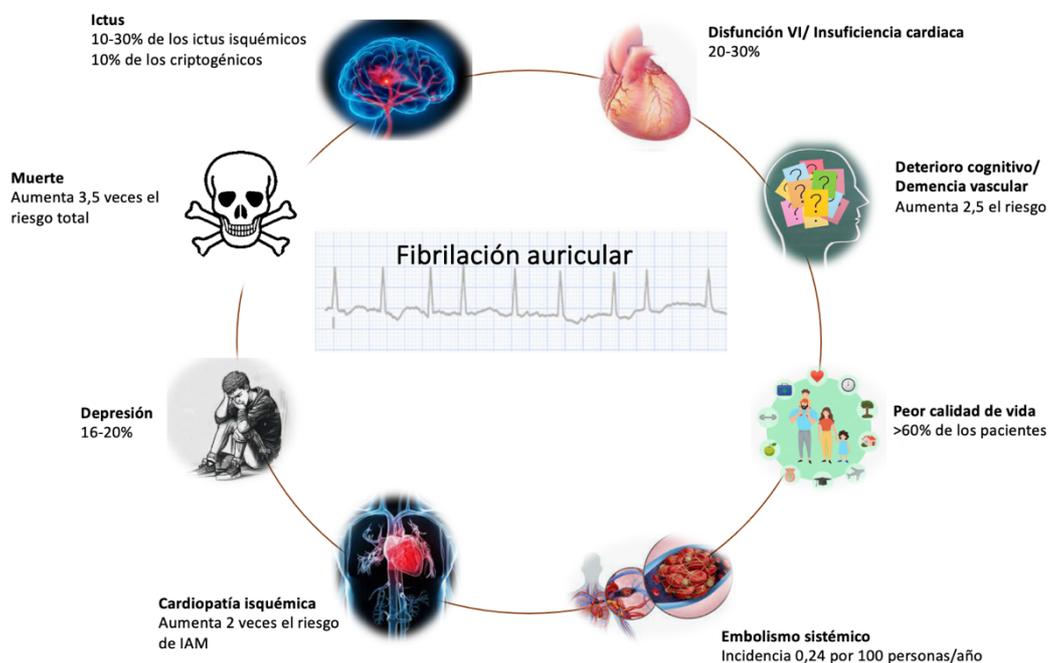


Figura 6. Esquema de la relación de la FA con las diferentes entidades nosológicas.

1.1.6 Riesgo tromboembólico. Escalas de valoración de riesgo.

La FA es un factor de riesgo reconocido para la enfermedad tromboembólica. Como se ha comentado con anterioridad, tiene un impacto muy notable en la aparición de ictus, con un riesgo que supera las 5 veces respecto a los pacientes que no la padecen y parece ser responsable de al menos el 20% de los ACV isquémicos, aunque se especula que esta cifra podría ser incluso superior (8,131). Los mecanismos por los cuales se produce este incremento del riesgo son multifactoriales. La valoración del riesgo

embólico es crucial en el manejo de la FA, en la que la asociación de diversos factores determinará la estratificación del riesgo y la actitud terapéutica.

Desde el punto de vista fisiopatológico, podemos basar este riesgo en la clásica tríada de Virchow. Esta dispone que para la formación de trombos hacen falta tres componentes: anomalías en el flujo sanguíneo, anomalías en la pared vascular y anomalías en los componentes sanguíneos (162).

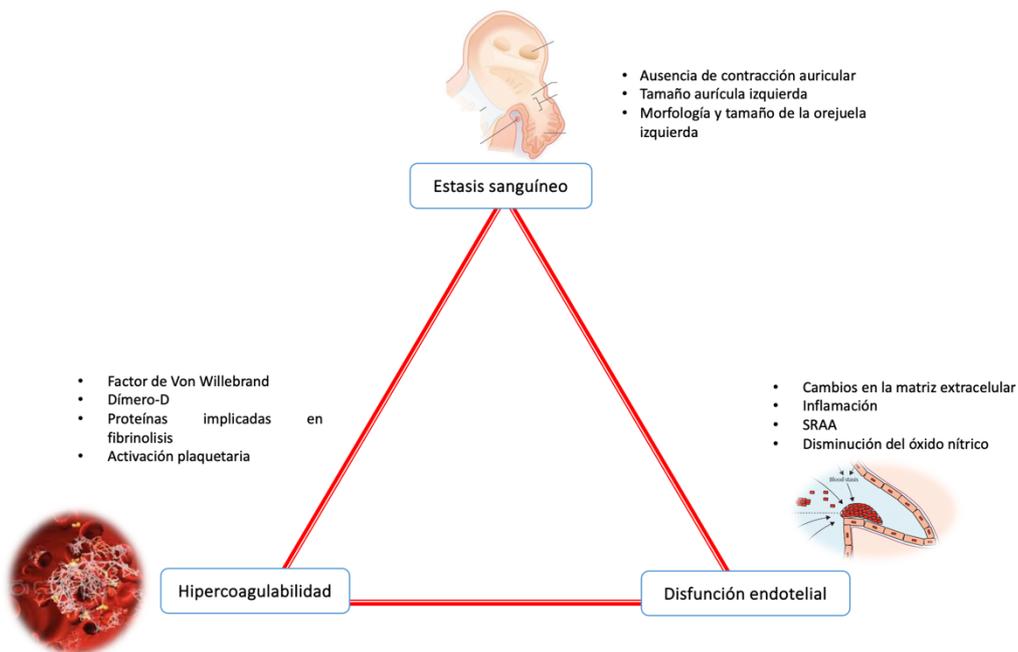


Figura 7. Tríada de Virchow aplicada a la FA.

La anomalía en el flujo sanguíneo, condicionante de una ectasia sanguínea, es consecuencia de la ausencia de contracción auricular efectiva, secundaria al comportamiento fibrilatorio típico de esta arritmia. Este ha sido clásicamente el factor relacionado con este condicionante: por cada pérdida del 1% en la reserva funcional de la aurícula izquierda medida por *speckle tracking*, se observó un aumento del 7% del riesgo de ACV (163). Sin embargo, se ha demostrado que otros elementos son contributivos de esta circunstancia. El tamaño de la aurícula izquierda, cuya dilatación progresiva es consecuencia de la propia FA (162), favorece el potencial para la ectasia sanguínea. Benjamin et al. demostraron que cada aumento de 10 mm en el tamaño de la aurícula izquierda llevaba asociado un aumento del riesgo relativo de ictus del 2,4 en

hombres y 1,4 en mujeres, además de un aumento de la mortalidad (164). Estudios posteriores han profundizado en estos hallazgos, incluso en pacientes de bajo riesgo según las escalas, donde el tamaño de la aurícula izquierda se relacionó con aumento del riesgo de hasta 9 veces superior (165). Dentro de la aurícula, hay una estructura que adquiere un rol fundamental en todo este proceso: la orejuela izquierda. Pollick et al. establecieron la relación de este saco embrionario con capacidad trombogénica en función de su tamaño y contractilidad (166). Unos años más tarde, Blackshear reportó que hasta el 91% de los trombos originados en pacientes con FA tenían lugar en ella (167). Esta observación motivó los esfuerzos posteriores para el desarrollo de técnicas de exclusión de esta estructura como alternativa a la anticoagulación para la prevención de eventos embólicos, como el cierre percutáneo de la orejuela izquierda. Las observaciones iniciales de Pollick han sido ampliamente validadas a lo largo de los años. Un mayor ostium de la orejuela se ha relacionado con un riesgo hasta 6 veces mayor de ictus (168); así como un tamaño del apéndice >34 cm³ conllevaría un riesgo hasta 7 veces superior (169). Otra variable de interés es la velocidad del flujo sanguíneo en la orejuela, a menor velocidad, mayor probabilidad de aparición de ictus (168), con varios trabajos concordantes al encontrar relación entre una velocidad pico anterógrada <20 cm/s y la presencia de trombos en la misma (170,171).

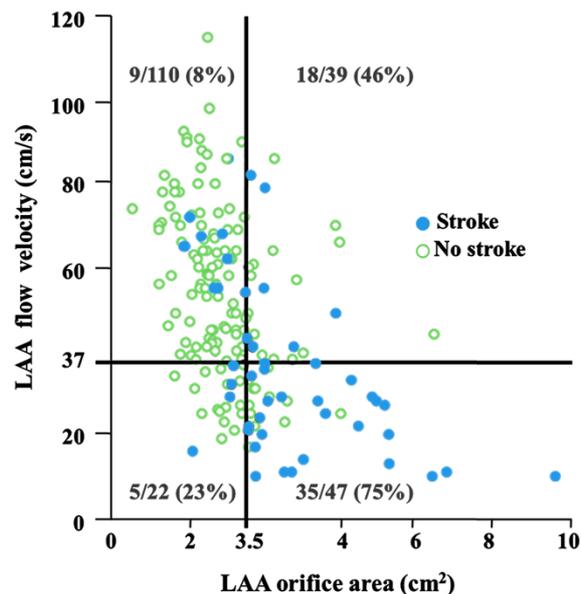


Figura 8. Relación de la velocidad de flujo y el ostium de la orejuela izquierda con la aparición de ictus. *Modificado de Lee J. et al*

A raíz de estas observaciones, el foco depositado en el estudio de la orejuela izquierda ha conducido al desarrollo de una clasificación en función de la morfología de la misma. Se ha demostrado que esta característica anatómica también es predictora de eventos. Respecto al tipo *chicken wing* (“ala de pollo”), se sabe que otras morfologías implican un mayor riesgo de ACV: 4,08 veces las de tipo “cactus”; 4,5 veces las de tipo *windsock* (“manga de viento”); y hasta 8 veces las de tipo “coliflor” (172). Esta observación ha sido validada en un metaanálisis de 8 estudios donde se vio que el riesgo de ictus era mayor en aquellas orejuelas “no *chicken wing*” respecto a aquellas que sí lo eran (173). Por tanto y de forma sintetizadora, podemos decir que los factores propios que condicionan el riesgo de generación trombótica intra-orejuela son: tamaño, ostium, velocidad flujo y morfología.

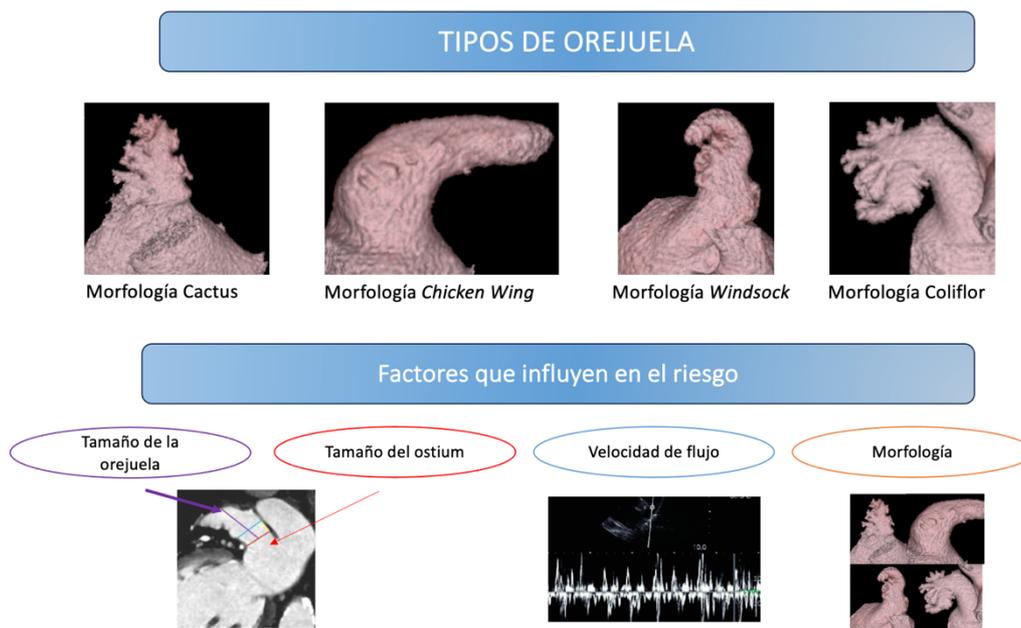


Figura 9. Tipos morfológicos y factores que influyen en el riesgo trombótico de la orejuela izquierda. *Imágenes modificadas de Di Biase L. et al.*

En cuanto a las anomalías de la pared vascular, se resumen en la disfunción endotelial que se podría encontrar de forma constitucional en el paciente con FA, no solo en el sistema vascular general, sino en el endocardio de la aurícula y la orejuela izquierdas. La afectación del endocardio ha sido estudiada a través de microscopía electrónica, donde Goldsmith et al. advirtieron mayores cambios severos en la orejuela

izquierda respecto a la derecha en pacientes en FA (174). Estos cambios degenerarían en un endocardio irregular, de aspecto rugoso marcado por el edema y una transformación fibrinosa, con pequeñas áreas de denudación endotelial y agregación trombótica, especialmente en pacientes afectados de embolismo cerebral (175,176). Estas modificaciones explicarían el retraso en la recuperación de la función sistólica auricular tras restaurar el ritmo sinusal, que implica una adecuada anticoagulación tras la cardioversión (162). Múltiples factores influyen en estas alteraciones:

- En la matriz extracelular, las metaloproteasas responsables de la degradación de la matriz para su recambio, podrían estar directamente implicadas con la trombogénesis por su interacción con la cascada de la coagulación (177), observándose una relación de estas con los fragmentos de protrombina F1+2 (178). También se han relacionado con una menor actividad de PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno), reforzando su relación con el proceso de trombogénesis (179).
- La inflamación produce daño endotelial y su disfunción, a la vez que condiciona un estado protrombótico, por sí misma, en pacientes con FA (162). La interleukina 6 se relaciona tanto con la activación como con la aparición de daño endotelial (180,181). También, aumenta la producción de plaquetas y su sensibilidad al fibrinógeno (182). Esta interleukina ha sido relacionada con los factores tisulares y el riesgo de ACV, mientras que la PCR de alta sensibilidad se asoció con el fibrinógeno y mayor viscosidad del plasma (183).
- El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) intervendría por varias vías (178). La angiotensina II es un mediador inflamatorio, que estimula la producción de múltiples factores entre ellos la interleukina 6. Junto con el tromboxano A2, al que estimula, favorece la activación plaquetaria y de las metaloproteasas (184). Además, debilita el endocardio por acelerar el metabolismo del óxido nítrico.

- Una característica definitoria de la disfunción endotelial es la disminución en la concentración o síntesis de óxido nítrico en el endotelio. Su producción se ve reducida por el enlentecimiento del flujo sanguíneo (178). En modelos animales con FA, se ha demostrado que esta producción se ve reducida por la pérdida de la actividad auricular. Asimismo, es interesante remarcar que su concentración es inferior en la orejuela izquierda en presencia de FA (185). Dentro de su acción antitrombótica se encuentra la restricción a la actividad plaquetaria y del PAI-1 (186).

El último integrante de la triada son las anomalías de los componentes sanguíneos. La mayor estimulación para la formación de trombos proviene de las proteínas de la cascada de la coagulación, así como de las plaquetas (178). Niveles anormales que indican hipercoagulabilidad, como los complejos trombina-antitrombina o los fragmentos de protrombina F1+2 son significativamente más alto en pacientes con ACV y FA en comparación con los que presentan ritmo sinusal (187). Los principales causantes de esta tendencia pro-trombótica son:

- El dímero D, resultado de la fibrinólisis endógena, parece predecir la presencia de trombo en la orejuela izquierda en estudios realizados con ecocardiogramas transesofágicos, postulándose como un predictor de ausencia de trombos (188,189). En la FA crónica, su concentración se mantiene estable, permitiendo valorar el estado de hipercoagulabilidad de los pacientes a pesar de la edad (190). Adicionalmente, se ha demostrado que niveles elevados de dímero D en pacientes anticoagulados fueron predictores de la aparición de eventos cardiovasculares (191).
- El factor de von Willebran (FvW) es una glucoproteína esencial para el inicio de la coagulación, permitiendo la unión de las plaquetas al endotelio. Es un claro marcador de disfunción endotelial y los niveles aumentados de este se han relacionado con la aparición de trombo en la orejuela izquierda (188). Junto con el factor tisular, su expresión en el endocardio auricular se encuentra aumentada en pacientes con FA y evento tromboembólico previo

(192). En el estudio Rotterdam, se objetivó la relación entre los niveles plasmáticos de FvW elevados en pacientes con FA, especialmente en mujeres, lo que podría explicar parcialmente su mayor riesgo trombótico (193,194). Incluso, se ha sugerido que la concentración plasmática de FvW podría predecir eventos embólicos de forma independiente (195).

- Las proteínas implicadas en la fibrinólisis también juegan un papel importante. El antígeno del activador tisular del plasminógeno (t-PA), el PAI-1 y los complejos plasmina-antiplasmina, se correlacionan con una respuesta a un estado de hipercoagulabilidad (178). t-PA es una enzima implicada en la lisis trombótica catalizando la conversión de plasminógeno en plasmina, mientras que el PAI-1 actúa como su antagonista. Existe relación entre las concentraciones de t-PA y el tamaño de la aurícula izquierda (196). Aunque ambas moléculas, t-PA y PAI-1 se relacionan con comorbilidades asociadas a la FA, tales como la IC, la cardiopatía isquémica o la hipertensión; la propia presencia de FA modula de forma independiente la expresión de estas moléculas (196,197). Consecuentemente, los niveles elevados de estas podrían ser resultado tanto del daño endotelial como de la inflamación sistémica, pudiendo estimular tanto el estado pro-trombótico como la remodelación de la aurícula izquierda, dada su fuerte asociación con el recambio de la matriz extracelular (162,178).
- La implicación de las plaquetas en la trombogénesis asociada a la FA ha sido ampliamente estudiada, con resultados contradictorios. Aunque se conoce que estas presentan anomalías en los pacientes con FA, su relación con el riesgo trombótico sigue sin estar aclarada, pues estos podrían deberse a las propias comorbilidades vasculares (178). La activación plaquetaria parece aumentar dentro de los primeros minutos y horas tras el inicio de un episodio de FA (198). El aumento de las proteínas P-selectinas se relacionó con peores resultados clínicos en la cohorte de pacientes ancianos del estudio Rotterdam (199), aunque también existe evidencia que no apoya esta asociación (178). La acción de las plaquetas en el riesgo trombótico podría ser de forma

indirecta, por ejemplo el aumento de las P-selectinas se relaciona con menores concentraciones de óxido nítrico, circunstancia que se ha vinculado con la aparición de infartos silentes (200). Es interesante destacar que el exceso de riesgo embólico en pacientes con FA parece derivado de la cascada de la coagulación, ya que la activación plaquetaria observada no excede aquella esperable en función de las comorbilidades asociadas a la arritmia. La warfarina reduce los índices protrombóticos derivados de los factores de coagulación plasmáticos en comparación con aquellos dependientes de las plaquetas (201,202). Toda esta evidencia converge en el hecho de que la warfarina se ha demostrado más eficaz que las terapias antiplaquetarias como trombo-profilaxis en la FA (203).

De manera añadida a los elementos de la tríada de Virchow, recientemente se ha puesto el foco en el impacto de la carga de FA en el desarrollo de eventos tromboembólicos. Esta se define como el tiempo total de *atrial high rate episodes* (AHRE)/FA subclínica durante un periodo específico de monitorización (1). Aunque, inicialmente, esta parecía no tener relevancia en la aparición de ictus (169), las guías de práctica clínica en la actualidad llaman la atención sobre el hecho de que la carga arrítmica si pudiera condicionar el riesgo tromboembólico del paciente, si bien las estrategias disponibles en la actualidad no permitan establecer diferencias en el tratamiento condicionada por esta. Con todo, llaman al control de los factores de riesgo y de las comorbilidades asociadas a esta arritmia para reducir esta carga de FA (1). Dos metaanálisis soportan la evidencia acerca de esta nueva aproximación en el manejo de la arritmia. El primero de ellos, realizado por Ganesan et al., objetivó que en pacientes con FA no paroxística el riesgo relativo de ACV o evento embólico sistémico fue de 1,35 respecto a aquellos pacientes con FA paroxística (204). El segundo metaanálisis, con más de 200.000 pacientes, corrobora estos hallazgos con una incidencia de 2,3% en pacientes con FA no paroxística versus el 1,6% en aquellos con FA paroxística (205). A pesar de ello, no está claro si el riesgo de ACV aumenta de forma continua o existe un umbral. Análisis de pacientes portadores de dispositivos que permitían monitorizarlos no han permitido dilucidar esta cuestión, así como otras referentes a la relación temporal entre la aparición de ictus y los episodios de FA o la influencia de la alta comorbilidad de los

portadores de estos dispositivos (169). Un estudio relativamente reciente intentó mitigar estos aspectos, valorando el impacto de diferentes duraciones de episodios de FA paroxística y la tasa de ACV/embolismo sistémico en pacientes no anticoagulados, monitorizados durante 14 días. La carga media de FA fue de 4,4%. Tras ajustar el riesgo por la escala CHA₂DS₂-VASc, observaron que el tercil con mayor carga de FA ($\geq 11,4\%$) se asoció con un riesgo 3 veces mayor, en comparación con los dos terciles inferiores (206). Incluso hay evidencia que sostiene que episodios superiores a 6 horas a la semana asociarían un aumento de la mortalidad, especialmente en mujeres (130). Investigaciones futuras resolverán cuestiones faltas de evidencia como una definición unificada de la carga, umbral de riesgo, asociación de esta con las escalas de riesgo, etc. que permitan valorar su impacto en la toma de decisiones terapéuticas.

La evidente conexión entre FA y eventos tromboembólicos, unida al sustancial beneficio del empleo de warfarina, hizo que la anticoagulación tomara un papel central en el manejo de la FA durante varias décadas. No obstante, la necesidad de estimar objetivamente el riesgo de embolias se hizo imperativa, ya que el riesgo/beneficio del tratamiento anticoagulante variaba sustancialmente entre individuos, sobre la base del riesgo de ACV (169). Progresivamente, se desarrollaron múltiples escalas en base a los factores clínicos más importantes de riesgo de ictus. En la actualidad, la escala CHA₂DS₂-VASc es la más ampliamente utilizada y la recomendada por las guías para basar el inicio de la terapia anticoagulante, si bien esta surge de la adición a la escala anterior CHADS₂ unos elementos extras que se evidenciaron como decisivos a la hora de evaluar este riesgo.

- La primera escala fue la CHADS₂, desarrollada por Gage et al. al combinar los elementos predictores de ACV de los ensayos AFI (Atrial Fibrillation Investigators) y SPAF (Stroke Prevention and Atrial Fibrillation): IC, hipertensión arterial, edad ≥ 75 años, diabetes y evento isquémico previo (169). La nueva escala fue validada en una cohorte amplia de pacientes de Medicare. Gracias a su buena concordancia estadística (C-statistic 0,82; 95% IC: 0,8 a 0,84) y facilidad de uso, el empleo de esta escala se expandió rápidamente (207). Pronto se pusieron de manifiesto algunas limitaciones de

esta, como el riesgo residual remanente en pacientes con un score de 0, de casi el 2% (169), o la falta de inclusión de algunas variables importantes como el sexo o la presencia de enfermedad vascular (208).

- La escala CHA₂DS₂-VASc fue propuesta por Lip et al. añadiendo a la anterior variables de: enfermedad vascular (coronaria o periférica), diferenciación entre sexos y categorizando la edad en 3 bloques (menor de 65 años, entre 65-75 y mayores de 75) (208). Estos demostraron que la nueva escala mejoraba la capacidad de la anterior en la identificación del riesgo de los pacientes, especialmente en lo respectivo a la predicción de eventos en pacientes de bajo riesgo (CHA₂DS₂-VASc = 0) y la selección de una proporción muy baja de pacientes de riesgo intermedio (CHA₂DS₂-VASc = 1).

	Definición	Puntuación
C	Insuficiencia cardíaca: IC clínica, evidencia de disfunción ventricular al menos moderada o diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica	1
H	Hipertensión: o recibir tratamiento antihipertensivo	1
A	Edad ≥ 75 años	2
D	Diabetes mellitus: tratamiento hipoglucemiante oral o insulina o glucemia en ayunas > 125 mg/dl	1
S	Ictus: antecedente de ictus, accidente isquémico transitorio (AIT) o tromboembolia	2
V	Enfermedad vascular: enfermedad coronaria, infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica o placa aórtica	1
A	Edad 65 - 75 años	1
Sc	Sexo: mujer	1
Puntuación máxima		9

Tabla 3. Escala CHA₂DS₂-VASc. Definición y puntuación. *Modificada de Hindricks G. et al.*

Múltiples estudios posteriores corroboraron estos hallazgos, especialmente en lo referente a la distinción de pacientes de bajo riesgo que no se beneficiarían de la terapia anticoagulante (209–211). Como puede verse, la fortaleza de esta escala se ha basado en su capacidad para identificar pacientes con un riesgo realmente bajo de eventos isquémicos y/o mortalidad (1). La aplicabilidad de esta ha permitido evidenciar ampliamente su poder predictor, de manera que en función de la puntuación final se puede estimar la probabilidad de padecer un evento isquémico a un año. Estudiado sobre una cohorte sueca, para pacientes con score = 0, esta escala predijo una tasa de 0,3 eventos combinados (ACV, AIT, embolia sistémica) por 100 años de riesgo mientras que esta aumentaba a 17,4 para aquellos con un score de 9 (212). Las tasas de ACV reportadas han sido muy variadas, dependiendo del contexto, la metodología o el origen étnico (1). Otro ejemplo más, quizás el más paradigmático al proceder del propio creador, sostiene un porcentaje de ictus por año de prácticamente 0 para aquellos con una puntuación de 0, aumentando hasta 10,1% en aquellos con un valor de 7 y del 100% en quienes tenían el máximo riesgo (208,213).

Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VAsc	Porcentaje Ictus/año
0	0%
1	0,7%
2	1,9%
3	4,7%
4	2,3%
5	3,9%
6	4,5%
7	10,1%
8	14,2%
9	100%

Tabla 4. Tasa de ictus según puntuación de la escala CHA₂DS₂-VAsc. *Modificada de Lip G.*

El sexo femenino es un modificador del riesgo de ictus dependiente de la edad, más que un factor de riesgo en sí (1). Estudios observacionales mostraron que las mujeres sin otros factores de riesgo, es decir CHA₂DS₂-VASc de 1, tienen un riesgo de ictus bajo, similar a los varones con puntuación de 0 (214). Sin embargo, en presencia de más de un factor de riesgo no relacionado con el sexo, las mujeres tienen un riesgo constante y significativamente mayor que los varones (194,215). El empleo universal que ha alcanzado esta escala y los sucesivos análisis que se derivan de este, han puesto de manifiesto algunas limitaciones. Uno de los aspectos más criticados hace referencia a la pérdida de especificidad que esta lleva implicada. La presencia de factores clínicos hace que el riesgo de ACV esté aumentado también en aquellos pacientes sin FA. Siguiendo esta estela, múltiples estudios han documentado similar capacidad predictora de ACV de la escala CHA₂DS₂-VASc en pacientes con y sin FA (216–218). Algunas corrientes de investigación buscan encontrar factores de riesgo para ictus específicos de la FA que puedan ser añadidos a las diferentes escalas. Elementos como las características anatómicas y fisiológicas -abordadas con anterioridad- que han demostrado tener influencia en la capacidad trombogénica de la FA, podrían adquirir mayor protagonismo en la toma de decisiones terapéuticas futuras (169). Otro déficit señalado ha sido la ausencia de factores ampliamente consagrados como favorables a la aparición de eventos embólicos como son la ERC, la apnea obstructiva del sueño o el tamaño de la aurícula izquierda. En lo respectivo a la enfermedad renal, la evidencia es sólida y amplia. Un metaanálisis con más de 280.000 pacientes de múltiples estudios prospectivos refleja esta asociación con un riesgo relativo de ictus del 1,43 en pacientes con filtrado glomerular (FG) < 60 mL/min/1.73m² (65). El papel específico de la ERC en el riesgo embólico de los pacientes con FA será objeto de mayor reflexión más adelante.

- La escala CHA₂DS₂-VAK fue expuesta por un grupo coreano, intercambiando el sexo por la presencia de FG < 60 mL/min/1.73m². Estos encontraron la ERC como un importante factor de riesgo para ACV en su cohorte, con un hazard

ratio (HR) de 1,62. La aplicación de esta escala en la población de estudio de Corea les permitió una mejor predicción de eventos, especialmente en los pacientes con riesgo bajo e intermedio (puntuación 0 y 1) (219).

- ATRIA es una escala introducida en 2013 por Singer et al. Realizan una reclasificación de la edad en 3 bloques (65-74 años, 75 – 84 años y > 85 años), suprimen enfermedad vascular y añaden una variable renal de $FG < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$. El antecedente de ACV ejerce como factor de modificación a la hora de establecer la puntuación, lo que le otorga un papel especial. Según los autores, mejoró la predicción de eventos respecto a $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, tanto en la cohorte inicial como en la de validación (220).
- La escala ABC (A: age, B: biomarkers, C: clinical history of stroke) es más reciente. Hijazi et al. la introdujeron para tener en cuenta los biomarcadores y simplificando las variables clínicas. Aplicada sobre su cohorte de validación, tuvo mejor capacidad predictora (C-statistics 0,66 vs 0,58, $p < 0,001$) (221).

Actualmente, el uso sistemático de escalas de riesgo basadas en biomarcadores tiene poca utilidad en la toma de decisiones de pacientes con indicación de terapia anticoagulante por la escala $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, acompañándose de un incremento del gasto sanitario significativo. Sin embargo, podrían tener utilidad para refinar adicionalmente la diferenciación del riesgo de ictus en aquellos pacientes con riesgo bajo o intermedio (1). De forma añadida, es interesante destacar que las escalas de riesgo han sido evaluadas según su poder para predecir ictus de forma clínica, si bien la presencia de ACV silentes, prevalentes y con un impacto pronóstico negativo, pueden ser también objeto de estudio futuro (222).

Por último, hay que destacar el carácter dinámico de los componentes que participan de las escalas de riesgo para la toma de decisiones terapéuticas. Factores como la edad evolucionan constantemente, que unido a otras comorbilidades que puedan aparecer, hace necesario reevaluar el riesgo de ictus en cada revisión (1). De hecho, se ha demostrado recientemente que los pacientes que presentan cambios en su

perfil de riesgo tienen más probabilidades de padecer un evento isquémico (223). Más del 15% de los pacientes, con riesgo bajo inicial, tendrán ≥ 1 factor de riesgo al año de ser diagnosticado (224,225).

1.1.7 Evaluación diagnóstica. Cribado.

El diagnóstico de FA exige la documentación electrocardiográfica del patrón característico de esta arritmia, consistente en intervalos generalmente irregulares entre los complejos QRS y ausencia de ondas P, que son sustituidas por las “ondas f”. Estas se caracterizan por un patrón ondulante de morfología cambiante, rápido e irregular que define la actividad fibrilatoria. Aunque este es el patrón estándar, existe una variabilidad significativa entre individuos, condicionada en parte por el grado de cardiopatía subyacente.

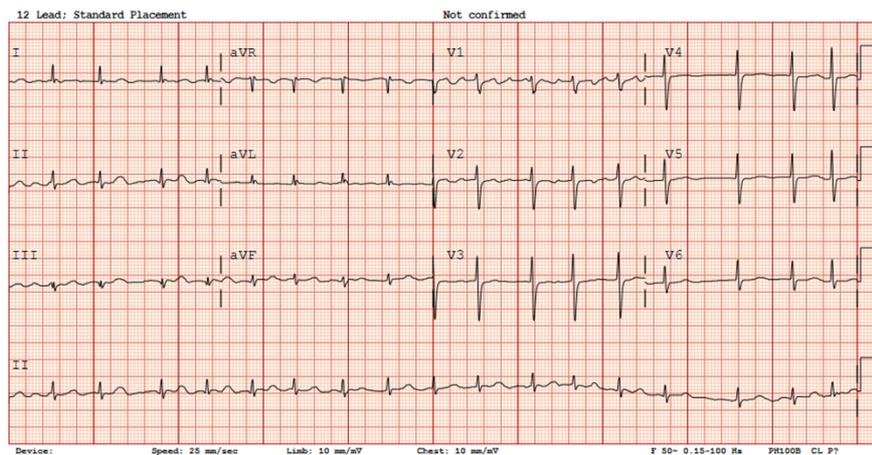


Figura 10. Electrocardiograma de FA.

Debido a que esta arritmia ocurre frecuentemente en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares o comorbilidades, en ocasiones puede ser la primera manifestación de una enfermedad no diagnosticada. Por tanto, todos los pacientes con nuevo diagnóstico de FA se beneficiarían de una evaluación cardiovascular completa. La evaluación básica debe incluir: historia clínica completa, enfermedades concomitantes, patrón de FA, riesgo de ictus y síntomas relacionados con la FA, tromboembolismo o disfunción ventricular. En todos los pacientes se debe hacer un ECG de 12 derivaciones para establecer el diagnóstico, evaluar la frecuencia cardíaca y evaluar la presencia de

alteraciones de la conducción, síntomas de isquemia o signos de cardiopatía estructural. Debe solicitarse un análisis de laboratorio para valorar la función tiroidea y renal, los electrolitos séricos y un recuento sanguíneo completo. La realización de una ecocardiografía para identificar datos de cardiopatía, tales como valvulopatías, disfunción ventricular y tamaño de las aurículas, es indispensable (1).

Múltiples factores, como el aumento de la prevalencia de FA, la FA silente o la posibilidad de prevenir ictus, entre otros, han motivado iniciativas internacionales para implementar el cribado de FA (226). La FA asintomática se ha asociado, de forma independiente, con un aumento del riesgo de ictus y de muerte respecto a la FA sintomática (227–229). Datos de estudios observacionales demuestran que la FA detectada por cribado responde al tratamiento del mismo modo que la FA detectada por rutina (228). A pesar de ello, son escasos los datos sobre los beneficios de un programa de cribado de FA y las estrategias que deben implementarse (1). Resultados de un metaanálisis indican que el cribado de FA mediante ECG no permite detectar más casos de FA que el cribado tomando el pulso (230).

Existen múltiples estrategias reconocidas para el cribado de FA: empleo de tensiómetro oscilométrico, palpación/auscultación del pulso, parche de ECG continuo durante 1-2 semanas, fotopleletismógrafo integrado en reloj inteligente, Holter de largo plazo, etc. La expansión de las nuevas tecnologías y su empleo cada vez más cotidiano, han permitido establecer una determinada sensibilidad y especificidad de las diferentes estrategias, considerando el ECG de 12 derivaciones como la técnica estándar (1). El estudio Apple Heart, con casi medio millón de usuarios de aplicaciones de relojes inteligentes, encontró que el 0,5% recibió una notificación de pulso irregular. A partir de esta notificación, la monitorización con parche de ECG durante 1 semana reveló que el 34% de ellos presentaba FA (231). Cuando la FA se detecta mediante cribado, es necesario que un médico analice un ECG de 12 derivaciones del paciente para establecer el diagnóstico definitivo de FA (1). Los costes médicos relacionados con esta arritmia justifican la implementación de estrategias para identificar y tratar la FA no diagnosticada (232). El cribado oportunista se asocia con menores costes que el cribado sistemático, siendo más efectivos en población mayor de 65 años (1). Es importante seleccionar los

instrumentos y los contextos más apropiados para llevar a cabo el cribado. Se ha estimado que los programas basados en palpación de pulso, dispositivos portátiles de ECG y diferentes modalidades de fotopleletismografía tienen un perfil favorable de coste-eficacia (226).



Figura 11. Sensibilidad y Especificidad de los métodos de cribado de la FA. *Adaptado de Hindricks G. et al.*

1.1.8 Tratamiento de la FA. Control de ritmo. Control de frecuencia.

El tratamiento óptimo de la FA requiere un sistema de salud adecuadamente estructurado y recursos económicos considerables. Es preciso optimizar el uso de los recursos disponibles para reducir los ictus, mejorar los síntomas y tratar las comorbilidades. Obtener información sobre los valores, objetivos y preferencias de los pacientes debe ser el primer paso de la toma de decisiones compartidas.

A la hora de abordar la evaluación y tratamiento de la FA en un paciente concreto, las guías actuales de práctica clínica recomiendan el empleo del esquema 4S-AF. Esto supone evaluar de forma sistemática el riesgo trombótico, la severidad de los síntomas, la carga de FA y la severidad del sustrato. Tras esta primera aproximación, el manejo

terapéutico se basa en 3 pilares, que se sintetizan en el acrónimo “ABC”: Anticoagulación/prevención de ACV, Buen control de síntomas, Control de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades. Esta estrategia parece haber mostrado mejores resultados clínicos relativos a la incidencia de ictus, sangrados, hospitalizaciones y muerte, así como menores costes relacionados (1).

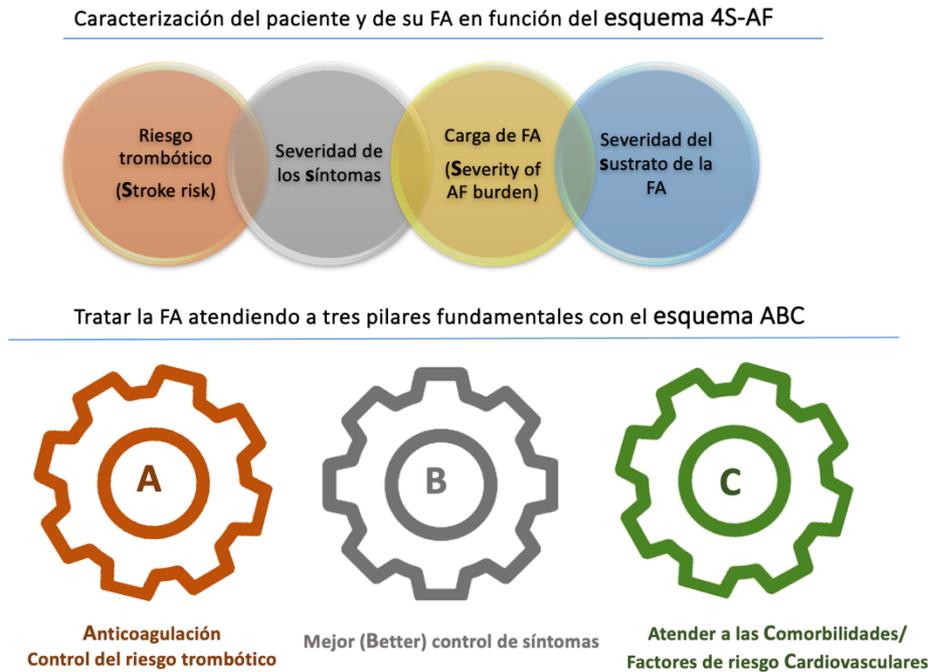


Figura 12. Abordaje de la FA según el esquema 4S-AF y el enfoque ABC. *Adaptado de Hindricks G. et al.*

Con respecto al control de síntomas, este se fundamenta en 2 planteamientos diferentes: control de ritmo cardíaco versus control de frecuencia cardíaca. El control de ritmo se refiere a los intentos de restaurar y mantener el ritmo sinusal a través del empleo de diferentes métodos: cardioversión, farmacoterapia y/o ablación con catéter. Produce una mejora en los pacientes sintomáticos, si bien los estudios dirigidos iniciales no encontraron diferencias en mortalidad y hospitalización respecto al control de frecuencia (233,234). Una de las explicaciones referidas para explicar esta ausencia de diferenciación en la evolución según la estrategia fijada, se centra en los efectos adversos de los fármacos e intervenciones realizadas para mantener el ritmo sinusal, así como las modificaciones en la anticoagulación tras alcanzarlo (235). Un estudio ha evaluado el efecto del tratamiento dirigido a control de ritmo o de frecuencia cardíaca en la

mortalidad en una población amplia (> 26.000 pacientes), que iniciaron tratamiento a raíz de un ingreso hospitalario por FA, con un seguimiento medio de 3 años. Los resultados fueron interesantes: los primeros 6 meses siguientes al inicio del tratamiento, la mortalidad es ligeramente superior en el grupo de control de ritmo; posteriormente se equipara y acaba siendo mayor en el grupo de control de frecuencia cardíaca a partir de los 4 años (236). El estudio CASTLE-AF ha demostrado un beneficio de la ablación con catéter frente al control farmacológico (HR = 0.62; intervalo de confianza 95% 0.43 to 0.87, P=0.007) en términos de reducción de mortalidad y hospitalización, en pacientes con FA e IC, lo que apoyaría la idea de que la limitación no estaría en el control de ritmo sino en las herramientas disponibles para llevarlo a cabo (237). Sin embargo, el estudio CABANA arroja datos contradictorios a este respecto, pues no abalan la ablación con catéter como estrategia de control de ritmo que permita reducir la mortalidad con respecto al tratamiento farmacológico en la población general, mejorando únicamente síntomas y calidad de vida (238). Recientemente, el ensayo EAST-AFNET 4 parece resolver, al menos parcialmente, esta cuestión en torno a la estrategia de control. Comparó una estrategia centrada en control de ritmo (basada en cardioversión, fármacos antiarrítmicos y ablación con catéter) frente a la práctica habitual (fundamentalmente control de frecuencia) en pacientes con FA con evolución inferior a 1 año. La estrategia de control de ritmo se asoció a una reducción significativa del 21% en el objetivo primario (incluida muerte cardiovascular), sin un incremento en los efectos adversos. La frecuencia de mantenimiento en ritmo sinusal a 2 años fue significativamente mayor en el grupo de control de ritmo (82% vs 62%) (239). El ensayo EAST-AFNET 4 proporciona evidencia para considerar que, en pacientes con FA de reciente diagnóstico, la recuperación y preservación tempranas del ritmo sinusal se traduce en un beneficio pronóstico. Como se ha desarrollado a lo largo del último párrafo, existen 3 terapias dirigidas al mantenimiento del ritmo sinusal:

- La cardioversión eléctrica es un método muy eficaz para conseguir la reversión a ritmo sinusal (240). Es el método de elección en pacientes con deterioro hemodinámico secundario a la FA. En pacientes con FA persistente o de más de 48 horas de evolución, debe realizarse bajo tratamiento anticoagulante durante al menos 3 semanas. En caso contrario, debe

comprobarse la ausencia de trombos en las cavidades cardíacas, iniciándose a continuación la anticoagulación que debe prolongarse al menos durante 4 semanas, manteniéndose posteriormente en función del perfil de riesgo (1).

- El empleo de fármacos antiarrítmicos en la FA obedece a dos situaciones diferentes: cardioversión farmacológica o mantenimiento del ritmo sinusal tras esta. En la evaluación de su eficacia, hay que tener en cuenta que la restauración espontánea a ritmo sinusal tras una FA de reciente aparición alcanza el 76-83% de los pacientes en las primeras 48h de hospitalización (241,242). Por tanto, la estrategia de “esperar y vigilar” se puede considerar una alternativa (243). La elección de un fármaco específico se basa en el tipo y la gravedad de la cardiopatía asociada. La cardioversión farmacológica es más efectiva en la FA de nueva aparición. La flecainida y la propafenona son fármacos antiarrítmicos del grupo IC que actúan bloqueando los canales de sodio voltaje dependientes, traduciéndose en una reducción de la velocidad de ascenso del potencial de acción. Varios estudios aleatorizados han demostrado la alta eficacia de su administración, tanto oral como intravenosa, en la conversión a ritmo sinusal de la FA de menos de 48 horas en pacientes sin cardiopatía estructural (244,245). Un aspecto interesante del empleo de estos fármacos es la autoadministración ambulatoria, llamada “*pill in the pocket*”, que se ha evidenciado como eficaz y segura en pacientes con FA paroxística previa comprobación de tolerancia o prueba controlada (246). Otro fármaco de amplia experiencia para el control de ritmo es la amiodarona, antiarrítmico del grupo III que actúa fundamentalmente bloqueando los canales de K (IK_r e IK_s), prolongando la duración del potencial de acción y, consecuentemente, el periodo refractario efectivo. Su empleo en la cardioversión aguda se reserva fundamentalmente para pacientes con insuficiencia cardíaca y/o cardiopatía estructural que impida el uso de otros antiarrítmicos, aunque tiene un efecto limitado y más tardío si bien parece reducir la frecuencia cardíaca en las primeras 12h (247,248). El vernakalant es una droga más joven, que produce su efecto principalmente a través de la inhibición selectiva de los canales de K auricular (IK_{ur} e IK_{Ach}), por lo que su

arritmogenia ventricular es menor. Comparado con placebo en FA de evolución inferior a una semana, produce una reversión a ritmo sinusal en el 51% (respecto al 2,6% del grupo placebo) en un tiempo medio de 11 minutos (249). Un reciente metaanálisis concluye que sólo la flecainida supera en eficacia a vernakalant en pacientes con FA de menos de una semana, con la ventaja de poder ser empleado en algunos pacientes con cardiopatía estructural y su rápido efecto (250).

Fármaco	Dosis para cardioversión	Dosis de mantenimiento	Contraindicaciones	Nivel de evidencia
Flecainida	Oral: 200-300mg Intravenosa: 2mg/kg durante 10 min.	200mg en 2 dosis	Cardiopatía isquémica previa ni cardiopatía estructural significativa	IA
Propafenona	Oral: 450-600mg Intravenosa: 1,5 – 2mg/kg durante 10 min.	300-600mg en 2-3 dosis	Cardiopatía isquémica previa ni cardiopatía estructural significativa	IA
Amiodarona	Intravenosa: 5-7 mg/kg durante 1-2 h.	Carga: 600mg 10 días Mantenimiento: 100-200mg al día	Evitar en pacientes con enfermedad tiroidea	IA
Dronedarona	-	400-800mg en 2 dosis	IC NYHA III-IV ni FA permanente	IA
Vernakalant	Intravenosa: 3 mg/kg durante 10 min.	-	HipoTA, SCA reciente, IC NYHA III-IV, prolongación del QT y EAo grave	IA

Tabla 4. Principales fármacos empleados en el control de ritmo. *Adaptado de Hindricks et al.*

Como se ha comentado con anterioridad, aunque su eficacia en el sentido más amplio es limitada, su empleo disminuye a la mitad los episodios recurrentes y con la indicación y seguimiento correctos, fundamentalmente con objeto de control sintomático, la aparición de efectos secundarios graves es escasa (1). La amiodarona puede ser considerado el fármaco más eficaz en la prevención de las recurrencias, si bien sus efectos adversos pueden limitar su uso clínico (251). La dronedarona se deriva de la molécula estructural de

la amiodarona, tratando de minimizar su toxicidad. Con todo, muestra peor capacidad para mantener el ritmo sinusal (252) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional NYHA III y IV, por un aumento de la mortalidad (253,254). La flecainida se ha demostrado efectiva para la prevención de recurrencias de FA tardías al igual que la propafenona con la limitación de su uso exclusivo en pacientes sin datos de cardiopatía estructural (255–257). La capacidad de vernakalant vía oral con este propósito ha sido modesta, por lo que se ha desestimado su uso en este contexto. Cabe destacar que el efecto de los agentes farmacológicos expuestos es inferior a la ablación con catéter (258). Es fundamental el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares subyacentes para reducir la carga sintomática de la FA y facilitar el mantenimiento del ritmo sinusal (1).

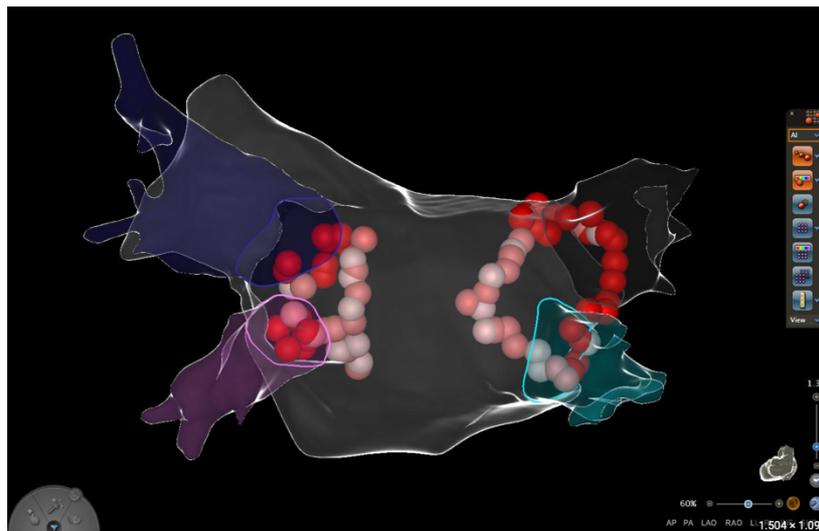


Figura 13. Ablación de venas pulmonares.

- La ablación de la FA es el conjunto de técnicas encaminadas a la realización de lesiones permanentes en las aurículas que buscan como objetivo facilitar el mantenimiento del ritmo sinusal. Como se ha tratado en el capítulo correspondiente, las venas pulmonares son la fuente más frecuente de ectopia que degenera en FA sostenida en el humano, siendo los antros el lugar perfecto para la generación de reentradas que ponen en marcha la FA tras su interacción con los impulsos de alta frecuencia procedentes de estas

(110,111). El aislamiento eléctrico de las venas pulmonares consigue el doble objetivo de aislar las aurículas del efecto de los disparadores ectópicos y eliminar el sustrato arrítmico (251). Esta técnica, a través de radiofrecuencia o ablación, aglutina los resultados más sólidos de este tipo de terapias. Su finalidad es eliminar los electrogramas de las venas pulmonares y/o la demostración de bloqueo bidireccional. La ablación se ha demostrado más eficaz que el tratamiento farmacológico antiarrítmico en el mantenimiento del ritmo sinusal (258). La tasa de mantenimiento de ritmo sinusal con un único procedimiento y sin fármacos antiarrítmicos asociados se sitúa en el 45-75% a 2 años (259), pudiendo alcanzar un porcentaje del 90% al año con procedimientos repetidos (media de 2 por paciente) (260), resultados fundamentalmente aplicados a FA paroxística. El estudio STAR-AF comunicó una tasa del 50% encontrándose en ritmo sinusal al año, de pacientes con FA persistente previa (261). A 10 años, la presencia de ritmo sinusal reportada se encuentra en el 50% (262), aunque hay autores que postulan que podría estar infravalorada por los métodos de detección poco intensivos y por episodios silentes de FA. Su impacto en la mortalidad e historia natural de la enfermedad presenta resultados contradictorios. Como hemos visto, el estudio CABANA (238) arroja resultados neutros en cuanto a mortalidad en población general, mientras que el CASTLE-AF si parece mejorar el pronóstico de pacientes con disfunción ventricular severa (237). Existe una corriente de autores que defienden que beneficios más modestos, como el control de los episodios sintomáticos o la disminución de la carga arrítmica justifica también el empleo de la técnica. De hecho, se ha observado que en pacientes con FA persistente, la ablación se puede asociar a una disminución significativa de la carga de arritmia que puede aportar beneficios en el curso clínico de los pacientes (263). Además, también se ha demostrado su mejoría en términos de calidad de vida respecto al tratamiento antiarrítmico (238). En cuanto a las complicaciones mayores, su incidencia se sitúa en torno al 5%, siendo las más frecuentes el taponamiento cardíaco y la parálisis diafragmática (habitualmente transitoria) (264). Se han descrito otras técnicas de ablación (lesiones lineales en las aurículas, aislamiento de la orejuela izquierda,

ablación de rotores, etc) que no han confirmado un beneficio adicional sobre la ablación de las venas pulmonares (1).

En cuanto a la estrategia control de frecuencia, es difícil establecer unas cifras de forma universal. Un control estricto suele llevar implicado unas dosis altas de fármacos, con los consecuentes efectos deletéreos. El estudio RACE II evaluó el efecto de dos niveles de control de la frecuencia diferentes a largo plazo. El control “estricto” perseguía una frecuencia menor de 80 lpm en reposo y de 110 lpm con el ejercicio moderado, mientras que el control “no estricto” planteaba un objetivo de frecuencia inferior a 110 lpm en reposo. No hubo diferencias en los eventos de muerte cardiovascular, hospitalizaciones por IC, ACV, embolias, sangrados y arritmias severas, siendo más fácil alcanzar el objetivo de control “no estricto” (265). Datos de estudios posteriores demostraron que este régimen no se asociaba a dilatación de la aurícula o el ventrículo izquierdo, ni tenía implicaciones en términos de calidad de vida (266). Aunque algunos antiarrítmicos también pueden limitar la frecuencia, el uso de estos debe reservarse para el control del ritmo. Los beta-bloqueantes suelen ser los fármacos de primera línea, con un efecto de control inmediato (1). Otro grupo farmacológico son los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, que pueden lograr un control razonable de la frecuencia cardíaca y de los síntomas relacionados con la FA (267,268). Por último, la digoxina ha estado cuestionada en los últimos tiempos. Estudios observacionales asociaron este fármaco con un exceso de mortalidad (269,270), si bien parece que hubo un sesgo de selección claro pues este fármaco se suele administrar a pacientes más enfermos (271,272). De hecho, hay evidencia que sostiene que dosis bajas de este fármaco puede implicar un beneficio pronóstico (273). Debe evitarse en pacientes con un aumento de la actividad simpática. La elección del fármaco y el objetivo de frecuencia dependerán de las características del paciente, la FEVI, el contexto clínico y el estado hemodinámico (1).

La carga de riesgo cardiovascular y las comorbilidades afectan de modo importante al riesgo de sufrir FA a lo largo de la vida. El estilo de vida poco saludable y los factores de riesgo, expuestos en apartados previos, pueden contribuir al remodelado/miocardopatía auricular y aparición de FA. La “C” de la vía ABC a la

identificación y tratamiento de estas condiciones. Un estudio reciente demostró que el tratamiento por objetivo de enfermedades subyacentes mejoró de manera significativa el mantenimiento en ritmo sinusal de pacientes con FA persistente e IC (274).

1.1.9 Terapia anticoagulante. Riesgo hemorrágico.

El inicio de la terapia anticoagulante (“A” de la estrategia ABC) puede considerarse la piedra angular en el manejo terapéutico de la FA. Esta afirmación se fundamenta en la consideración del ictus como la complicación más incapacitante de esta (275). No en vano, ha sido ampliamente testado que las repercusiones de los ACV asociados a FA son más incapacitantes, provocando lesiones cerebrales mayores, con mayor capacidad de recurrencia y mayor mortalidad que los ACV no asociados a esta arritmia (133,276,277). Como se ha discutido en el capítulo correspondiente, la decisión sobre el inicio del tratamiento anticoagulante debe de estar sustentada en una valoración del riesgo isquémico, principalmente dependiente del perfil clínico del paciente. Cabe destacar que la mayoría de los factores de riesgo para desarrollar FA constituyen, a su vez, factores de riesgo para complicaciones relacionadas con la misma (127). Las guías de la ESC recomiendan el uso de la escala CHA₂DS₂-VASc para evaluar el riesgo de ictus, con nivel de evidencia IA, estando claramente justificado el inicio de la anticoagulación en pacientes con un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (nivel de evidencia IA) y debiendo considerarse en aquellos con score de 1 (2 en mujeres) (nivel de evidencia IIaB). Aunque el riesgo de ACV/embolia sistémica es mayor en la FA no paroxística que en la FA paroxística y la progresión de la FA se asocia con eventos adversos, como ya se ha referido en el apartado correspondiente de este tratado, el patrón clínico temporal de la FA no debe afectar a las decisiones sobre la anticoagulación a largo plazo, que debe estar sujeta a la valoración del riesgo de ictus según la mencionada escala (1).

Dado que la anticoagulación oral reduce significativamente el riesgo de ACV (en un 64%) y la mortalidad (en un 26%) comparada con placebo (278), evitar la aparición de estos eventos se hace imperativo con la terapia antitrombótica. El umbral para iniciar la anticoagulación oral para la prevención de ictus, sopesando la reducción de ACV isquémico frente al riesgo de hemorragia intracraneal y afectación de la calidad de vida,

se ha estimado en un 1,7%/año para los antagonistas de la vitamina K (AVK) y 0,9%/año para los anticoagulantes orales directos (ACOD) (279). El umbral para la warfarina podría ser más bajo siempre que se consiga un tiempo en rango terapéutico (TTR) > 70% (280). Por tanto y de forma sintetizadora, las guías europeas ejemplifican la toma de decisiones para el inicio de la terapia anticoagulante en tres pasos (1):

1. Identificar a los pacientes con bajo riesgo que no precisan este tipo de tratamiento (CHA₂DS₂-VASc = 0 y 1 en hombres y mujeres, respectivamente).
2. Ofrecer tratamiento para la prevención de ictus en aquellos pacientes con al menos 1 factor de riesgo no relacionado con el sexo, que implica scores ≥ 1 en dicha escala.
3. Elección del tipo de anticoagulación oral, recomendándose el uso de ACOD por encima de AVK (excepto en pacientes con válvulas mecánicas o estenosis mitral moderada o grave), con nivel de evidencia IA.

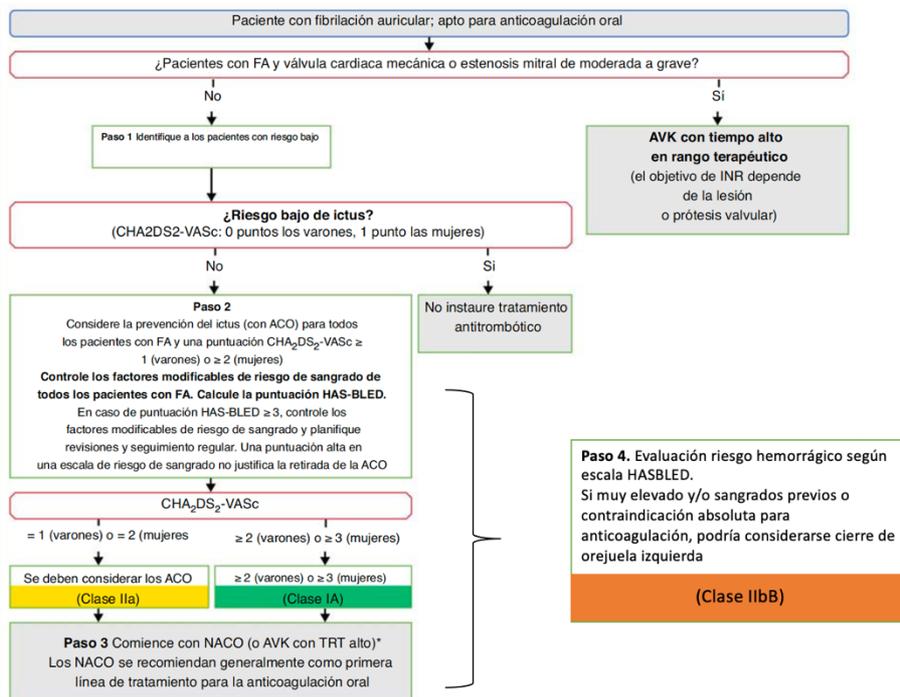


Figura 14. Algoritmo para inicio de la terapia anticoagulante. Modificado de Hindricks G. et al.

Desde nuestro punto de vista, debería añadirse un cuarto punto, correspondiente a la evaluación del riesgo hemorrágico. Las hemorragias, como veremos

a continuación, pueden limitar los resultados favorables iniciales del tratamiento anticoagulante, así como diferentes regímenes de anticoagulación pueden ser más favorables en según qué perfil de paciente. Además, la implementación de terapias no farmacológicas, fundamentalmente el cierre de la orejuela izquierda, con resultados cada vez más prometedores y contrastados, hacen pensar que este punto pueda adquirir mayor relevancia en el futuro.

a) Riesgo hemorrágico

El inicio del tratamiento antitrombótico lleva inherente un aumento de la probabilidad de padecer un evento hemorrágico, pues su finalidad es enlentecer e, incluso, impedir alguna de las vías de la cascada de la coagulación, evitando así la formación de trombos espontáneos generados en estados favorecedores de estos. La importancia de los potenciales sangrados en el devenir de los pacientes con FA, hace necesario realizar una estimación que permita orientar el riesgo al que estarán sometidos los pacientes bajo régimen de anticoagulación, en función de su perfil clínico. Se sabe que en pacientes con tratamiento anticoagulante a los que se les suspende por una hemorragia y no se reinstaura, el riesgo de ictus y muerte es mayor que cuando se inicia de nuevo el tratamiento, que implica a su vez una mayor probabilidad de recidiva hemorrágica (281).

Resulta paradójico que muchos de los factores que motivan un mayor riesgo de padecer hemorragias, son en gran medida los mismos que implican un mayor riesgo protrombótico (282). Los factores de riesgo no modificables (edad, antecedente de ictus o sangrado, enfermedad renal grave en diálisis o trasplante renal, malignidad, disfunción hepática...) o parcialmente modificables (fragilidad, anemia, plaquetopenia, etc) actúan en sinergia con los factores modificables (como la HTA, tratamientos concomitantes, adherencia terapéutica, hábitos tóxicos, etc) provocando situaciones idóneas que puedan desencadenar en la aparición de las complicaciones hemorrágicas (283). Se han formulado distintas escalas de riesgo en base a ellos, con una capacidad moderada de predicción de complicaciones hemorrágicas (284). Finalmente, fue la escala HASBLED fue la que se demostró con

mejor capacidad predictora, aun siendo esta moderada, en una revisión sistemática que incluía 38 estudios en la evaluación hemorrágica (285).

La escala HASBLED fue descrita por primera vez en el año 2010 por Pisters et al. (286). Surge de la necesidad de evaluar el riesgo hemorrágico, toda vez que el tratamiento anticoagulante estaba completamente establecido en los pacientes con FA. A través de casi 4.000 pacientes de la Euro Heart Survey, se identificaron las variables que predecían, de forma independiente, episodios de sangrado y formularon la escala, que se ratificó con una adecuada capacidad predictora (C-statistic 0,72), mantenida a lo largo de los subgrupos.

	Definición	Puntuación
H	Hipertensión no controlada: presión arterial sistólica > 160mmHg	1
A	Alteración función renal (diálisis, trasplante, Cr > 2,26 mg/dL) y/o hepática normal (cirrosis, bilirrubina > 2 veces límite superior normalidad, enzimas hepáticas > 3 veces límite superior normalidad)	1 por cada disfunción
S	Ictus: isquémico o hemorrágico previo	1
B	Sangrado: antecedente de hemorragia previa o predisposición (anemia, trombocitopenia grave)	1
L	INR lábil: TTR < 60% en pacientes que toman AVK	1
E	Edad: mayores de 65 años o fragilidad extrema	1
D	Fármacos (uso concomitante de antiplaquetarios o AINEs) o ingesta excesiva de alcohol	1 por cada apartado
Puntuación máxima		9

Tabla 5. Escala HASBLED. *Modificada de Hindricks G. et al.*

La cualidad de esta en la predicción de eventos hemorrágicos ha sido validada en múltiples metaanálisis, mostrando todos ellos su superioridad respecto a las demás escalas formuladas para predicción hemorrágica (287,288). Esta evidencia añadida a la facilidad para su cálculo, al emplear únicamente variables clínicas, ha hecho que su uso se estandarizada en el manejo de la FA, recomendando las guías de práctica clínica el empleo de esta escala concreta con un nivel de evidencia IIaB (1). Uno de los aspectos más señalados de HASBLED es su buen rendimiento a la hora de categorizar a pacientes de bajo riesgo hemorrágico (score 0-2) (289), similar a lo que ocurría con el score CHA₂DS₂-VASc. Por tanto, un riesgo hemorrágico elevado estaría definido por aquellos pacientes con un valor HASBLED ≥ 3 , que implicaría una tasa de sangrado de 3,74 por 100 pacientes/año y siendo superior a 12,5 para aquellos con un score ≥ 5 (212,286).

Puntuación HASBLED	Porcentaje Hemorragias/año
0	1,13% ²⁸⁶ ; 0,5% ²¹¹
1	1,02% ²⁸⁶ ; 2,1% ²¹¹
2	1,88% ²⁸⁶ ; 3,6% ²¹¹
3	3,74% ²⁸⁶ ; 5,5% ²¹¹
4	8,7% ²⁸⁶ ; 7,8% ²¹¹
5	12,5% ²⁸⁶ ; 9,0% ²¹¹
6	15,5% ^{211*}

Tabla 6. Diferentes tasas de hemorragias mayores según puntuación escala HASBLED según referencias en pacientes sin tratamiento antitrombótico. *: pacientes bajo tratamiento anticoagulante.

La escala HEMORR₂HAGES se concibió para estimar la probabilidad de sangrado en pacientes ancianos. Incluyendo las variables: enfermedad hepática o renal, abuso de alcohol, enfermedad maligna, edad > 75 años, disfunción plaquetaria, hipertensión no controlada, anemia, factores genéticos, ictus previo y riesgo excesivo de caídas. Valiéndose de datos de usuarios de Medicare, en EE. UU., validaron la escala con aparentemente mejor capacidad predictiva que las otras (290), HASBLED no se

incluyó y, como se ha expuesto, esta no mejoró a HASBLED en estudios comparativos posteriores.

Investigadores americanos propusieron una escala simplificada que permitiera realizarse “a pie de cama”. Titulado ORBIT-AF, incluyó las siguientes variables: edad > 75 años, ERC con FG < 60 mL/min/1,73m², tratamiento con antiagregantes, anemia y sangrado previo, puntuando estas dos últimas el doble (2 puntos). En el estudio inicial predijo de forma similar a HASBLED los eventos hemorrágicos, aunque fue superior en la validación en una cohorte externa (291). Sin embargo, comparativas posteriores través de metaanálisis no parecían respaldar estos resultados favorables, como se ha comentado con anterioridad.

Es importante remarcar que una puntuación elevada en el riesgo hemorrágico no se considerar contraindicación para la anticoagulación oral. La evaluación formal de este riesgo proporciona información útil para el tratamiento anticoagulante, debiéndose centrar la atención en los factores de riesgo modificables, que se deben tratar y evaluar en cada contacto con el paciente. Asimismo, pacientes con riesgo alto y factores no modificables deben asistir antes y más frecuentemente a las correspondientes revisiones médicas (1). El riesgo hemodinámico es dinámico y prestar atención a los cambios en el perfil hemorrágico tiene mayor capacidad de prevenir complicaciones hemorrágicas, que confiarse únicamente en el riesgo basal. Un estudio reciente observó un incremento de 3,5 veces el riesgo de sangrado mayor durante los primeros 3 meses en los pacientes que tuvieron cambios en el perfil de riesgo hemorrágico (283). La monitorización y reevaluación del riesgo prospectiva y dinámica según la escala HASBLED se asoció con menos sangrados mayores, un mejor control de los factores de riesgo modificables y un aumento de la administración de anticoagulación en comparación con la atención habitual durante 12 meses, en el estudio mAFA-II (292). Desde nuestro punto de vista, las terapias alternativas no farmacológicas, fundamentalmente el cierre percutáneo de la orejuela izquierda, puede ser una alternativa más que válida en estos perfiles de pacientes, con resultados cada vez más favorables en la prevención isquémica y de episodios de sangrados (293).

Además, el riesgo hemorrágico no sólo reduce el potencial beneficio de la terapia anticoagulante, sino que el miedo a complicaciones hemorrágicas hace que muchos médicos eviten el uso de estas terapias en pacientes que se beneficiarían de ellas (294,295). Otro aspecto a tener en cuenta es la baja adherencia terapéutica. Esta parece ser algo mejor con ACOD que con AVK, aunque sigue siendo baja a pesar de ello y tiene implicaciones pronósticas, pues se sabe que los pacientes con abandono de tratamiento tienen más probabilidad de padecer ictus si bien presentan menos sangrados (296), lo que podría ser una de las razones que motiven a los pacientes a abandonar este tratamiento.

Las contraindicaciones absolutas para recibir tratamiento anticoagulante son: hemorragia activa grave, trombocitopenia grave (< 50.000 plaquetas) y anemia grave no tratada, acontecimientos recientes de muy alto riesgo de resangrado, como la hemorragia intracraneal. Son en estos casos en los que las guías recomiendan el uso de tratamientos alternativos no farmacológicos (1).

b) Tratamiento antitrombótico

Durante décadas, los fármacos AVK (o cumarínicos), como la warfarina o el acenocumarol, fueron el principal método para anticoagular a los pacientes. Gracias a ellos, se alcanzó el conocimiento necesario para valorar el impacto de la terapia antitrombótica en la reducción de eventos embólicos, demostrándose una reducción del riesgo del 64% para ACV frente a pacientes sin tratamiento (278), y del 52% frente a pacientes tratados con aspirina (297). Son fármacos baratos, con amplia disponibilidad y con antídoto. Actúan inhibiendo la activación de la vitamina K en el hepatocito, lo que impide la activación de los factores dependientes de esta (factor II, VII, IX y X). Constituyen el eje sobre el que se han ido comparando los tratamientos futuros. El riesgo anual de sangrado con warfarina se ha estimado entre el 1,3% y el 7,2%, con un riesgo de hemorragia intracraneal del 0,2-0,4% (298). Tanto la prevención embólica como las hemorragias secundarias se relacionan con los niveles terapéuticos, que se miden a través del *international normalized ratio* (INR) y el TTR,

recomendándose para la FA un INR entre 2 y 3 y TTR > 70% (299). Bajo estas condiciones son las que se ha demostrado eficiencia terapéutica con este tipo de fármacos. A pesar de todo, sus efectos beneficiosos se ven limitados por su comienzo de acción retrasado, su estrecho rango terapéutico y sus numerosas interacciones (farmacológicas y alimentarias), que hacen que la adherencia al tratamiento, así como la calidad de la anticoagulación, sea inferior al 50% en el seguimiento (296). Warfarina tiene un inicio de acción más lento que acenocumarol (48-72h), y una vida media más larga (36-42h), siendo su eliminación fundamentalmente renal (90%, respecto al 60% de acenocumarol). Es de destacar que son los únicos tratamientos cuya seguridad está demostrada en estenosis mitral reumática y en portadores de prótesis valvulares cardíacas mecánicas (1).

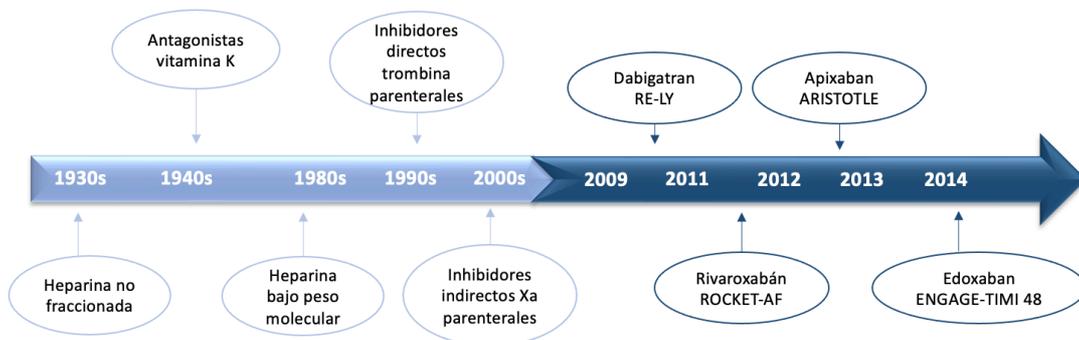


Figura 15. Evolución de la terapia anticoagulante.

El desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes orales supuso la introducción de una importante mejora en la calidad de la anticoagulación de los pacientes, tanto por su beneficio clínico con una reducción franca de los episodios de sangrados, como por su farmacocinética y posología. Se emplean a dosis fijas, sin tener que realizar controles periódicos sobre su acción. Se les denomina anticoagulantes de acción directa (ACOD, llamados NACO por nuevos anticoagulantes orales en sus inicios) por comportarse como inhibidores directos del factor Xa de la cascada de la anticoagulación (rivaroxabán, apixaban y edoxaban) o de la trombina (dabigatran):

- Dabigatran fue el primero de esta lista de nuevas drogas. Es un inhibidor directo del factor IIa (trombina), a la que se une de forma competitiva,

inhibiendo su efecto de conversión del fibrinógeno en fibrina y la agregación plaquetaria. Esta unión es rápida y reversible, lo que hace que el fármaco sea predecible y seguro. Se elimina vía renal en un 80% y presenta pocas interacciones con otros fármacos. Su ensayo pivotal fue el RELY (300), que comparó la eficacia y seguridad de dos dosis (150mg/12h y 110mg/12h) con warfarina en pacientes con al menos 1 factor de riesgo embólico. La tasa del endpoint primario (ictus + embolismo sistémico) fue del 1,69% en el grupo warfarina por 1,53% en grupo 110mg (riesgo relativo 0,91; IC 95%: 0,74-1,11; $p < 0,001$ para no inferioridad) y 1.11% (riesgo relativo 0,66; IC 95%: 0,53-0,82; $p < 0,001$ para superioridad) en el grupo de 150mg, lo que equivale a una reducción del 35%. La tasa de hemorragia mayor también fue inferior en el grupo dabigatran, alcanzando la significación estadística en el grupo 110mg (3,36% warfarina vs 2,71% dabigatran; $p = 0,003$). El sangrado intracraneal fue significativamente menor con ambas dosis de dabigatran mientras que el sangrado digestivo fue mayor con la dosis de 150mg respecto a warfarina. Este ensayo excluyó a pacientes con un $FG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$, por lo que su uso está contraindicado en esta población de pacientes. Se trata de el único ACOD que dispone de antídoto, idarucizumab, un anticuerpo monoclonal específico. Su empleo se ha testado como rápido, durable y seguro para revertir el efecto de dabigatran en situaciones de emergencia (301).

- Rivaroxaban fue el segundo anticoagulante de esta nueva generación en aparecer. Su mecanismo de acción es diferente al anterior: es un inhibidor del factor Xa, encargado de convertir la protrombina en trombina, sin afectar a la función de la trombina existente, lo que podría implicar un menor riesgo de sangrado. Se elimina vía renal en un 35%. El ensayo ROCKET-AF (302) expuso los resultados de su comparativa (20mg/24h o 15mg/24h en pacientes con $FG \text{ } 30\text{-}49 \text{ mL/min/1,73m}^2$) con warfarina, en pacientes con al menos 2 factores de riesgo de ictus. Demostró ser no inferior para el endpoint primario de ictus isquémico o hemorrágico y embolias (HR 0,79; IC 95%: 0,66-0,96; $p < 0,001$ no inferioridad), incidencia similar de embolias y sangrados mayores,

con un menor riesgo de sangrado intracraneal (0,5% vs. 0,7%; $p = 0.02$) y hemorragias fatales (0,2% vs. 0,5%; $p = 0.003$) y algo de mayor riesgo de sangrado digestivo. Fueron excluidos aquellos pacientes con $FG < 30$ mL/min/1.73m². A pesar de ello, en Europa se acepta su uso con precaución de la dosis reducida (15mg) en pacientes con $FG 15-29$ mL/min/1,73m².

- Apixaban es otro inhibidor del factor Xa. Es el que presenta menor perfil de eliminación vía renal (27%). Su ensayo pivotal, el ARISTOTLE (303), comparó este fármaco (5mg/12h o 2,5mg/12h en pacientes con dos o más de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg, nivel de creatinina $\geq 1,5$ mg/dL) frente a warfarina. Demostró de forma significativa una menor incidencia del endpoint primario (ACV y embolismo sistémico) en el grupo apixaban respecto a warfarina (HR 0,79; IC 95%: 0,66-0,95; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,001$ para superioridad), de sangrados mayores (HR 0,69; IC 95%: 0,60-0,80; $p < 0,001$) y de muerte por cualquier causa (HR 0,89; IC 95%: 0,80-0,99; $p = 0,047$). No se incluyeron pacientes con niveles de creatinina $> 2,5$ mg/dL o $FG < 25$ mL/min/1,73m². Con todo, su uso está aceptado para pacientes con $FG 15-29$ mL/min/1,73m², dado su mejor perfil de eliminación renal y la reducción de la dosis a la mitad. Su uso en pacientes en diálisis ha sido testado, con resultados contradictorios, por lo que se aconseja evitar el uso de ACOD en esta población (304).
- Edoxaban ha sido el último inhibidor del factor Xa en comercializarse. Se elimina en un 50% por vía renal. Su ensayo pivotal, ENGAGE AF-TIMI 48 (305), testó la no inferioridad del fármaco en dos grupos: 60mg/24h (reducido a 30mg en pacientes con $FG 30-50$ mL/min/1,73m², peso < 60 kg o empleo de inhibidores potentes de la p-glicoproteína) y 30mg/24h (reducido a 15mg en similares circunstancias). El grupo que recibió la dosis más baja (30mg) presentó una tendencia a mayor tasa del end point primario (ACV o embolismo sistémico) respecto a warfarina. Sin embargo, la dosis mayor sí que fue no inferior en la prevención de eventos isquémicos (HR 0,79; IC 97,5%: 0,63-0,99, $p < 0,001$) y redujo las hemorragias mayores (HR 3,43% vs

2,75%; HR 0,80; IC 95%: 0,71-0,91; p<0,001). Los pacientes con FG <30 mL/min/1,73m² fueron excluidos. Al igual que con sus predecesores, se considera su uso en pacientes con FG 15-29 mL/min/1,73m².

Fármaco	Dosis habitual	Dosis reducida	Concentración máx / Vida media	Excreción renal	Antídoto
Warfarina	Según INR	-	48-72h / 36-42h	90%	Fitomenadiona vit. K
Acenocumarol	Según INR	-	36-48h / 8-14h	60%	Fitomenadiona vit. K
Dabigatran	150mg/12h	110mg/12h si: >80a. y/o antecedente de sangrado gastro- intestinal y/o FG 30-50 mL/min/1,73m ²	3h / 12-17h	80%	Idarucizumab
Rivaroxaban	20mg/24h	15mg/24h si: FG 15-49 mL/min/1,73m ²	2-4h / 5-13h	35%	No (en estudio Andexanet)
Apixaban	5mg/12h	2,5mg/12h si dos o más: Peso < 60kg ± edad > 80a. ± Cr > 1,5mg/dL	3h / 9-14h	27%	No (en estudio Andexanet)
Edoxaban	60mg/24h	30mg/24h si: Peso < 60kg o FG 15-49 mL/min/1,73m ² o inh. Potentes p- glicoproteína (dronedaron, verapamilo, ketoconazol...)	2h / 10-14h	50%	No (en estudio Andexanet)

Tabla 7. Fármacos anticoagulantes empleados en nuestro medio.

Un metaanálisis de los estudios principales de estos fármacos reveló una reducción significativa del 19% del riesgo de ictus/embolia sistémica, 51% riesgo de ictus hemorrágico y una reducción similar a AVK del riesgo de ictus isquémico, asociando una reducción significativa del 10% de muerte por todas las causas. En cuanto a los sangrados, hubo una reducción no significativa del 14% de los sangrados mayores, del 52% y significativa para la hemorragia intracraneal, habiéndose encontrado un aumento del 25% de las hemorragias gastrointestinales con ACOD (306). La reducción del riesgo de sangrado se ha mostrado significativamente mayor cuando el control del INR era inadecuado (TTR < 66%). Las bondades de los ACOD han sido confirmadas tanto en datos en vida real de los fármacos por separados (307–310) como en metaanálisis posteriores (311). Por tanto, las guías de práctica clínica recomiendan la anticoagulación con ACOD respecto a warfarina con nivel de evidencia IA (1). Es importante asegurar una adecuada dosificación en la pauta de tratamiento este tipo de fármacos -especialmente en enfermos que padecen patología renal- ya que la prescripción de dosis reducidas en pacientes que no cumplirían criterios, se asocia a peores resultados en el seguimiento sin lograr una adecuada prevención del riesgo de ictus (312).

En cuanto al tratamiento antiagregante, en contra de la práctica habitual hasta hace unos años, su uso en monoterapia no es eficaz para la prevención de ictus y pueden ser perjudiciales, especialmente en pacientes mayores (1). La aspirina (AAS) en monoterapia no fue eficaz en la prevención de ictus comparado con la ausencia de tratamiento y se asoció con un mayor riesgo de ACV isquémico en pacientes de edad avanzada (313). El estudio AVERROES, que comparó apixaban respecto a AAS en pacientes que no podían recibir AVK o rechazaron la toma de este, mostró una reducción significativa del riesgo de ictus/embolia sistémica, sin conllevar una diferencia significativa en la incidencia de sangrado mayor o hemorragia intracraneal (314,315). Respecto a la doble antiagregación con clopidogrel, el estudio ACTIVE-W fue menos efectivo en la prevención de eventos isquémicos (ACV, embolia, infarto de miocardio) con similar tasa de sangrados que warfarina (315). Esta evidencia hizo que las guías no recomendaran este tipo de tratamiento para la prevención de ictus en paciente con FA (clase IIIA)(1).

c) Terapias no farmacológicas

Desde que se demostró que la mayor parte de los trombos generados en la aurícula izquierda proceden de la orejuela (> 90%) (167,316), el aislamiento mecánico de esta se ha desarrollado como una alternativa cada vez más contrastada. El cierre percutáneo de la orejuela izquierda (COI por sus siglas en castellano, LAAO: *left atrial appendage occlusion* según sus siglas en inglés) fue introducido por primera vez en 2001 como alternativa para los pacientes que no podían recibir anticoagulación (316). Desde entonces, múltiples dispositivos se han desarrollado, siendo los más comunes y que acumulan mayor evidencia Watchman® (Boston Scientific, Massachusetts) y Amulet® (Abbott, Minnesota). Un metaanálisis del año 2016 predecía que la técnica podría llevar implicada una mayor tasa de ictus comparada con ACOD, aunque sí se beneficiaría de una menor tasa de sangrados (317). Estudios y evidencia posterior parecen contradecir estos hallazgos. Dada la naturaleza de este tratado, focalizado en el empleo de esta técnica, sus virtudes e inconvenientes, la evidencia disponible y las cuestiones aún pendientes de resolver serán abordadas con mayor amplitud en un capítulo dedicado más adelante.

Otras fórmulas de exclusión de la orejuela izquierda pueden ser el abordaje epicárdico con el sistema Lariat® (SentreHEART, California), que emplea un sistema de sutura transcatéter o una ligadura de la orejuela mediante toracoscopia. La fórmula más explorada ha sido el cierre quirúrgico, eminentemente en el transcurso de una cirugía cardíaca por otro motivo (bypass o valvular). Algunos estudios han reportado que hasta en el 40% de los pacientes este cierre es incompleto, asociando un mayor riesgo de ACV en el seguimiento (318–320). Por otro lado, una revisión a partir de datos de la base de la Sociedad de Cirujanos Torácicos y Cardíacos de EE. UU. refiere que en pacientes mayores de 65 años sometidos a cierre quirúrgico, hubo una menor tasa de ictus y muerte en el seguimiento (321). El dispositivo más empleado es Atriclip® (AtriCure, Ohio) si bien su evidencia procede de estudios pequeños, en limitado número de centros y sin comparativa con las terapias más convencionales (322).

1.1.10 Impacto socio sanitario.

La expansión global de esta enfermedad, que deriva en unos datos epidemiológicos en constante crecimiento, la convierten en uno de los principales planes de atención por parte de las políticas sanitarias. Desde un punto de vista socioeconómico, su evidente peso clínico hace que suponga un importante consumo de recursos sanitarios. Se estima que el 1% del presupuesto del *National Health Service* de Reino Unido se destinan a esta causa, así como entre 16 y 26 mil millones de dólares en Estados Unidos (323,324). Comparado con pacientes que no la padecen, la FA conlleva un incremento de 8.705 dólares por paciente al año (324). En Europa, el coste estimado es entre 450 y 3.000 € por paciente-año (325). Además, las consecuencias de esta en forma de ACV, IC u hospitalizaciones degeneran en pérdidas económicas indirectas como la falta de productividad (36). Adicionalmente, la evaluación de la medida de la incapacidad ajustada por años de vida a nivel global, que combina información de muertes prematuras e incapacidad secundaria a patologías crónicas, expuso que la carga de incapacidad ajustada por años de vida a consecuencia de la FA fue de 54 a 65 por 100.000 personas-año en hombres y de 39 a 46 por 100.000 personas-año en mujeres entre 1990 y el 2010 (2). Estos datos son un claro reflejo de la creciente epidemia global que constituye la FA, tanto en términos económicos como en términos sanitarios.

1.2 Enfermedad renal crónica

1.2.1 Definición.

La definición de esta patología, establecida en la actualidad por la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), se basa en la presencia de alteraciones de estructura o función renal durante un periodo superior a 3 meses, con consecuencias para la salud independientemente de la causa, puesta de manifiesto mediante distintos criterios (326):

- El descenso del filtrado glomerular (FG) $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$.
- La presencia de lesión o daño renal, referido a la existencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón detectadas por biopsia renal o, indirectamente, a través de albuminuria, proteinuria, alteraciones del sedimento urinario, pruebas de imagen, hidroelectrolíticas o de otro tipo de origen tubular o historia de trasplante renal.

Un solo criterio es suficiente para diagnosticar ERC. Es importante destacar que la presencia de marcadores de lesión renal es imprescindible para catalogar a un paciente con ERC si presenta $\text{FG} > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (327).

Las primeras referencias al riñón y su patología se remontan al antiguo Egipto, si bien, fue Hipócrates el primero en conocer y describir los primeros cambios macroscópicos sutiles de la orina, que reflejaban determinadas enfermedades específicas en diferentes órganos. No fue hasta principios el s. XIX cuando Richard Bright (1789-1858) relacionó la presencia simultánea de albuminuria, hidropesía y lesión del parénquima renal, identificando así la ERC, que relacionaba signos clínicos con alteraciones químicas de la orina y cambios estructurales en los riñones. Gracias a los descubrimientos de William Bowman (1816-1892) que describió la circulación sanguínea a través del riñón, y de Ernest H. Starling (1866-1927) descubridor de la función de la pared capilar y la presión oncótica (además de “ley del corazón” que lleva su nombre), en años venideros se pudieron postular las teorías sobre la función renal. Fueron

científicos americanos quienes definitivamente establecieron el concepto de aclaramiento y, posteriormente, se desarrollaron los métodos de medida de la filtración glomerular con inulina y el flujo plasmático renal por Homer Smith (1895-1962). La biopsia renal fue otro hito, especialmente la percutánea llevada a cabo por médicos de Copenhague y Lund (Suecia), implementada a partir de la década de 1950. Por último, cabe destacar el auge de la hemodiálisis. Su mecanismo fue descrito por primera vez por Thomas Graham (1805-1869) en 1861, quien demostró el paso de solutos a través de una membrana semipermeable obedeciendo a gradientes de concentración. Tras múltiples etapas en la generación de la máquina convencional, fue en el seno de la Segunda Guerra Mundial cuando el médico holandés Willem J. Kolff (1911-2009), logró salvar la vida de un paciente utilizando un largo tubo de celofán enrollado en un cilindro de aluminio, que giraba en el interior del líquido de diálisis. Durante la década de los años 40 y 50 se perfeccionaron progresivamente los sistemas, y en los 60 se abrió paso a los shunts arteriovenosos para su aplicación.

1.2.2 Evaluación de la función y de la lesión renal.

El FG es el mejor índice para valorar la función renal y corresponde al volumen de plasma en que una sustancia es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo. El valor normal varía con la edad, el sexo y la masa corporal, situándose en 125 mL/min/1,73m² en adultos jóvenes. Su estudio permite la identificación y clasificación en estadios de la ERC, así como monitorizar su progresión. Su disminución se asocia con mayor morbimortalidad cardiovascular y progresión hacia ERC terminal. La medida exacta requiere de la administración de sustancias exógenas y su medida posterior en sangre y orina, lo que hace la técnica laboriosa y costosa. Por tanto, el examen habitual se realiza a través de dos sustancias endógenas, creatinina o cistatina C - esta menos influenciada por factores intercurrentes -, que permiten evaluar la función renal a través de una ecuación de estimación del FG, aunque su cálculo pueda estar alterado determinadas circunstancias fisiopatológicas (327). Las ecuaciones desarrolladas por el *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) han mostrado su superioridad cuando son aplicadas a la población adulta y siguen siendo las recomendadas actualmente (326,328), prediciendo con mayor exactitud la función

renal, así como mortalidad global o cardiovascular respecto a la ecuación de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Con relación al ajuste de dosis de fármacos, debe tenerse en cuenta que la ecuación de Cockcroft-Gault (C-G), que ha sido la clásicamente utilizada para este fin, sobreestima el FG. La fórmula CKD-EPI correlaciona mejor con la C-G para $FG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, que son los pacientes susceptibles de necesidad de ajuste de dosis (329).

Limitación del uso de Cr para FG
Peso corporal extremo: $IMC < 19 \text{ kg/m}^2$ o $> 35 \text{ kg/m}^2$
Malnutrición o dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos)
Alteraciones de la masa muscular (parálisis, amputaciones, etc)
Enfermedad hepática grave, ascitis
Embarazo
Insuficiencia renal aguda o deterioro agudo de la función renal en ERC
Diálisis
Ajuste de dosis de fármacos con alta toxicidad y eliminación renal

Tabla 8. Limitaciones en el uso de la estimación del FG basadas en creatinina. *Modificado de García-Maset et al.*

La evaluación del daño/lesión renal, como se ha comentado, puede llevarse a cabo a través de múltiples aproximaciones. La más habitual es a través de la albuminuria/proteinuria, que son la base para el diagnóstico y estadiaje de la ERC (326). Los adultos sanos eliminan $< 150\text{mg}$ de proteínas y $< 30\text{mg}$ de albúmina al día. La albuminuria puede ser un marcador más precoz de ERC que el FG, considerándose incluso un signo de daño sistémico (disfunción endotelial generalizada, remodelado arterial y riesgo cardiovascular elevado) (330). Se ha demostrado que la disminución de este parámetro se asocia con un enlentecimiento de la ERC (331). El valor de albuminuria (o su equivalencia en proteinuria o en tiras reactivas) clasifica la ERC en 3 categorías, si bien las guías recomiendan emplear el cociente albúmina/creatinina (ACR) en orina (326). Para establecer el diagnóstico de albuminuria, son necesarias dos determinaciones elevadas con en tres muestras obtenidas durante al menos tres meses. La albuminuria es un marcador más sensible que la proteinuria en el contexto de DM,

HTA o enfermedad glomerular, responsables de la mayoría de la ERC en el adulto. En pacientes con ERC ya diagnosticada y albuminuria elevada (ACR > 300mg/g), la monitorización puede realizarse a través del cociente proteína/creatinina (PR/CR) (327).

	A1 (normal o incremento leve)	A2 (incremento moderado)	A3 (incremento grave)
ACR (mg/g)	< 30	30-300	>300
PR/CR (mg/g)	< 150	150-500	>500
EAU (mg/24h)	< 30	30-300	>300
EPU (mg/24h)	< 150	150-500	>500
Tira reactiva	Negativa a indicios	Indicios a +1	≥ +1

Tabla 9. Categorías de albuminuria/proteinuria. *Modificado de García-Maset et al.*

En cuanto a las alteraciones del sedimento urinario, hay una amplia variedad de elementos que pueden aparecer en el contexto de varias patologías renales o urinarias: hematíes dismórficos (glomerulonefritis proliferativas, vasculitis), cilindros leucocitarios (pielonefritis, nefritis intersticiales), lipídicos (patologías proteinúricas), células tubulares, etc (326). Por otro lado, la realización de técnicas de imagen con la ecografía renal como la técnica esencial, permite identificar anomalías estructurales que indiquen la presencia de lesión renal, así como descartar patología de la vía urinaria; además, es fundamental para la toma de biopsias. De hecho, la presencia de anomalías del parénquima renal en estas, independientemente del valor del FG u otros marcadores de daño renal, son criterios de ERC. Otro aspecto importante es la alteración de la función tubular, de origen habitualmente genético, cuyos síndromes son patognomónicos de enfermedad renal. Por último, cabe destacar que los pacientes sometidos a trasplante renal se consideran que tienen ERC, independientemente del valor de su filtrado o de la presencia de marcadores de daño (327).

1.2.3 Epidemiología.

La ERC está reconocida como un problema mayor de salud pública. Su importancia radica en el impacto que tiene al incrementar el riesgo de muerte por todas

las causas, de enfermedad cardiovascular y de progresión hacia el fracaso renal (332). Se estima que esta enfermedad afecta entre el 10-16% de toda la población de Europa, Australia, Asia y EE. UU. (333). En 2021, una declaración conjunta de la American Society of Nephrology, la European Renal Association y la International Society of Nephrology estableció que más de 850 millones de personas en el mundo padecían esta enfermedad, el doble de la prevalencia de diabetes (422 millones) y 20 veces más que la de cáncer (42 millones) (326). En un estudio retrospectivo de Reino Unido se observó que el estadio más frecuente de esta enfermedad corresponde al 3, con cerca del 90% de los casos, estando el 84% en estadio 3a y el 16% en 3b (334). Datos de la American National Health and Nutrition Examination Survey han demostrado que la prevalencia de ERC en estadios 1 a 4 entre los años 1999 y 2004 aumentó significativamente comparado con un periodo similar entre 1988 y 1994 (13,1 vs 10,0%) (335). Este aumento se asoció al envejecimiento poblacional, así como a la mayor prevalencia de hipertensión arterial y diabetes. Un metanálisis llevado a cabo para analizar la prevalencia global según múltiples factores, arrojó los siguientes datos (336): una prevalencia global del 13,4% teniendo en cuenta todos los estadios de la enfermedad y del 10,6% según los estadios 3 a 5. La ERC se correlacionó con la hipertensión arterial y con la diabetes, y no con la obesidad en este estudio. También se observó un aumento progresivo con la edad y fue más frecuente en mujeres que en hombres (12,8 vs 14,6%). Europa presentó la mayor prevalencia de enfermedad 18,38%.

Los datos en España son concordantes con los expuestos para países de su entorno. El Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular (ENRICA) muestran una prevalencia del 15,1% en cualquiera de sus estadios (337), similar al 14,4% de población atendida en atención primaria reportada por el estudio IBERICAN (338). Se objetiva un aumento de la prevalencia respecto a la información previa del estudio EPIRCE (339).

1.2.4 Fisiopatología. Manifestaciones sistémicas.

La agresión que los factores de riesgo o diferentes entidades nosológicas producen sobre la unidad funcional renal, la nefrona, conlleva a la pérdida de estas. Como resultado, se producen respuestas adaptativas en las nefronas remanentes que

degeneran en hipertensión e hiperfiltración glomerular, provocando un daño sostenido en ellas (340). La hipertensión glomerular induce un aumento de tamaño de las nefronas, a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del factor de crecimiento transformante α (TG α) entre otros, como mecanismo compensador para mantener el FG total y reducir la presión intraglomerular (341). En esta circunstancia, los podocitos deben someterse a hipertrofia para mantener la barrera de filtración a lo largo de una superficie de filtración ampliada. Esta hipertrofia es limitada, por lo que más allá de un cierto umbral, la disfunción de esta barrera comienza a manifestarse inicialmente como proteinuria leve (342). Como se ha demostrado con anterioridad, la proteinuria implica una toxicidad intrínseca que se traduce en daño tubulointersticial, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad renal (343).

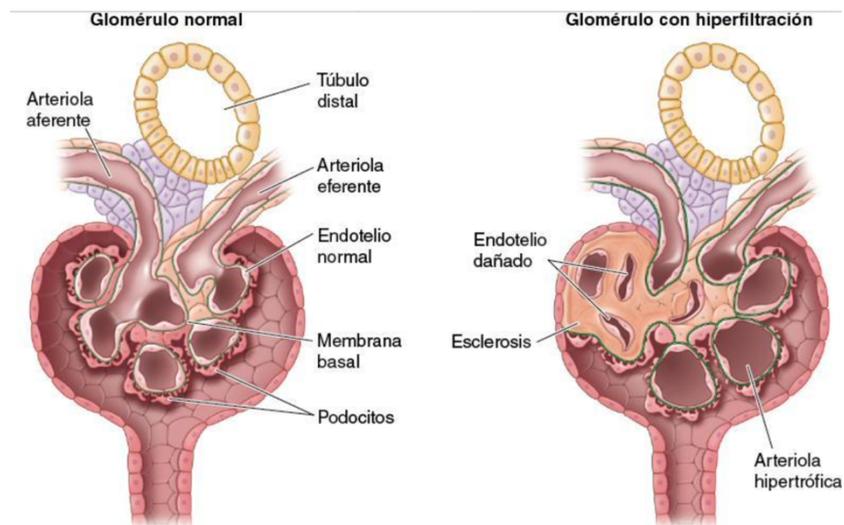


Figura 16. Afectación glomerular en la ERC.

En etapas posteriores de la ERC, el aumento del estrés por cizallamiento de los podocitos promueve su desprendimiento. Las células epiteliales parietales, son las progenitoras de los podocitos, pero la proteinuria y otra serie de factores inhiben su potencial para reemplazar aquellos que se pierden. El daño ocasionado conduce a una respuesta de reemplazo de tejido renal por tejido fibroso a diferentes niveles: glomerulosclerosis focal, segmentaria, global y, finalmente, atrofia de nefronas. Por otro lado, la hiperfiltración glomerular y la proteinuria implican una mayor carga de trabajo en el túbulo contorneado proximal, cuyas células, activadas a través de la

albuminuria y componentes del sistema inmune, segregan mediadores pro-inflamatorios que promueven la inflamación intersticial. Esta, asociada a la glomeruloesclerosis progresiva, estimula la atrofia tubular y la fibrosis intersticial. Una consecuencia es la alteración del componente vascular de la nefrona, lo que conduce a isquemia. Finalmente, el proceso implica una mayor sobrecarga de trabajo para las nefronas restantes, que tienen que aumentar aún más su tamaño para satisfacer las demandas de filtración, cerrándose así el círculo vicioso (342).

La pérdida progresiva de la función renal degenera en afectaciones sistémicas, derivadas de tres mecanismos: acumulación de sustancias, pérdida de homeostasis de líquidos, electrolitos y disregulación hormonal e inflamación progresiva y afectación vascular renal. A continuación, se resumen los principales:

- a) Uremia: la pérdida progresiva de función renal conduce al cúmulo de sustancias urémicas en el organismo, por cuyo efecto biológico adverso son conocidas como toxinas urémicas. Son complejas, siendo sus efectos bioquímicos y fisiopatológicos no conocidos completamente, algunos son consecuencia directa mientras que otros se deben a la interacción de estas toxinas con componentes secundarios, como se comprobará a lo largo de este texto. Se piensa que contribuyen a la inflamación, disfunción inmunológica, eventos cardiovasculares, disfunción plaquetaria, traslocación bacteriana, así como a la propia progresión de la ERC. A día de hoy, la capacidad para acumularse no es predecible, así como parece no correlacionarse estrictamente con las medidas de la función renal (344).

- b) Anemia: es típica en pacientes con ERC, siendo de características normocíticas y normocrómicas. Presenta una relación inversamente proporcional al FG. El riñón es la principal fuente de eritropoyetina (EPO) que estimula la producción de células rojas y regula la homeostasis de la hemoglobina. Las concentraciones de EPO pueden ser normales o incluso algo elevadas, sin embargo, estas se consideran inapropiadamente bajas respecto a pacientes con similar rango de anemia y sin ERC. La uremia induce inhibidores de la eritropoyesis, reduce la vida

de los hematíes y altera el metabolismo del hierro. Se asocia a peores resultados con reducción de la calidad de vida, aumenta la incidencia de enfermedad cardiovascular, favorece el deterioro cognitivo, implica mayores rehospitalizaciones y un aumento de la mortalidad (344).

- c) Alteración del metabolismo mineral óseo: los riñones sanos equilibran el calcio y fósforo sérico a través de la regulación de la absorción intestinal (convirtiendo la vitamina D en calcitriol) y la excreción tubular renal (a través del feedback negativo sobre la PTH). La aparición de enfermedad mineral ósea es un hallazgo común en la ERC resultado de anomalías en el metabolismo del calcio y fósforo, la PTH y la vitamina D. Conforme la ERC progresa, la vitamina D activa se reduce, provocando hipocalcemia que induce un hiperparatiroidismo secundario (y hasta terciario) que estimula la actividad de los osteoclastos. Consecuentemente, se produce un aumento del fósforo y PTH en sangre, con concentraciones de calcio que pueden variar (bajo, normal o, incluso, alto), y tiene lugar una alteración del recambio óseo (mineralización, crecimiento y fortaleza) que se puede manifestar como dolor óseo, aumento de la fragilidad y calcificaciones extrínsecas que afectan a la pared vascular o la piel (344).
- d) Acidosis metabólica: es el resultado de la pérdida del riñón dañado para secretar amonio y aumentar la excreción de iones de hidrógeno. Empeora la enfermedad mineral ósea ya que favorece el hiperparatiroidismo secundario, provocando también un desgaste de la musculatura. Se piensa que la pérdida progresiva del FG puede ser efecto de una acidosis crónica (344).
- e) Hipertensión arterial: se atribuye a la retención hidrosalina y el aumento del tono vascular que se debe a una pérdida de la supresión del sistema nervioso simpático y del SRAA. La disfunción endotelial, con niveles bajos de óxido nítrico (influenciado por la uremia) y altos de endotelina, es otro de los mecanismos que participan. El hiperparatiroidismo conduce a calcificación vascular así como a vasoconstricción, favoreciendo este proceso. Esto explicaría la hipertensión

sistólica aislada resistente a tratamiento, relativamente frecuente en la ERC (345).

- f) **Complicaciones neurológicas:** se pueden dividir entre las que afectan al sistema nervioso periférico y las que afectan al sistema nervioso central. La ERC induce una neuropatía progresiva que envuelve a los axones motores y sensitivos, pudiendo afectar hasta el 50% de los pacientes en estadio final. Se produce por varios mecanismos, entre los que destaca el acúmulo intracelular de calcio, el acúmulo de sustancias neurotóxicas o el aumento de PTH. Los nervios acústicos y olfativos pueden verse afectados por la uremia. La afectación del sistema nervioso central es variada, desde delirio, encefalopatía y déficit cognitivo hasta mioclonías, asterixis y crisis epilépticas. Las causas son múltiples, si bien el fallo de la barrera hemato-encefálica, probablemente secundaria a la inflamación crónica de la ERC, haría que esta fuera más permeable a diversas sustancias potencialmente neurotóxicas que se acumulan en mayor cuantía como resultado de la ERC (346).
- g) **Malnutrición:** numerosos mecanismos causan malnutrición, debilidad e inflamación en los pacientes con ERC. Aunque la dieta puede influir, la inflamación parece jugar un papel importante en este proceso. En la malnutrición pura aparece una reducción de la concentración de albúmina, aunque no muy marcada. No obstante, en aquellos pacientes que presentan datos de inflamación, esta reducción de la albúmina es más marcada. Por tanto, la malnutrición hace referencia no sólo a una reducción de la toma de proteínas, si no también a la toma de cantidades insuficientes para las necesidades del organismo (347). Un estudio asoció un score basado en malnutrición-inflamación con una mayor probabilidad de ingresos hospitalarios y muerte (348).

1.2.5 Estadiaje de la ERC. Historia natural.

La clasificación de la ERC fue actualizada por última vez en el año 2014. Contempla una división en 6 categorías en función del FG, que se complementan con 3

categorías de riesgo según la proteinuria (fundamentalmente guiada por el cociente ACR). Tanto la disminución del FG como el aumento del cociente ACR se asocian a un aumento de eventos adversos: mortalidad global y cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal. La coexistencia de ambos factores multiplica el riesgo. Cuando un paciente inicia diálisis, se estratifica en la categoría G5D y, si es trasplantado, en estadios G1T a G5T en función del FG (327).

		Categoría Albuminuria		
		A1	A2	A3
Categoría FG		Normal o ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
		<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
G1	Normal o elevado ≥90			
G2	Ligeramente disminuido 60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido 45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido 30-44			
G4	Gravemente disminuido 15-29			
G5	Insuficiencia renal <15			

GxT: si trasplante en función del FG

G5D: si diálisis

Figura 17. Estadios ERC según KDIGO. Los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global y cardiovascular, fracaso renal agudo, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante y progresión de la enfermedad renal). Verde: bajo riesgo. Amarillo: moderadamente aumentado. Naranja: alto riesgo. Rojo: muy alto riesgo.

La afectación inicial renal puede cursar con una amplia variedad de manifestaciones clínicas, desde estar completamente asintomático hasta la necesidad de terapia renal sustitutiva (Renal Replacement Therapy: RRT). La pérdida gradual de función renal es habitualmente asintomática. Sin embargo, con el avance de la enfermedad a estadios mayores, pueden desarrollarse diferentes síntomas como la sobrecarga de volumen con signos de IC, hiperpotasemia (hiperkalemia), acidosis

metabólica, hipertensión o anemia. En el estadio final, los síntomas se derivan fundamentalmente de la uremia: náuseas y vómitos, pericarditis, neuropatía. La aparición de síntomas urémicos no se correlaciona con los niveles de uremia, pudiendo presentar síntomas con niveles relativamente bajos (por ejemplo 60 mg/dL en pacientes ancianos) y encontrarse asintomático con niveles relativamente elevados (344).

Clásicamente, las lesiones renales se han dividido en: prerrenales, intrarrenales y posrenales. Es de destacar que cualquier causa, si es lo suficientemente severa o mantenida en el tiempo, puede conducir a ERC. Las más frecuentes en el desarrollo de esta patología son la diabetes y la hipertensión, que condicionan entidades específicas como la nefropatía diabética y la nefropatía hipertensiva. La presencia de fracaso renal agudo mantenido puede degenerar en el desarrollo de ERC. Otras causas pueden ser patologías del parénquima renal como las glomerulonefritis, la poliquistosis o las alteraciones tubulointersticiales. El cáncer en sí mismo o la quimio o radioterapia también pueden producir afectación renal, así como determinadas entidades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico). Finalmente, la pérdida de masa renal por agenesia o nefrectomía y las obstrucciones del tracto urinario pueden condicionar la aparición de esta enfermedad. La lista de entidades que son potencialmente consideradas como etiología de esta patología es extensa y sobrepasa la finalidad de este capítulo (349).

No todos los individuos presentan progresión de la pérdida de función renal. Algunos estudios han mostrado tasas elevadas, mientras que otros sugieren que la enfermedad tiene un curso más estable (350). Parece evidente que la progresión se debe a un cúmulo de factores que pueden marcar, en cierta medida, el devenir de la enfermedad: enfermedad de base, presencia de comorbilidades, tratamiento recibido, genética, lugar geográfico, estado socioeconómico, etc. (344). Datos epidemiológicos nos enseñan que la transición entre FG 15-60 mL/min/1,73m² hacia estadios finales podría ser de 1,5% al año, mientras que entre G2 y G3 sería de 0,5% al año (351,352). Cuando un paciente alcanza la categoría G5, se encuentra en el estadio final de la enfermedad, lo que supone que su función renal no puede sostener la vida durante mucho tiempo. De acuerdo con la OMS, hasta 864.226 de los fallecimientos (el 1,5% del

total mundial) acontecidos globalmente eran atribuibles a esta condición en el año 2012. Es responsable de 12,2 muertes por 100.000 personas. Existen proyecciones que sostienen que para el año 2030 esta tasa de mortalidad aumentará hasta 14 muertes por 100.000 personas (344).

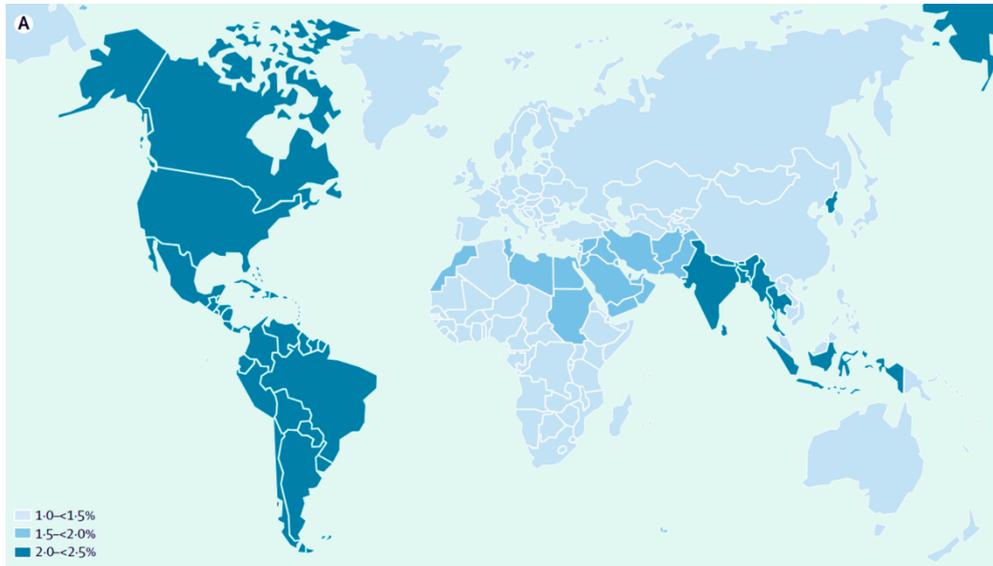


Figura 18. Proporción mundial de muertes atribuidas a ERC. *Modificado de Webster A. et al.*

1.2.6 ERC y riesgo cardiovascular.

La relación entre la ERC y las enfermedades vasculares ha sido bien establecida a lo largo de las últimas décadas. Datos del EE. UU. del año 2020 dejan claro que los pacientes con ERC presentan una mayor carga de enfermedad cardiovascular (prevalencia del 63,4% en estadios iniciales, 66,6% en G3 y tres cuartas partes – 75,3%- en estadios G4-5) que aquellos que no sufren de patología renal (37,5%) (353). El CKD Prognosis Consortium ha llevado a cabo una serie de metaanálisis para valorar la asociación del FG y la albuminuria con la mortalidad. En ellos, se ha observado que ambos factores se asocian de manera independiente con una mayor mortalidad cardiovascular, pudiendo alcanzar hasta HR 9,5 en pacientes en G4 + A3 respecto a las poblaciones sanas (333).

La ERC se asocia con un amplio espectro de patología cardiovascular: enfermedad coronaria, IC, ictus, enfermedad arterial periférica, aneurisma de Ao, etc. Esta relación entre ERC y diversas entidades cardiovasculares es reflejo, probablemente, de las diversas consecuencias fisiopatológicas de la enfermedad renal. De hecho, los dos marcadores principales de esta enfermedad (FG y albuminuria) podrían ser consecuencia de dos mecanismos patológicos diferentes. Así, las toxinas urémicas y cambios en el metabolismo mineral óseo están más relacionados con la reducción del FG, mientras que la albuminuria condicionaría disfunción endotelial e inflamación (354).

Una primera aproximación permite observar que existen múltiples factores de riesgo compartidos. La hipertensión arterial es una de las principales causas de ERC y, por supuesto, uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares (355). Existen datos que sostienen que hasta un 71,8% de los pacientes con ERC padecerían hipertensión arterial (353). Esta aparece por la retención de sodio, la activación del SRAA y la estimulación del sistema nervioso simpático que es estimulada por la patología renal (354). Una relación similar presenta la diabetes mellitus, que es responsable de alteraciones macrovasculares (ejemplo la enfermedad coronaria) y microvasculares, que son las que conducen a la nefropatía (356), si bien también se puede asociar con patología cardíaca como la IC. La prevalencia de diabetes en la ERC se estima en 32,8% (353). Esta produce un aumento de radicales libres de oxígeno que termina produciendo vasoconstricción en la nefrona y degenera en la aparición de nefropatía (357). La obesidad, además de favorecer los factores anteriores, a nivel renal genera hiperfiltración y, por tanto, un estado proinflamatorio leve que se ha demostrado también afecta al riesgo cardiovascular (358). La prevalencia de obesidad en ERC se estima en torno al 17,5% (353). También la dislipemia se ve influenciada por la ERC, siendo de carácter más aterogénico (más triglicéridos y LDL y menos HDL), influenciándose por las toxinas urémicas (354); como consecuencia existe un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (359).

La alteración del metabolismo mineral óseo también condiciona el riesgo cardiovascular. Los trastornos secundarios a este (como el aumento del fosfato y la PTH, entre otras) contribuyen a la calcificación arterial, aumentando su rigidez. La

hiperfosfatemia es fundamental en la calcificación vascular; asimismo, se sabe que tiene un efecto deletéreo cardiovascular en este tipo de pacientes y se relaciona con la aparición de hipertrofia ventricular e IC (354). El ambiente urémico, a través del daño en el ADN, favorece la calcificación de la musculatura lisa vascular activando la osteogénesis a este nivel (360). Estos efectos son importantes ya que se ha demostrado que la calcificación vascular implica un mayor riesgo de mortalidad y efectos adversos cardiovasculares (361).

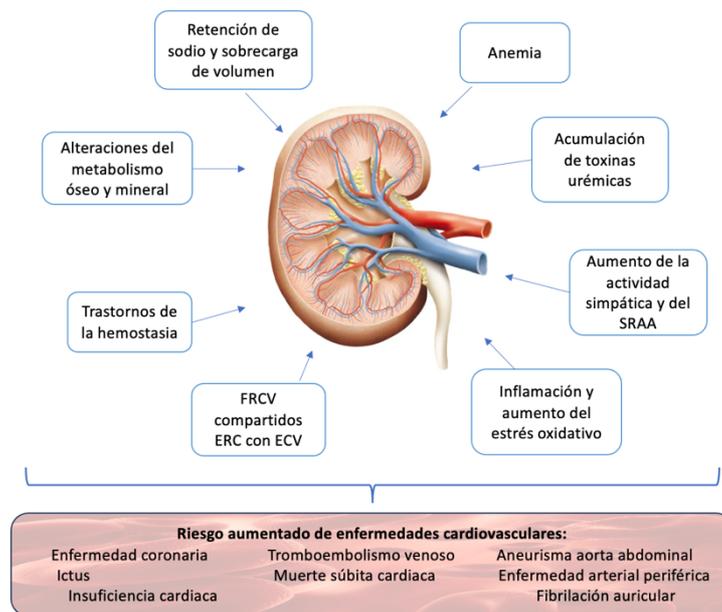


Figura 19. Mecanismos subyacentes al riesgo cardiovascular en la ERC.

La anemia es una complicación habitual de la ERC causada por varios mecanismos. Puede condicionar la aparición de hipertrofia ventricular e IC (362). La inflamación, originada en la ERC por múltiples vías (acumulación de citoquinas, uremia, estrés oxidativo...) produce remodelado cardíaco y fibrosis miocárdica (363), que en estadios avanzados de la enfermedad puede llevar al depósito de colágeno entre los capilares y los miocardiocitos, lo que se conoce como miocardiopatía urémica. Es característica de estadios avanzados de ERC, presentando importante hipertrofia ventricular y disfunción diastólica (364).

El metabolismo del sodio y el potasio también es importante por su efecto cardiovascular. La relación entre la toma de sodio y el riesgo cardiovascular está ampliamente establecida (354). La sobrecarga de volumen junto con la toma de sal de sodio son claves, contribuyendo a la hipertrofia y dilatación ventricular, así como a la aparición de disfunción diastólica (365). Además, la activación del SRAA, con un rol fundamental en la excreción de sodio y la vasoconstricción glomerular, junto con la mayor actividad del sistema nervioso simpático, contribuyen a la aparición y perpetuación de la hipertensión. Esta situación induce hipertrofia ventricular, disfunción endotelial y aumenta el riesgo de IC y de mortalidad (354). Por otro lado, la alteración en los niveles de potasio (tanto por exceso - hiperkaliemia - como por defecto - hipokaliemia -) conducen a la aparición de taqui o bradiarritmias, que pueden desembocar en episodios de muerte súbita.

1.2.7 Estado protrombótico en la ERC.

Anomalías en la coagulación son generalmente observadas en la ERC, implicando un riesgo alto de trombosis (366). Un metaanálisis de 83 estudio demostró una relación lineal donde el riesgo de ictus aumentaba un 7% por cada pérdida de 10 mL/min/1,73m² de FG (367). Esta situación es el resultado de diversas circunstancias que convergen en la ERC, como son: la labilidad en el control de la TA debido a la activación del SRAA, la anemia y la ultrafiltración en pacientes en hemodiálisis, la calcificación arterial, toxinas vasculares como la urea o el fósforo, la inflamación o la disfunción plaquetaria, entre otras (368).

Se ha demostrado que la ERC induce una pérdida de función endotelial, responsable de regular la formación de trombos en condiciones fisiológicas en mayor medida que en individuos sanos, habiéndose observado, además, una mayor afectación de la función vascular no dependiente del endotelio, lo que sugiere una contribución más marcada de factores como la inflamación, oxidación o calcificación al problema vascular (369). Incluso, la activación plaquetaria ocurre en etapas iniciales de la enfermedad y presenta una relación inversamente proporcional al FG, constatándose unos niveles más alto de P-selectinas en pacientes con ERC respecto a controles sanos

(370,371). Sin embargo, la acción plaquetaria también se ve afectada por hipofunción en la enfermedad renal crónica como veremos más adelante. La explicación a esta discrepancia no está clara, pudiendo basarse en el “agotamiento plaquetario”, de forma que la mayor actividad inducida inicial termine degenerando en una pérdida de la función de éstas. También pueden influir las diferentes etiologías de la ERC, así como las comorbilidades que se asocian (372).

Por otro lado, la expresión de marcadores asociados con la coagulación, como el factor de von Willebrand, el fibrinógeno o el factor VII, entre otros, está elevada en pacientes con ERC. Existe evidencia que sostiene la relación entre ERC y la aparición de enfermedad tromboembólica venosa, que podría explicarse por esta mayor concentración de factores (354,366). El factor tisular (TF), que regula la vía extrínseca de la coagulación, parece jugar un papel clave en facilitación trombogénica de esta entidad, demostrándose tanto como un factor trombótico, así como un agravante de la función renal (366). Niveles más elevados de TF en sangre de pacientes con ERC respecto a controles sanos ya han sido reportados (373). Estos, se correlacionaban con los niveles de toxinas urémicas, que favorecen la acción del TF al aumentar su expresión endotelial, su nivel en plasma o estimular su actividad (366).

Frente a toda esta situación pro-trombótica, no es de extrañar que la ERC se asocie a mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Otro metaanálisis de 21 estudios prospectivos encontró que el $FG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ se asoció con un aumento del riesgo de ACV, persistiendo a lo largo de los subgrupos (65). La albuminuria per se, también se ha asociado de forma independiente a mayor riesgo de ictus (374). Es importante remarcar que hay trabajos que sostienen que aquellos pacientes que sufren un ACV, presentan peores resultados de mortalidad y estado funcional con peores niveles de función renal (375) y mayor riesgo de transformación hemorrágica (376).

1.2.8 ERC y riesgo hemorrágico.

Aunque tradicionalmente trombosis y sangrado se han visto como elementos opuestos, existen circunstancias donde ambos procesos pueden ocurrir en tándem. Un

claro ejemplo es la ERC donde los pacientes con mayor riesgo tromboembólico padecen un mayor riesgo hemorrágico de forma paradójica (370). No en vano, al igual que se ha especificado con el riesgo de ACV, un estudio retrospectivo encontró un aumento del riesgo hemorrágico del 9% por cada pérdida de 10 mL/min/1,73m² en el FG. Asimismo, la albuminuria también tuvo un comportamiento independiente en la predicción de eventos hemorrágicos (377). Se estima que hasta un 40-50% de los pacientes con ERC tienen un evento de sangrado en el seguimiento (378). De manera destacada, se ha reportado que los sangrados de origen gastrointestinal en esta cohorte de pacientes no se relacionan con los factores de riesgo convencionalmente asociados a estos (como edad, diabetes, género, tratamiento, etc.) e implican, como hallazgo de importante magnitud, un aumento de mortalidad (370,379). Adicionalmente, la evaluación de la cohorte del estudio Rotterdam mostró un mayor riesgo de ACV hemorrágico, y no isquémico, en función del grado de FG (380).

La vulnerabilidad para los sangrados se sustenta en varias alteraciones de los elementos implicados en la hemostasia. Las plaquetas, como se han expuesto, adquieren un papel primordial. No está claro si el número de plaquetas se ve afectado en la ERC de forma general, aunque la aparición de plaquetopenia si se asocia en pacientes que reciben hemodiálisis hasta un 20%. Este hecho puede ser resultado de un consumo por activación continua (por ejemplo, los elementos que componen la diálisis) y/o una reducción de la producción de estas por los megacariocitos. No obstante, la pieza fundamental se debe a una alteración de la función plaquetaria. Como se ha comentado, a pesar de la tendencia a la hiperactividad de estas, también existe una pérdida implícita de su acción. Este déficit de agregación plaquetaria es secundario a la afectación de múltiples vías: colágeno, AA o epinefrina (372). También la vía ADP se ha demostrado reducida en pacientes con ERC sin diálisis, acentuándose a mayor grado de uremia (381). Asimismo, la presencia de fragmentos de fibrinógeno parece competir con el receptor de fibrinógeno de la vía GP IIb-IIIa, inhibiendo la actividad plaquetaria (382). La acumulación de toxinas urémicas altera la reactividad plaquetaria tanto por exceso como por defecto en función del tipo de toxina que se genere (372). Con todo, se ha demostrado que la diálisis reduce la pérdida de agregación plaquetaria, mejorando la

funcionalidad de estas, lo que soporta el concepto de disfunción plaquetaria inducida por la uremia (383).

Los niveles plasmáticos de prostaciclina - que modulan el tono vascular – y la generación de óxido nítrico – inhibe la agregación plaquetaria - y la concentración de sus metabolitos están aumentados en el plasma urémico, lo que contribuye al defecto de la hemostasia. El factor de von Willebrand también se ve alterado en este ambiente urémico, lo que afecta a su interacción con las plaquetas y, por tanto, aumenta el riesgo de sangrado. Por último, la anemia en sí misma también favorece este riesgo, ya que entorpece la interacción de las plaquetas con el endotelio vascular, reduce la activación por vía de la ADP y aumenta el óxido nítrico (378).

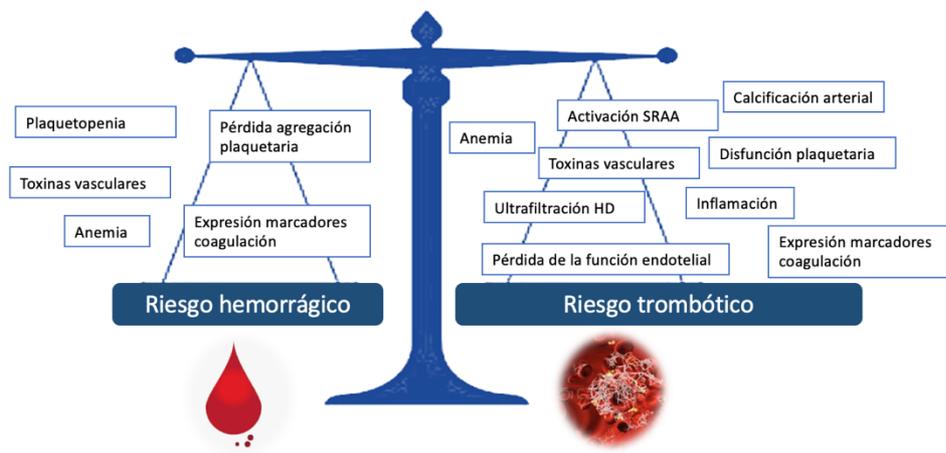


Figura 20. Elementos componentes del riesgo hemorrágico y trombótico en los pacientes con ERC.

1.2.9 ERC estadio 5-final. Terapia renal sustitutiva: Diálisis. Trasplante renal.

Como se ha visto a lo largo de este capítulo, el último estadio de clasificación de la ERC implica una pérdida muy significativa y, con el paso del tiempo, cuasi-total de la función renal. Lleva implícito un empeoramiento clínico, una mayor aparición de comorbilidades y una alta tasa de complicaciones vasculares y mortalidad. Sin RRT, la función renal en estadio final es incompatible con la vida más allá de un cierto periodo de tiempo.

La hemodiálisis es una técnica de depuración extracorpórea de la sangre que suple parcialmente las funciones renales de excretar agua y solutos, y de regular el equilibrio ácido-base y electrolítico. Consiste en interponer entre dos compartimentos líquidos (sangre y líquido de diálisis) una membrana semipermeable, constituida por un filtro o dializador. Este permite que circulen agua y solutos de pequeño y mediano peso molecular, pero no proteínas o células sanguíneas. Se basa en dos principios físicos: la difusión (transporte por conducción: gradiente de concentración entre compartimentos) y la ultrafiltración (transporte por convección: gradiente de presión entre compartimentos) (384). Por otro lado, desde el primer trasplante renal realizado en 1954, se han sucedido múltiples técnicas, estudios y tratamientos para favorecer esta terapia. De forma teórica, es el tratamiento de elección de los pacientes con ERC en estadio final (385).

La mayoría de los pacientes con ERC son tratados con hemodiálisis o diálisis peritoneal, con una prevalencia global de 280 por millón de personas en comparación con los 65 por millón de personas que disponen de un trasplante funcional (344). La supervivencia a 5 años de los pacientes en diálisis es entre un 13 y un 60% inferior respecto a la misma edad en pacientes sin esta condición (386). Un metaanálisis comparativo de pacientes en diálisis respecto a trasplantados encontró una reducción de la mortalidad, de los eventos cardiovasculares y una mejoría en la calidad de vida (387). En la actualidad, la supervivencia al trasplante con injerto funcional tras el primer año excede el 90%, aunque decrece hasta el 40% a los 10 años. Incluso se ha postulado que un menor FG y la albuminuria en los receptores son factores de riesgo para pérdida del injerto y mortalidad (349).

1.2.10 Tratamiento de la ERC.

El tratamiento de la ERC estará enfocado, fundamentalmente, en el control de los factores de riesgo que tienen un rol importante en la evolución y pronóstico de la enfermedad. Además, algunas de las entidades específicas que se derivan de la fisiopatología de la enfermedad también son susceptibles de recibir tratamiento

dirigido. En todo paciente con ERC, se recomiendan una serie de medidas no farmacológicas, destinadas a mejorar la calidad de vida y a ayudar al control de los factores de riesgo:

- Ejercicio físico: se recomienda 30-60 minutos de ejercicio moderado, 4 a 7 días por semana. Se priorizan programas individualizados a las características del paciente e instauración paulatina en tiempo e intensidad.
- Dieta: de tipo mediterránea, con alimentos ricos en fibra, evitando grasas saturadas y trans e individualizando según factores de riesgo existentes (por ejemplo, evitar alimentos ricos en potasio en pacientes con hiperparatiroidismo).
- Se recomienda reducir la ingesta de alcohol a menos de 12-14 gramos/día. Se debe abandonar el tabaquismo (327).

El fundamento del tratamiento farmacológico en la enfermedad renal crónica se basa en la nefroprotección, que no es más que la instauración de medidas farmacológicas que han demostrado un beneficio pronóstico, enlenteciendo el curso de la enfermedad y disminuyendo la proteinuria. Asimismo, la mayoría de estos tratamientos suelen entrañar un beneficio cardiovascular añadido. Hasta ahora, los fármacos encargados del bloqueo del SRAA, habían sido los únicos con evidencia clínica sobre la historia natural de la patología. Recientemente, los fármacos inhibidores de la SGLT2 han demostrado, tanto en pacientes con ERC diabéticos y no diabéticos, no solo enlentecer la progresión de la enfermedad, sino también una mejoría de la supervivencia.

- a) Hipertensión: las diferentes guías de práctica clínica difieren en cuanto al objetivo de control, de forma que las guías de la ESC aconsejan unos valores $< 140\text{mmHg}$ de TA sistólica, independientemente del nivel de proteinuria mientras que las guías KDIGO son más agresivas, aconsejando un valor $< 120\text{mmHg}$ de TA sistólica usando inhibidores del SRAA si los pacientes presentan un $\text{FG} < 60\text{ mL/min/1,73m}^2$ (327). Los ensayos clínicos en personas con ERC diabética y no diabética han establecido un fármaco inhibidor el SRAA como un IECA o ARA II

como primera opción de tratamiento en pacientes hipertensos con ERC, especialmente en aquellos con albuminuria moderada o severa, donde se encontró que estos agentes reducían la proteinuria, la tasa de disminución de la tasa de filtración glomerular y el riesgo de evolución hacia ERC terminal. Los IECA o ARA II deben administrarse en las dosis máximas toleradas para lograr una nefroprotección óptima. Los antagonistas de los canales de calcio dihidropiridínicos deben usarse combinados con fármacos inhibidores de SRAA, ya que aislados han demostrado aumentar la proteinuria en pacientes renales. Combinados con estos, parecen mejorar los resultados de evolución de la enfermedad renal. Los diuréticos son particularmente útiles en pacientes con CKD, por presentar mayor sensibilidad al sodio, ya que estos suelen tener alta prevalencia de hipertensión resistente al tratamiento. En pacientes con estadios más avanzado de la enfermedad, especialmente con estadio > 4, debe considerarse sustituir los diuréticos tiazídicos por aquellos de asa. Además, los diuréticos pueden reducir eficazmente la proteinuria cuando se añaden a los bloqueadores del SRAA en la ERC con proteinuria. En pacientes en los que la terapia con fármacos antihipertensivos triples no consiga controlar la TA, los BB y los bloqueadores alfa-1 pueden ofrecer una ayuda importante, ya que la actividad simpática aumenta en la ERC. Sin embargo, sus efectos en la ERC no se han probado en ensayos clínicos. El uso de espironolactona como cuarto agente antihipertensivo en pacientes con ERC en estadio > 3b no es aconsejable, excepto en circunstancias especiales (388).

- b) Diabetes mellitus: Los valores séricos de HbA1c son el parámetro de referencia para el control a largo plazo de la glucemia, idealmente se recomiendan niveles HbA1C < 7%. El riesgo de hipoglucemia es más elevado en pacientes con diabetes y ERC, dado que tanto la insulina, como los antidiabéticos orales (ADO) son mayoritariamente de eliminación renal, por tanto, las dosis deben reducirse con la progresión de la ERC. La metformina en pacientes con DM-2, ERC y FG ≥ 30 mL/min/1,73 m², se recomienda como tratamiento de primera línea para la hiperglucemia junto a los iSGLT2, con ajuste según función renal con igual pauta en pacientes trasplantados de riñón (389). Los iSGLT2 se introdujeron por

primera vez como agentes hipoglucemiantes orales que reducen la glucosa plasmática inhibiendo la reabsorción renal de glucosa a través de los transportadores SGLT-2, ubicados en el túbulo contorneado proximal. Los beneficios cardiovasculares mostrados en los ensayos de los iSGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 han incluido una gran proporción de pacientes con ERC, mostrando además reducciones marcadas y homogéneas (alrededor del 40 %) de los endpoints renales. Estos beneficios protectores renales han sido corroborados en tres grandes ensayos (CREDENCE, DAPA-CKD Y EMPA-KIDNEY) sobre la ERC diabética y no diabética, en los que los inhibidores de SGLT2 se utilizaron asociados a la terapia estándar (IECA o ARA II en las dosis máximas toleradas) (327).

Con base en ello, el KDIGO Work Group consideró para la mayoría de los pacientes con DM-2, ERC y $FG \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ el tratamiento con un iSGLT2, independientemente de la etapa de ERC o el nivel de control glucémico. La elección de un iSGLT2 se debería priorizar, por ser fármacos con beneficios renales o cardiovasculares documentados, teniendo en cuenta el FG, ya que el grado de función renal influye en la eficacia antihiper glucémica, pero no en el beneficio cardiovascular y renal (389).

Los agonistas del receptor GLP-1 han demostrado beneficio cardiovascular y reducción en la proteinuria. Se recomienda su utilización en pacientes con DM-2 y ERC que no han alcanzado los objetivos glucémicos individualizados a pesar del uso de metformina e iSGLT2, o en aquellos en los que no se pueden usar esos medicamentos, ya que son seguros hasta $FG 15 \text{ mL/min}$ (327).

Las necesidades de insulina son muy variables en función de las necesidades del paciente para asegurar un adecuado control glucémico. Se debe tener en cuenta la individualización del tratamiento, con especial atención al ajuste dosis en función de las cifras de FG (327).

- c) Dislipemia: La dislipemia es otro factor de riesgo cardiovascular a controlar en pacientes con ERC, ya que con $FG 30-59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ son considerados pacientes de alto riesgo y $FG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ de muy alto riesgo cardiovascular. Entre los fármacos hipolipemiantes, la ezetimiba no requiere

ajuste de dosis por insuficiencia renal. Las estatinas de elección son aquellas que presentan eliminación hepática (fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina). En el caso de pacientes trasplantados renales deben tenerse en cuenta determinadas interacciones. Respecto a los nuevos inhibidores de PCSK9, se debe tener en cuenta que sus ensayos excluyeron pacientes con FG por debajo de 20 mL/min/1,73 m² y pacientes trasplantados (327).

- d) **Obesidad:** La obesidad es un factor de progresión renal y es considerado como un objetivo fundamental a tratar en estos pacientes. En la actualidad, únicamente se dispone de los fármacos agonistas de receptores de GLP1, que además de haber demostrado un beneficio clínico neto en la reducción del peso, asocian beneficios renales y se pueden administrar hasta tasas de FG de 15 mL/min/1,73m² (327).
- e) **Anemia:** La anemia asociada a la ERC generalmente es normocítica y normocrómica y, aunque no se trata de la variante ferropénica de esta enfermedad, en ocasiones la corrección de los niveles de hemoglobina (Hb) es deficitaria por falta de hierro. Es interesante remarcar que la anemia de causa renal es un diagnóstico de exclusión. Para el tratamiento se suele emplear suplementos de hierro y la eritropoyetina o alguno de sus derivados sintéticos, que han demostrado disminuir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, corregir los niveles de Hb al de la población general puede no ser beneficioso (344).
- f) **Metabolismo mineral-óseo:** La hiperfosfatemia se debe tratar inicialmente con una dieta adecuada y/o con el uso de captadores de fosfato. Se deberá corregir la concentración sérica de vitamina D hasta al menos de 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L) mediante suplementos. Especialmente en los estadios G4 y G5 se aconseja incluso mantener la PTH en valores ligeramente superiores a la normalidad, pero el hiperparatiroidismo secundario progresivo, con valores de PTH dos o tres veces superiores al valor de referencia a pesar de niveles

adecuados de calcidiol, podrían requerir el inicio de formas activas o análogos de la vitamina D (calcitriol, paricalcitol, alfacalcidol) (327).

- g) Hiperpotasemia: Para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica en ERC disponemos de las resinas de intercambio catiónico, que se encargan de la eliminación de K en el tubo digestivo. Recientemente, se han comercializado dos nuevos quelantes del potasio (el patiromer y el ciclosilicato de zirconio y sodio), que ofrecen una mejor tolerancia y eficacia. El uso de estos nuevos fármacos ha permitido el mantenimiento de otros fármacos que ofrecen nefroprotección, pero que implicaban un aumento del riesgo de hiperkaliemia, como son los fármacos inhibidores del sistema RAA (327).

1.2.11 Impacto socio sanitario.

El aumento de la prevalencia de la ERC en sus diferentes estadios, así como los altos costes y los pobres resultados del tratamiento constituyen una amenaza mundial para los sistemas sanitarios (349). La tasa de crecimiento anual de esta enfermedad en países desarrollados se considera del 5-8% (390). Los pacientes con ERC en estadios iniciales presentan mayor morbilidad y un mayor uso de los sistemas sanitarios que la población general, siendo hasta tres veces mayor la tasa de hospitalización. Los pacientes en diálisis suelen padecer las mismas causas de hospitalización que aquellos sin diálisis, sin embargo, la tasa de hospitalización es el doble. En un análisis de cohortes seguidas durante 66 meses, el coste estimado al año fue de 38.764 \$ en pacientes en estadio 2, 33.144 \$ en estadio 3 y 41.928\$ en estadio 4 (391), datos similares fueron observados en España, donde los agentes eritropoyéticos conllevaban un importante gasto asociado.

El coste de la terapia renal sustitutiva supone gran parte de los presupuestos sanitarios. Alrededor del 90% de los pacientes que reciben RRT se encuentran en países desarrollados. En EE. UU. el gasto previsto en estas terapias en el año 2010 fue de 28.000 millones de dólares. En Europa, la diálisis supone alrededor del 2% del presupuesto

sanitario, destinado a < 1% de la población. En España, un análisis del año 2000 estimó que el coste anual de un paciente en hemodiálisis convencional era de 26.676 €, sin contar las hospitalizaciones, valor que probablemente habrá aumentado en los años recientes. En cuanto al trasplante, las diferentes opciones (donante vivo o donante cadáver) se ha demostrado que es coste-eficiente respecto a la diálisis amortizado en un plazo de 2 años. Datos actualizados del Ministerio de Sanidad en España estiman el coste medio del trasplante renal en 26.729 €, con un coste anual por paciente de casi una cuarta parte respecto a aquellos que reciben diálisis (392). Con todo, la principal limitación a esta terapia sigue siendo la disponibilidad de órganos, trasplantándose en torno a un 20% de los pacientes en un metaanálisis que aglutina resultados de múltiples países (393).

1.3 Fibrilación auricular y enfermedad renal crónica

1.3.1 Epidemiología

Como se ha visto, la FA es la arritmia más frecuente en el mundo, presentando una prevalencia del 2-4% del total de población global (5). Asimismo, la ERC es una enfermedad vastamente extendida, cuya prevalencia varía entre 10-16% del total de población en diferentes regiones del mundo (333). Ambas entidades presentan una relación de retroalimentación, en tanto en cuanto, la ERC aumenta el riesgo de padecer FA, así como la FA se asocia con el desarrollo y progresión de la ERC (370). Estudios poblacionales sugieren que la FA aparece en 1 de cada 5 pacientes con ERC que no reciben RRT (394), aumentando hasta 1 de cada 3 de aquellos en diálisis (395,396). Wetmore et al. transmitieron un hallazgo interesante sobre estos últimos: aunque la prevalencia era superior en pacientes mayores de 60 años, la diferencia respecto a la población que no recibía diálisis fue mayor en menores de 55 años (395). El estudio Niigata, con más de 230.000 pacientes seguidos durante un periodo superior a 6 años, observó la relación entre FA y FG: la prevalencia aumentaba un 32% para pacientes con FG 30-59 mL/min/1,73m² y hasta un 57% en aquellos con FG inferior a 30 mL/min/1,73m² (63). Consecuentemente, la prevalencia de FA es alta con un rango estimado del 16-21% en pacientes con ERC que no reciben RRT y del 15-40% para quienes si precisan esta terapia (397). La albuminuria también se ha relacionado con una mayor tasa de aparición de FA (18).

Por otro lado, se sabe que la FA aumenta la incidencia de ERC. Un metaanálisis que exploraba los efectos de la FA encontró un riesgo relativo de padecer ERC del 1,64 (159). Además, en pacientes con ERC previa, la FA parece deteriorar el FG (63), pudiendo incluso desembocar en la necesidad de RRT, habiéndose encontrado hasta un 67% de aumento de riesgo de esta terapia en pacientes que desarrollan FA en el seguimiento (62). Existe evidencia que sostiene que tras terapia de ablación de venas pulmonares podría mejorar la función renal respecto al tratamiento médico, observándose dicha

mejoría en los pacientes que se mantenían en ritmo sinusal, y no en aquellos con recaídas de FA post-ablación (370).

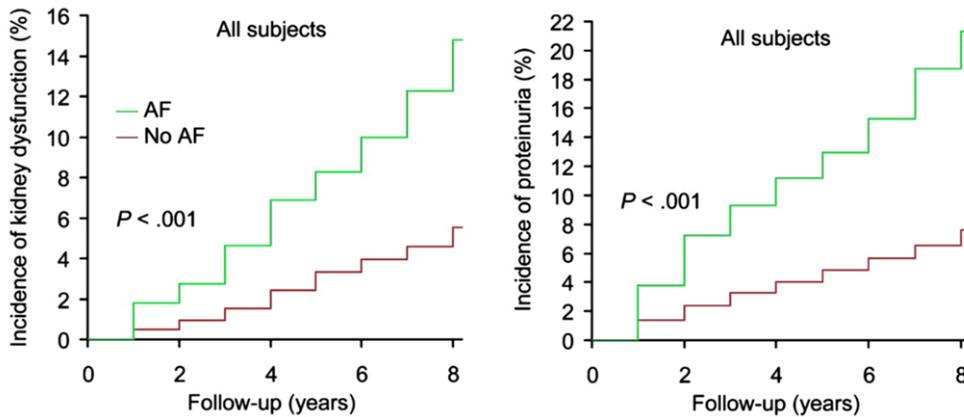


Figura 21. A: Incidencia de ERC según FA. B: Incidencia de proteinuria según FA. *Modificado de Watanabe H. et al*

1.3.2 Fisiopatología común.

La estrecha relación entre FA y ERC se explica por compartir múltiples de factores de riesgo. La acción crónica de estos lideraría una serie de cambios fisiopatológicos que favorecen la aparición de ambas entidades. La hipertensión conduce a hipertrofia ventricular que causa IC y fibrosis miocárdica, ambos predisponentes de FA. A su vez, la IC causaría dilatación auricular y su fibrosis. La enfermedad vascular, coronaria y extracardíaca, relacionada con el perfil lipídico más agresivo y la calcificación vascular, también son predisponentes para la arritmia. Otro ejemplo puede ser la diabetes, establecida como favorecedora de ambas enfermedades, causando afectación micro y macrovascular así como desbalance autonómico (398). De hecho, la finerenona, un fármaco antagonista de los receptores de mineralocorticoides, ha demostrado reducir el riesgo de aparición de FA en el seguimiento de pacientes con ERC y diabetes tipo 2 (399). De igual modo, son varios los mecanismos endógenos que conectan ambas patologías:

- Como se ha visto, la ERC condiciona un estado proinflamatorio, que aumenta según progresa la enfermedad. El proceso inflamatorio se ha revelado como importante en el desarrollo y mantenimiento de la FA. Este rol se respalda

por la evidencia de que fármacos antiinflamatorios, como los glucocorticoides, podrían ofrecer cierta protección contra la FA y preservar la función renal (400).

- Otro importante nexo entre ambas entidades es el SRAA. Este ejerce un papel fundamental en la aparición y desarrollo de la ERC. En cuanto a la FA, induce su aparición fomentando la sobrecarga de presión auricular y el estrés oxidativo, que degeneran en una mayor fibrosis auricular. Los fármacos inhibidores de este sistema pueden ser un factor importante en reducir la progresión de ERC y la incidencia de FA (370).
- El metabolismo del calcio también se interrelaciona con ambos procesos. Anomalías en este ion han demostrado relacionarse con actividad ectópica atrial, reentrada y remodelado (401). Chen et al. hallaron que la toxina urémica sulfato de indoxilo causa una mayor fuga de calcio en el territorio de las venas pulmonares, con múltiples efectos eléctricos que favorecen la inducción de FA (402). Adicionalmente, los cambios en el calcio y fósforo inducido por la ERC predisponen a mayor enfermedad valvular por depósito de calcio, que puede condicionar un aumento de FA como mecanismo de aumento de presión intraauricular (403).
- Las toxinas urémicas acumuladas en la ERC también estimulan el estrés oxidativo, la inflamación y la activación neurohormonal que degenera en daño y fibrosis cardiovascular. La disregulación del sistema nervioso simpático que acontece en la ERC también puede favorecer la aparición de FA y otro tipo de afectaciones cardiovasculares (370).
- Los efectos de la reducción del gasto cardíaco añadidos a micro trombos renales secundarios a la FA podrían ser los responsables de la pérdida progresiva de la función renal a lo largo del tiempo (370,404).

1.3.3 Estado protrombótico. Riesgo cardiovascular.

Tanto la FA como la ERC se caracterizan, como se ha tratado previamente, por conducir a un estado protrombótico, eminentemente a través de su influencia en los diferentes elementos de la tríada de Virchow.

En relación con las alteraciones del flujo sanguíneo, un mayor grado de deterioro de la función renal medida a través del FG se ha asociado con mayor presencia de formación de ecocontraste espontáneo en la aurícula izquierda, que no es sino el reflejo de la ectasia sanguínea, incrementando así el riesgo embólico. Esta circunstancia se une a la propensión a aumentar el tamaño de la aurícula producida por la FA, además de la pérdida de función de la misma, lo que potenciaría aún más este riesgo. La afectación renal conlleva, también, una reducción en el pico de velocidad de vaciado de la orejuela izquierda, favoreciendo en mayor medida el depósito sanguíneo y su tendencia a la coagulación en este apéndice (405). De hecho, un equipo de investigación de Polonia reveló una mayor presencia de trombos y ecocontraste espontáneo en la orejuela izquierda en aquellos pacientes con ERC anticoagulados respecto a aquellos sin afección renal, más probable cuanto mayor era la reducción del FG, a los que se les realizó un ecocardiograma transesofágico previo a estrategia de control de ritmo (406).

Por otro lado, en las anomalías de la pared vascular, las alteraciones descritas en el endocardio auricular (rugosidad, fibrosis...) se verían potenciadas por las alteraciones endoteliales inducidas por la propia ERC. Esta altera la función endotelial a través de múltiples mecanismos: afectación de la vasodilatación directa, así como a través de estrés oxidativo o la inflamación, presencia de sustancias pro coagulantes (factor von Willebrand o endotelinas) o aumentando la velocidad de la onda de pulso. El grosor de la capa íntima y media vascular se ha relacionado con un riesgo 10 veces mayor de mortalidad en pacientes con ERC en estadio final (407).

La implicación de algunos de los elementos sanguíneos anómalos con más peso en el proceso trombogénico en cada una de las entidades, se ha abordado con anterioridad. A modo de resumen, podría decirse que la conjunción del trastorno

inducido por la FA en moléculas como el factor de von Willebrand, el factor tisular o la PAI-1, con la alteración originada por la ERC en el conjunto de la hemostasia, a través de, entre otros, los propios factores de von Willebrand y factor tisular, y la mayor actividad plaquetaria (407), generan el caldo de cultivo perfecto que facilita la trombosis.

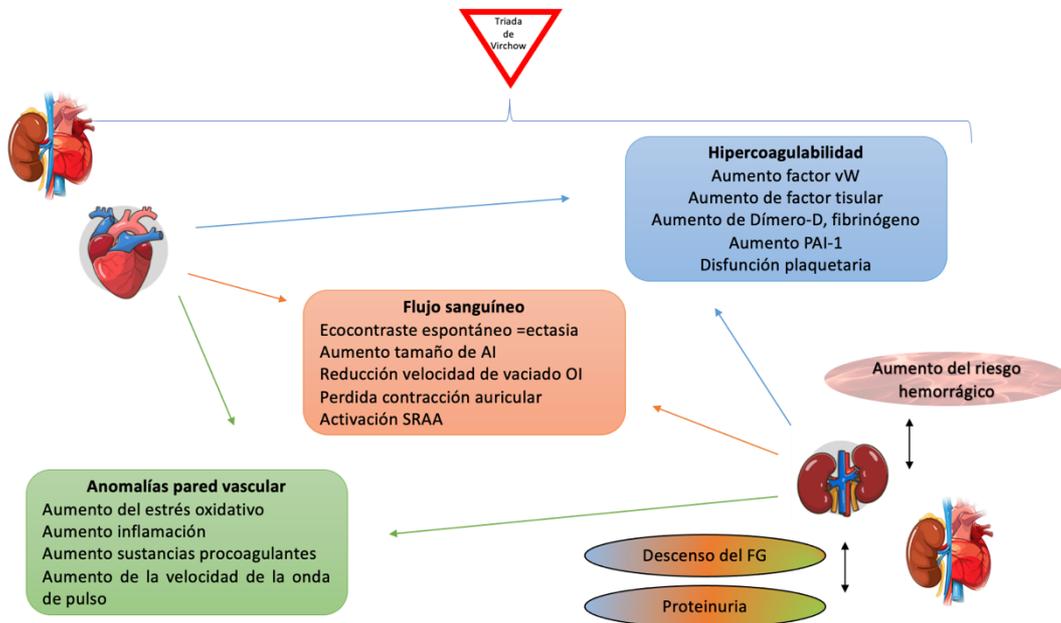


Figura 22. Esquema de la fisiopatología del riesgo trombótico conjunto de FA y ERC.

Consecuencia de este ambiente tan favorable a la trombogénesis es la clara asociación epidemiológica existente entre la presencia de FA y ERC y la aparición de eventos cardiovasculares, liderado fundamentalmente por los ictus. La presencia de una vasta evidencia científica que soporta esta asociación hace que la magnitud de la misma varíe entre las diferentes publicaciones. Vazquez et al. encontraron que la aparición de FA en pacientes con ERC en diálisis implicaba riesgo de ACV 9,8 veces más alto (408), si bien otras experiencias reducen esta proporción a 1,8 veces (409). Esta puede ser mejor reflejo de la realidad, ya que el registro danés arrojó unos datos similares en más de 132.000 pacientes, observándose un aumento del riesgo de ACV o embolismo sistémico 1,5 y 1,8 veces mayor en función de la presencia de ERC y la necesidad de diálisis, respetivamente (410). La proteinuria también se ha posicionado como factor de riesgo para este tipo de eventos adversos. Así, en el estudio ATRIA, la presencia de proteinuria se tradujo en un aumento de 1,5 veces el riesgo de tromboembolismo, después del

ajuste por otros factores de confusión. De igual manera, este estudio también relacionó el descenso en el FG con un mayor riesgo de ictus, siendo de 1,39 para pacientes con FG < 30 mL/min/1,73m² (411). En la misma línea, Banerjee et al. reflejaron un HR 1,53 en pacientes con FG 30-59 mL/min/1,73m² y un HR 1,78 para aquellos con FG < 30 mL/min/1,73m² (412); del mismo modo, Cha et al. encontraron la ERC como un predictor independiente y claro del riesgo de evento tromboembólico en su cohorte (219). También se sabe que la velocidad del deterioro del FG influye en el riesgo de ictus, de manera que una reducción absoluta ≥ 25 mL/min/1,73m² o relativa $\geq 25\%$ implica un doble de riesgo de ACV en comparación con aquellos con una función renal más estable (413). Incluso en aquellos pacientes tratados con anticoagulación, cada pérdida de 30 mL/min/1,73m² en el FG le confiere un marcado riesgo de evento embólico o vascular (HR 1,42; IC 95%: 1,11-1,83; p=0,006) (414).

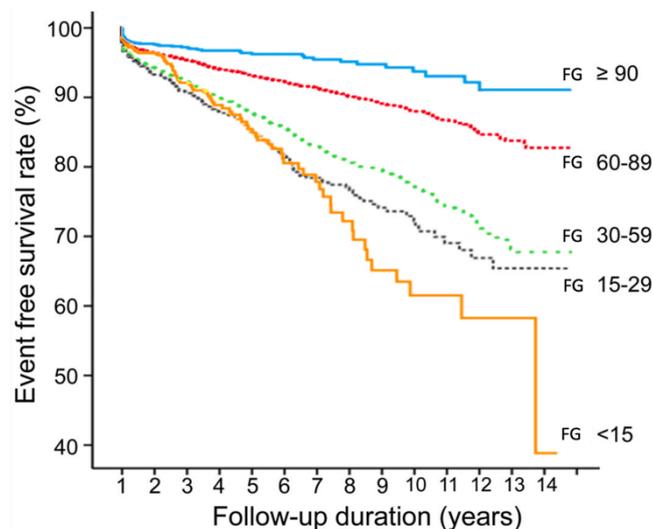


Figura 23. Supervivencia libre de evento tromboembólico según el FG. *Modificado de Cha MJ. et al.*

A pesar de ello, la evaluación de este riesgo adicional que surge de la interrelación de ambas patologías no es fácilmente evaluable. Se ha demostrado que la escala CHA₂DS₂-VAsC es comparable a la hora de predecir eventos isquémicos en pacientes que reciben diálisis respecto a aquellos que no (415). Sin embargo, su aplicabilidad sobre aquellos pacientes en estadios menos avanzados de la enfermedad no está tan contrastada. Por este motivo, se desarrollaron diversas escalas que incluían

el factor renal en el cálculo del riesgo, algunas de las cuáles han sido abordadas previamente. Con todo, la adición del factor renal no consiguió mejorar la predicción de eventos isquémicos de forma significativa. De forma interesante, ninguna de estas escalas tiene en cuenta los estadios de la ERC ni sostiene una especial consideración para aquellos pacientes con estadios más avanzados, a pesar de la importancia pronóstica que se deriva de ellos (398). Una potencial explicación podría ser la estrecha relación entre la ERC y los demás componentes de las escalas (hipertensión, edad, diabetes, etc) (415).

Por último, cabe destacar la influencia que la aparición de los eventos adversos cardiovasculares tiene en la mortalidad, así como la comorbilidad y la propia influencia de la comorbilidad FA y ERC en esta. Un estudio con más de 116.000 pacientes con ERC reportó un mayor riesgo de muerte tras la aparición de FA (HR 1,76) (416). Pero no solo la presencia de la enfermedad influye, sino que el momento evolutivo también puede condicionar el pronóstico. Arnson et al. condujeron un estudio retrospectivo con más de 85.000 pacientes, donde observaron una mayor incidencia de ictus en pacientes con ERC avanzada (estadio 4-5) 3,72 por 100 personas/año versus 1.04 en pacientes en estadio 1 pero, sobre todo, una amplia diferencia en la incidencia de mortalidad 32,95 por 100 personas/año en ERC avanzada frente al 3,42 en el primer estadio, traduciéndose en una reducción del riesgo de mortalidad para aquellos pacientes en estado 1-3 de la enfermedad (417). La evidencia a este respecto es amplia y soportada por múltiples trabajos. En Croacia, un proyecto de la Sociedad Europea de Hipertensión respalda estos hallazgos, encontrando clara diferencia en la mortalidad cardiovascular en función de los estadios de la ERC (418). La función renal no sólo es predictora del riesgo de mortalidad asociado al ACV, también se asocia con peores resultados tras el mismo (407).

1.3.4 Riesgo hemorrágico.

La relación entre el riesgo hemorrágico de ambas entidades viene marcada, fundamentalmente, por el riesgo intrínseco de la ERC y el derivado de la necesidad de iniciar terapia anticoagulante en aquellos pacientes con FA y un riesgo embólico elevado según la escala CHA₂DS₂-VASc.

El aumento del riesgo de sangrado debido a la ERC ha sido abordado en el tema correspondiente. A modo de resumen, las causas que inducen esta situación son multifactoriales: disfunción plaquetaria urémica, incapacidad de unión a las glicoproteínas IIb-IIIa, alteración del factor von Willebrand o la alteración del óxido nítrico, entre otros. La conjunción de múltiples mecanismos hace que los pacientes con ERC presenten, según resultados de un estudio japonés, 4 veces más riesgo de ACV hemorrágico en hombres y hasta 7 veces más riesgo en mujeres. Este riesgo relativo puede llegar hasta a ser 10 veces superior en pacientes que reciben RRT (407). En estudios de resonancia magnética han relacionado una peor función renal, y la disfunción vascular que asocia, con una mayor tendencia a formar microhemorragias intracerebrales, que podrían liderar la aparición de ictus hemorrágicos (419). De igual modo, los sangrados gastrointestinales también aparecen con mayor frecuencia en esta cohorte de pacientes, incrementándose el riesgo de forma exponencial para aquellos pacientes que reciben diálisis peritoneal (HR 3,71) y hemodiálisis (HR 11,96) (420). En su estudio, Arnsón et al. también encontraron una clara relación entre la gravedad de la enfermedad renal y la incidencia de sangrados (0,89 en estadio 1 frente a 4,91 en estadio 4-5, por 100 pacientes/año) (417). Al contrario que ocurre con el riesgo isquémico, la mayoría de las escalas de evaluación del riesgo de sangrado en FA tienen en cuenta la enfermedad renal. A pesar de ello, estas no emplean umbrales ni categorizan los diferentes estadios de la ERC, cuya implicación quedaría infra ponderada. Merece especial importancia aquellos pacientes en estadio 5 bajo RRT, cuya influencia en este riesgo es sustancial. Por este motivo, hay autores que sostienen que estas escalas carecen de realismo a la hora de valorar el riesgo hemorrágico en los pacientes que reciben RRT (398).

El riesgo hemorrágico asociado a la FA, es decir, el que se deriva de la anticoagulación, se tratará de forma ampliada y de forma específica según la farmacoterapia concreta en el siguiente apartado. Cabe decir que el riesgo de complicaciones como el sangrado mayor, que suele estar aumentado, puede ser óbice en la toma de decisiones iniciar la terapia (418).

1.3.5 Terapia anticoagulante en ERC.

Como se ha expuesto ampliamente a lo largo de todo este tratado, la asociación de FA y ERC conlleva un incremento del riesgo isquémico y de todas las causas de mortalidad, implicando a su vez, un aumento del riesgo hemorrágico. Por tanto, este escenario se antoja como un reto para los médicos tratantes, especialmente con relación al inicio de anticoagulación. Aunque estos fármacos se han mostrado eficaces en la prevención de ACV en pacientes sin patología renal significativa, aquellos con ERC presentan cambios en la farmacocinética, lo que, añadido al riesgo hemorrágico, hace que el beneficio teórico de esta terapia no esté probado en esta cohorte (370). De hecho, se han demostrado situaciones en las que la extrapolación de los resultados de población sin enfermedad renal avanzada a pacientes que sí la presentaban no fue correcta, por ejemplo, las estatinas no demostraron reducir el riesgo de mortalidad en pacientes con ERC estadio 5 (421).

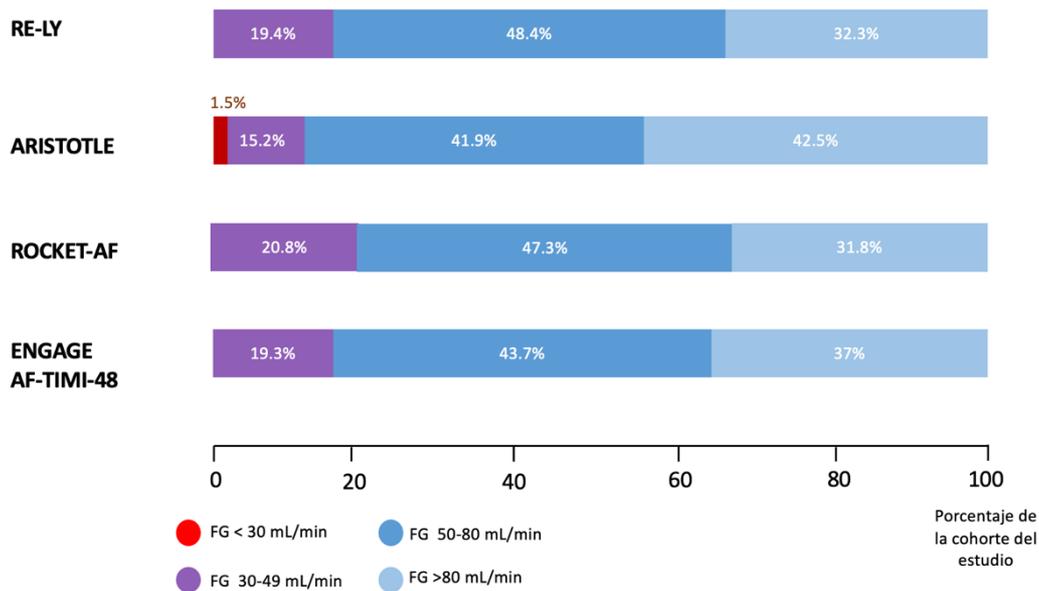


Figura 24. Distribución de la función renal de los pacientes participantes en los ensayos pivotaes de los ACOD. *Modificado de Ding WY. et al.*

Los ensayos clínicos aleatorizados de los que se derivan nuestro conocimiento acerca de esta terapia han excluido, de forma sistemática, a aquellos pacientes con ERC avanzada ($FG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$), con una representación mínima en el ensayo

ARISTOTLE de pacientes hasta FG 25 mL/min/1,73m² (303,370). Puede afirmarse que no conocemos con exactitud la magnitud de la prevención del riesgo de ictus bajo tratamiento anticoagulante en pacientes con ERC avanzada y en diálisis, ni si el potencial beneficio del tratamiento con warfarina o ACOD favorece al incremento del riesgo hemorrágico. Según datos analizados por la compañía Fresenius Medical Care Research, los pacientes en diálisis podrían presentar mayor probabilidad de fallecer por sangrados (2,7% del total de muertes) que de un ACV embólico (1% del total) (422).

Por consiguiente, la evidencia disponible para el uso de terapia anticoagulante proviene de estudios observacionales y de análisis conjuntos de estos. Los resultados de esos análisis arrojan evidencia contradictoria acerca del riesgo-beneficio de la terapia antitrombótica en pacientes con ERC en estadio ≥ 3 , especialmente, en aquellos que reciben RRT (398,407). De forma interesante, algunos de ellos han reportado, incluso, un aumento paradójico del riesgo de ACV isquémico en pacientes con ERC avanzada (423) y en diálisis (424). Estos hallazgos y los resultados discordantes del resto de trabajos observacionales no hacen sino aumentar la necesidad de una evaluación rigurosa del papel de los tratamientos anticoagulantes en pacientes con FA y ERC, a través de ensayos clínicos; así como, valorar la exploración de terapias alternativas a esta que presenta un potencial riesgo sobreañadido, como puede ser el cierre de la orejuela izquierda. Recientemente, se han publicado los dos primeros ensayos de anticoagulación en esta cohorte específica, cuyos resultados no han hechos nada más que acrecentar estas dudas, como veremos más adelante.

Los fármacos AVK son los que disponen de mayor experiencia en este campo. En pacientes con ERC avanzada el TTR es más bajo respecto a los pacientes con enfermedad más leve o sin ella. Este aspecto es importante ya que se sabe que un menor TTR está relacionado con mayor riesgo de ictus, sangrados y mortalidad (425). A pesar de que la warfarina se metaboliza de forma hepática y no se dializa, los pacientes con ERC requieren una reducción de la dosis de AVK, típicamente un 20% menos (398). En un análisis de los datos del registro nacional danés, se observó una reducción limítrofe del riesgo de hospitalizaciones y muerte por todas las causas, ictus y embolismo sistémico en aquellos pacientes tratados con AVK respecto a los que no, en pacientes con ERC ≥ 3 ,

de los que el 61% estaban en estadio 4 o 5 (HR 0,84; IC 95%: 0,69-1,01), con un mayor riesgo de hemorragia (HR 1,36; IC 95%: 1,17-1,59) (410). Por otro lado, otro estudio que incluyó 6929 pacientes encontró reducción significativa de ictus o AIT para aquellos tratados con warfarina en ERC estadio 3, pero no hubo diferencias para aquellos en estadio 4 y 5 (HR 0,54; IC 95%: 0,26-1,13); a pesar de ello, no hubo diferencias en los sangrados (426). Shah et al. coinciden con estos hallazgos, con una aparente reducción del riesgo de ACV en pacientes con ERC sin diálisis (HR 0,87; IC 95%: 0,85-0,90) que implica un mayor riesgo hemorrágico (HR 1,19; IC 95%: 1,13-1,85) en los pacientes que recibían warfarina (427). El metaanálisis de Providência et al. afirma también este factor protector de ACV de la warfarina (428). Una revisión de varios estudios disponibles concluye que el 67% de estos reducía el riesgo de ictus en pacientes tratados con AVK, mientras que el resto no. Curiosamente, el mismo porcentaje (67%) fue encontrado como incremento del riesgo de sangrado (429). Similar resultado encuentra Ding et al. en su revisión sistemática, donde 3 de 8 estudios en pacientes con ERC que no reciben RRT presentaban efecto neutro o mayor riesgo, mientras que el resto menor riesgo de ictus (370). Los pacientes con $FG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ tienen hasta 4,9 veces mayor riesgo de sangrado (IC 95%: 2,6-,1) (422).

FG	Sangrados mayores
>60 mL/min/1,73m ²	6,2 (4,1-8,9)
30-59 mL/min/1,73m ²	8,3 (5,1-12,8)
<30 mL/min/1,73m ²	30,5 (17,0-50,3)
Díálisis	54-100

Tabla 10. Tasa estimada de sangrados mayores en pacientes tratados con warfarina según FG (eventos según 100 pacientes/año). *Adaptada de Chan et al.*

Respecto a los pacientes bajo RRT que reciben tratamiento con AVK, han sido objeto de investigación con mayor perseverancia, con resultados que podrían describirse como poco halagüeños. Mientras que el aumento del riesgo de sangrado suele replicarse en la mayoría de estudios, el beneficio en cuanto a eventos isquémicos no es tan consistente. Varios trabajos han demostrado un que existe un riesgo de 2 veces mayor de sufrir un ACV isquémico comparado con aquellos pacientes que no reciben warfarina;

asimismo, también se ven penalizados por un mayor riesgo de ACV hemorrágico (368). Un estudio de EE. UU. con 1671 pacientes reportó un 74% de aumento del riesgo de para ACV de todas las causas (HR 1,74; IC 95%: 1,11-2,72) en pacientes en diálisis bajo tratamiento con warfarina respecto a aquellos sin tto (424). Sin embargo, resultados opuestos también han sido expuestos. Shen et al. observaron un menor riesgo de ictus isquémicos en aquellos pacientes en diálisis tratados con warfarina (HR 0,68; IC 95%: 0,47-0,99), que también se tradujo en un menor riesgo de mortalidad (HR 0,84, IC 95%: 0,73-0,97) (430). Con todo, en un metaanálisis de 14 estudios observacionales con más de 20.000 pacientes en diálisis, la warfarina no asoció una reducción del riesgo de ictus isquémicos respecto a pacientes no tratados, implicando una tendencia a mayor tasa de sangrados digestivos y ACV hemorrágicos, si bien no alcanzaron la significación estadística (431). En una revisión llevada a cabo por Ding et al. de 23 estudios, encontraron ausencia de diferencias en la prevención de ACV isquémico en 16 de ellos, mostrando 5 resultados positivos para la prevención y 2 de ellos un aumento del riesgo con tratamiento con warfarina, estimando los autores un aumento del riesgo de ACV hemorrágico 1,4-2,4 veces. Gran parte de los sujetos presentaban un control subóptimo de TTR. Concluyen que la evidencia disponible actual no apoya el empleo de la terapia con AVK en pacientes con ERC en diálisis (370).

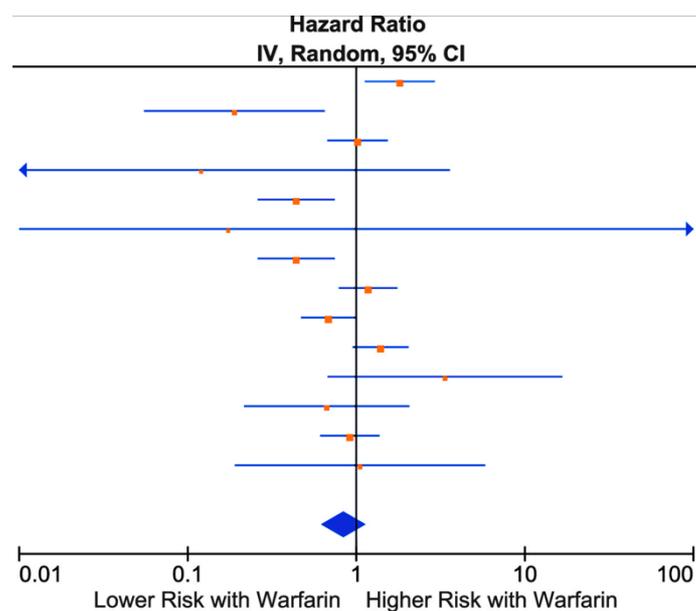


Figura 25. HR ajustados para ACV isquémico y tromboembolismo sistémico en pacientes en diálisis según tratamiento con wafarina. *Modificado de Harel Z. et al.*

Existen múltiples explicaciones para justificar por qué este tipo de fármacos se asocia con un menor/nulo margen de beneficio en la prevención del riesgo isquémico en pacientes con ERC avanzada o en diálisis. Primero, la disfunción plaquetaria inducida por la uremia podría proteger, per se, frente a la trombosis. Segundo, las importantes comorbilidades asociadas a esta entidad, que limitan su expectativa de vida, podrían atenuar el potencial beneficio de la terapia anticoagulante. La esperanza de vida media de los pacientes en diálisis es 5 años; mientras que el 24% de los pacientes con ERC estadio 4 y el 45% de estadio 5 fallecerán en 5 años de seguimiento (422). Otro motivo es la dificultad para mantener TTR, lo que provoca mayor probabilidad de INR lábil, con mayor porcentaje de tiempo supraterapéutico, conllevando implicaciones pronósticas. Asimismo, la necesidad de emplear heparina intradiálisis también podría reducir el riesgo de trombogénesis. Además, el uso de AVK en pacientes con ERC potencia la calcificación vascular inducida por esta, ya que la inhibición de la calcificación en los vasos sanguíneos depende de una proteína que precisa para su funcionamiento de vitamina K, favoreciéndose por tanto el depósito de calcio (398). Esta situación puede degenerar en la aparición de calcifilaxis, una alteración rara que se asocia con mayor frecuencia a pacientes con ERC en diálisis. La calcifilaxis se caracteriza por daño endotelial, estrechamiento arteriolar, calcificación de la túnica media y trombosis de las arteriolas dérmicas, con un pronóstico pobre de hasta un 45% de mortalidad en 1 año (370). Por último, la terapia antitrombótica puede liderar la aparición de una entidad llamada nefropatía por anticoagulación, que se manifiesta por un fracaso renal agudo secundario a hemorragia glomerular y obstrucción tubular secundario a excesiva anticoagulación. En estudio de biopsias en pacientes con ERC, esta entidad apareció dos veces con más frecuencia en pacientes con ERC respecto a aquellos con el riñón sano (432).

La aparición de los ACOD, cuyo beneficio inicial provenía especialmente de la reducción de los sangrados, en su mayoría intracraneales, abrió una esperanza para mejorar los resultados de la terapia anticoagulante en esta población de pacientes, a pesar de la exclusión de los pacientes renales más graves de sus ensayos clínicos. Un aspecto a tener en cuenta a la hora de dosificar estos fármacos es el empleo de la fórmula para el cálculo de FG. Habitualmente, la mayoría de los ensayos clínicos han

usado la fórmula Cockcroft-Gault, que suele sobreestimar este valor (329), recomendando las guías de práctica clínica habitual el empleo de CKDEPI. Un grupo español reportó hasta un 7% de cambios de dosis de rivaroxabán según el empleo de una u otra fórmula, en su mayoría por sobredosificación y, basándose en sus hallazgos, generó una escala para predecir qué pacientes tendrían más probabilidad de recibir una dosis inadecuada y en los que se aconsejaría un cálculo específico de la FG de forma directa (433). Junto a este hecho, la tendencia de los pacientes con ERC a la progresión de la enfermedad, así como las variaciones en la función susceptibles de la situación hemodinámica, pueden generar un empeoramiento de la función renal, asociando mayor probabilidad de mala dosificación, incrementándose el riesgo de sangrado (422).

Dabigatrán es el ACOD con mayor dependencia del riñón para su eliminación y el único que se dializa. Es posible que esta sea la razón que motive que sea el fármaco de esta familia con menos investigación en pacientes renales. Dos estudios han estudiado la eficacia de este fármaco en la prevención de ACV en pacientes con ERC. Uno de ellos se focalizó en pacientes en hemodiálisis, donde no se encontraron diferencias en embolismos sistémicos o cerebral comparado con warfarina (-----), aunque el periodo de seguimiento fue inferior a 1 año. Sí se observó un aumento del riesgo de sangrado mayor con dabigatran (RR 1,76; IC 95%: 1,44-2,15), que implicaba una mayor mortalidad (434). El otro trabajo fue un subanálisis de su ensayo pivotal que no encontró diferencias en sangrados ni en eventos isquémicos respecto a warfarina en pacientes con $FG > 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (435).

Rivaroxaban presenta bastantes análisis respecto a su empleo en pacientes con ERC avanzada. El estudio comentado previamente con dabigatran, también analizó el uso de rivaroxaban en una cohorte de hemodiálisis. Tampoco se observó un aumento del riesgo de evento isquémico cerebral o periférico (RR 1,8; IC 95%: 0,89-3,64). De forma significativa, rivaroxaban sostuvo en esta cohorte un mayor riesgo de sangrado mayor (RR 1,45; IC 95%: 1,09-1,93) y menor (RR 1,36; IC 95%: 1,12-1,64) comparado con warfarina, implicando un mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, un subanálisis comparando pacientes con TTR > 60% y pacientes tratados con la dosis de 15mg, hacía que estas diferencias desaparecieran (434). No obstante, existen estudios que han

mostrado evidencia en el otro sentido. Coleman et al. no encontraron diferencias en el riesgo de ictus frente a warfarina, presentando los pacientes una menor probabilidad de sangrado mayor, en pacientes con ERC estadio 4-5 y diálisis (436). Un estudio compartido con apixaban, no mostró tampoco diferencias en el riesgo de ictus ni de sangrado mayor (HR: 0,96; IC 95%: 0,64-1,45) en pacientes también con ERC avanzada (437).

Apixaban es, probablemente, el fármaco más estudiado en cuanto a su aplicabilidad en pacientes con ERC avanzada. Una de las primeras experiencias, con una muestra pequeña, no encontró diferencias en riesgo de ictus ni de sangrados en pacientes con $FG < 25 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (438). En el estudio compartido con rivaroxaban, tampoco se observaron diferencias en ACV o embolismo sistémico (HR ,86; IC 95%: 0,68-1,09) ni sangrados (HR 0,56; IC 95%: 0,28-1,12) (437). Un estudio comparativo entre apixaban y rivaroxaban en pacientes con ERC en estadio final o diálisis, no encontró diferencias entre los riesgos isquémicos ni hemorrágicos, si bien es verdad que el grupo apixaban presentaba más del doble de pacientes (439). El subanálisis del estudio ARISTOTLE en pacientes con $FG 25-30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ mostró una menor tasa de sangrados respecto a warfarina, con unas diferencias mayores que en pacientes con mejor función renal (440). A pesar de que la evidencia procedente de estudios observacionales con apixaban parecía ser la más neutra en cuanto a resultados respecto a warfarina, recientemente, se han publicado los primeros ensayos clínicos randomizados de empleo de un ACOD (apixaban) en pacientes con que recibían RRT, cuyos resultados dejan en el aire este posible beneficio/efecto neutro. El AXADIA-AFNET 8 comparó este fármaco frente a pheprocoumon (AVK) con resultados neutros entre ambos tratamientos: no diferencias en eventos isquémicos (20,8% vs 30,6%; $p=0,51$) ni hemorrágicos (45,5% vs 51%; $p=0,157$ para no inferioridad) (441). El RENAL-AF trial que comparó apixaban frente a warfarina tuvo que finalizar prematuramente por problemas de reclutamiento, si bien se observó una tendencia a mayor sangrado en el grupo apixaban respecto a warfarina que no fue significativa, aunque el estudio no alcanzó la suficiente potencia estadística (442).

Para edoxaban apenas existe evidencia en pacientes con ERC avanzada. Un estudio de 46 pacientes pareció demostrar que era seguro, sin mayor riesgo de eventos

isquémicos ni hemorrágicos en pacientes con FG 15-30 mL/min/1,73m² (443). En un subanálisis de su estudio pivotal en pacientes con ERC moderada (FG > 30 mL/min/1,73m²) no mostró diferencias en los eventos isquémicos, con una aparente menor tasa de sangrados (435).

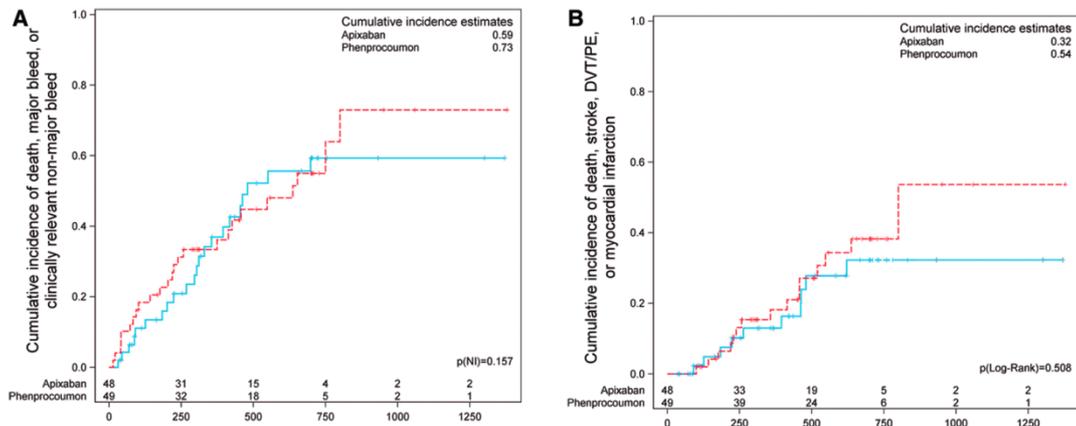


Figura 26. Resultados en endpoint combinado de seguridad (A) y eficacia (B) en el ensayo AXADIA-FNET 8. *Modificado de Reinecke H. et al.*

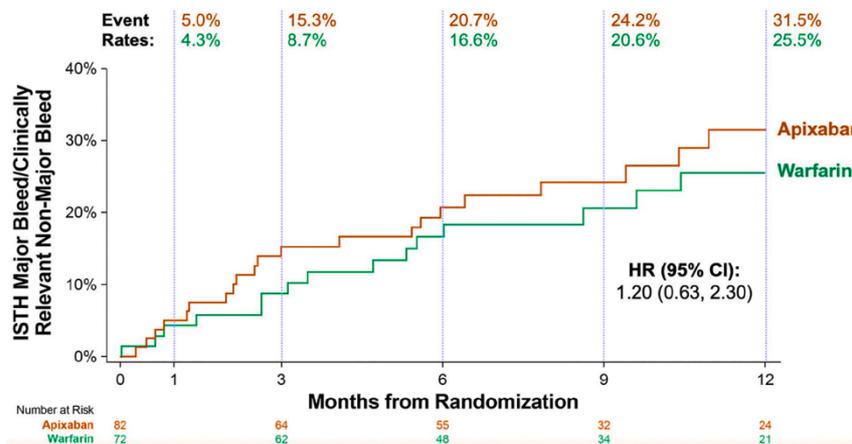


Figura 27. Resultados hasta la suspensión del ensayo RENAL-AF. *Modificado de Pokorney SD. et al.*

El beneficio conjunto de toda la terapia ACOD en pacientes con ERC ha sido puesto de manifiesto. Una revisión de Cochrane con más de 12.000 pacientes con ERC, de los que el 97% se encontraba en estadio 3, evidenció una reducción de ictus por todas las causas y embolismos sistémicos (HR 0,81; IC 95%: 0,65-1.0) y de las hemorragias

mayores (HR 0,79; IC 95%: 0,59-1,04) en comparación con warfarina (429). Por otro lado, un estudio observacional de EE. UU. encontró un mayor riesgo de sangrado en pacientes que tomaban ACOD respecto a warfarina con FG < 60 mL/min/1,73m² (HR 1,23; IC 95%: 1,02-1,48). Incluso, en un subanálisis de pacientes con FG < 30 mL/min/1,73m², hubo una menor tasa de eventos isquémicos pero con una mayor diferencia en los eventos hemorrágicos (38,1 vs 30,4 por 100 pacientes-año) (444). Recientemente se han publicado datos del registro nacional de Suecia, que aglutinaba a un total de 2453 pacientes en los que comparaban ACOD frente a warfarina en pacientes con ERC. La proporción de ERC avanzada era de las mayores publicadas hasta la fecha: 45,4% estadio 4; 9,1% estadio 5 y 17,3% en diálisis. No se encontraron diferencias en la prevención de ictus y los sangrados mayores fueron menores en los pacientes tratados con ACOD (HR 0,71; IC 95%: 0,53-0,96). Según estratos de función renal, el más beneficiado sería aquellos pacientes en estadio 4, donde sí parece haber una reducción significativa del riesgo de sangrado. El punto negativo del estudio fue el aumento de mortalidad por todas las causas asociado a la terapia ACOD, si bien los autores no consideran causalidad con estos (445).

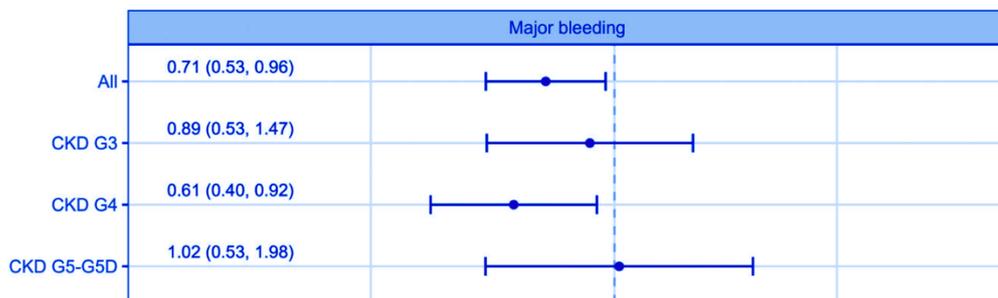


Figura 28. Sangrados mayores según estadio de ERC. *Modificado de Welander F. et al.*

Fruto de la falta de congruencia en los hallazgos de los múltiples estudios descritos es la ausencia de consenso en las recomendaciones de las guías internacionales (370). Las guías ESC del año 2020 no recomiendan el empleo de ACOD en pacientes con ERC estadio 5 o en diálisis, pues este uso no está aprobado en Europa (1). Basándose en datos de farmacocinética y en los disponibles según los estudios observacionales, como se ha visto, sí que se permite el uso en Europa de rivaroxaban, apixaban y edoxaban en pacientes con ERC en estadio 4 (304).

1.4 Cierre percutáneo de la orejuela izquierda

1.4.1 Anatomía de la orejuela izquierda. Descripción de la técnica.

La orejuela izquierda es un remanente embriológico que constituye una estructura frágil, con múltiples intersticios entre la gran cantidad de músculos pectíneos que la componen en la mayoría de los seres humanos. En ocasiones, algunos cirujanos la han descrito como casi traslúcida. Está muy próxima a la arteria circunfleja izquierda y limita a nivel superior con la vena pulmonar superior izquierda y a nivel inferior con la válvula mitral. El miocardio de este apéndice es rico en péptidos natriuréticos atriales y cerebrales, planteándose su función como reguladora de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. También se ha postulado como un potencial mecanismo de activación eléctrica que degenera en la aparición de FA, sin conseguirse una demostración fehaciente. En ritmo sinusal, se comporta de manera contráctil, vaciando todo su contenido en cada latido. En FA, pierde su capacidad contráctil y se va dilatando, lo que origina un enlentecimiento de la sangre y su acúmulo, lo que favorece el riesgo de trombogénesis (446,447). Desde que se demostró que, en la gran mayoría de los casos, los trombos que se generan durante la FA proceden de la orejuela izquierda (hasta el 91%), ha sido objeto de mayor estudio (167). De esta manera y como se trató de forma amplia en el capítulo correspondiente, se han identificado diferentes morfologías (siendo la más frecuente la de tipo *chicken wing*), así como otras variables (velocidad de vaciado, tamaño del apéndice o del ostium) que se correlacionan con el riesgo tromboembólico.

Estos hallazgos motivaron el desarrollo de estrategias (tanto quirúrgicas como percutáneas) para la oclusión de este remanente, con la esperanza de reducir al máximo la probabilidad embólica de los pacientes que padecen esta arritmia. Tras demostrarse la viabilidad de la técnica percutánea de forma experimental en perros, en el año 2002, Sievert et al. reportaron la primera experiencia en humanos empleando el dispositivo PLAATO® (Appriva Medical, California). Realizaron la técnica en 15 pacientes, con un éxito del 100% global, sin complicaciones a nivel de la orejuela izquierda en lo respectivo

al implante del dispositivo. Un paciente desarrolló hemopericardio durante el acceso a la orejuela, lo que motivó finalizar el procedimiento, con un segundo intento 30 días después que transcurrió de forma exitosa. En el seguimiento a 1 mes, se comprobó la adecuada aposición de los dispositivos (316). A pesar de estos resultados favorables, la compañía suspendió el programa de desarrollo del mismo (447).

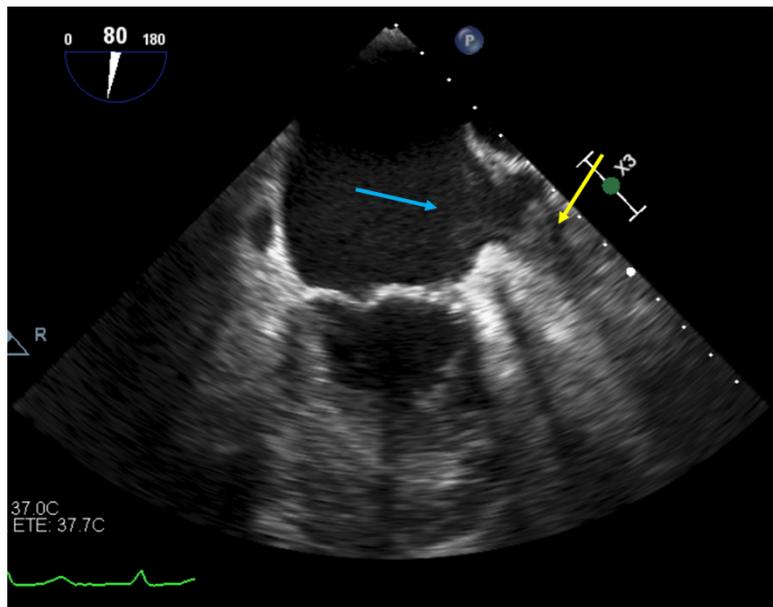


Figura 29. Orejuela izquierda con ecocontraste espontáneo (flecha azul) y trombo en su interior (flecha amarilla).

El acceso a la aurícula y, por ende, a la orejuela izquierda se realiza a través de las cavidades derechas. Para ello se precisa de una técnica llamada punción transeptal, que permite el paso de la aurícula derecha a su homónima contralateral. Si bien, el cierre percutáneo de la orejuela izquierda puede realizarse guiado completamente por fluoroscopia, es muy aconsejable disponer de la guía adicional de la ecocardiografía. Aunque inicialmente el procedimiento precisaba de anestesia general a consecuencia de la necesidad de una tolerancia prolongada a la sonda de ecocardiografía transesofágica, en la actualidad, la introducción de sondas transesofágicas micro (pediátricas), con una tolerancia excelente, ha llevado a cada vez más centros a no depender de la vía anestésica. En pacientes que no sean subsidiarios de realizar ecocardiografía transesofágica (por ejemplo, pacientes con patología esofágica u ORL) o ante la falta de disponibilidad de esta, existe la posibilidad de empleo de la ecocardiografía

intracardiaca. De forma esquemática, el proceso completo del cierre de orejuela puede resumirse:

- Canalización de vena femoral derecha (vía habitual ya que facilita la punción transeptal). Se aconseja guiarla por ecografía, ya que se ha demostrado que disminuye las complicaciones, entre otras las derivadas de punciones arteriales no deseadas.
- A través de una guía intravascular, se alcanza la vena cava superior y se avanza la vaina para llevar a cabo la transeptal (existen varios tipos). Se retira la guía y se avanza la aguja para la punción, siendo la más habitual la aguja de Brockenbrough, que debe quedar enfundada por la vaina. Tras descender progresivamente hasta alcanzar la fosa oval, se maniobra para alcanzar la zona de punción deseada. Para el cierre de orejuela izquierda se aconseja una punción infero-posterior, que permite ganar coaxialidad respecto al ostium de la propia orejuela, encontrándose esta estructura en una posición anterior y superior en el corazón. Una vez localizados en el sitio adecuado, se externaliza la aguja de la vaina para puncionar el septo interauricular. El paso de la aguja se comprueba tanto en la imagen ecográfica como con la aparición de presiones correspondientes a la aurícula izquierda en la monitorización invasiva. Se avanza vaina sobre aguja para evitar punciones sobre otras estructuras cardíacas en la aurícula izquierda.
- Se intercambia la aguja de nuevo por la guía vascular, que pasa a alojarse en la vena pulmonar superior izquierda. Se posiciona la vaina a este nivel y se intercambia la guía vascular por una guía de alto soporte (por ejemplo, del tipo Amplatz®), que permita avanzar material de mayor calibre. A continuación, se retira la vaina de la transeptal y se avanza la vaina de liberación específica del dispositivo que se pretenda liberar. Una variación técnica sería evitar el intercambio en la vena pulmonar superior izquierda, posicionando una guía de muy alto soporte (por ejemplo, Safari®) en la aurícula izquierda, y a través de ella avanzar la vaina del dispositivo.
- Por la vaina de liberación se avanza un catéter Pigtail y, con él, se retira todo en bloque hasta la aurícula izquierda. Seguidamente, se maniobra con el catéter Pigtail para acceder a la orejuela izquierda. Una vez en ella, se avanza

la vaina de liberación sobre este y se posiciona también en la orejuela. Se realizan inyecciones con contraste para poder medir las dimensiones de la orejuela, y estas se correlacionan con las medidas de la ecocardiografía. En función del resultado, se elige el dispositivo y su tamaño.

- Una vez seleccionado el dispositivo, se avanza a través de la vaina de liberación y se aplica la técnica específica para el implante, ya que los pasos para la liberación progresiva varían en función del tipo de artefacto que se decide implantar.
- Una vez implantado, se comprueba con fluoroscopia y ecocardiografía la adecuada posición y expansión del mismo, así como el completo cierre del apéndice confirmando la ausencia de leaks que favorezcan el paso de sangre. Se aconseja también la realización de una maniobra, llamada *tug test*, que consiste en tirar de forma efectiva, sin excesiva fuerza, del dispositivo para comprobar la adecuada aposición y fijación. Si todas las variables de resultado son adecuadas, se libera el dispositivo.
- Finalmente, se retira la vaina y se cierra la punción venosa con compresión o puntos subcutáneos que compriman per se la zona.

1.4.2 Evidencia científica del cierre percutáneo de la orejuela izquierda.

En los últimos 20 años, la técnica se ha expandido de forma considerable, confirmándose como una alternativa segura y eficaz en la prevención trombótica de los pacientes con FA y alto riesgo isquémico. Las primeras evidencias sólidas fueron reportadas por el dispositivo Watchman® 2.5 (Boston-Scientific, Massachusetts) a través de ensayos que buscaban la no inferioridad con la terapia estándar. El primer ensayo clínico randomizado llamado PROTECT-AF demostró, con una probabilidad superior al 99,9%, la no inferioridad de este dispositivo respecto al empleo de warfarina (RR 0,62; IC 95%: 0,35-1,25), con un éxito de implante del 91%, aunque estuvo marcado por una mayor tasa de complicaciones secundarias al procedimiento (448). Posteriormente, se publicó el ensayo PREVAIL, que pese a no alcanzar el primer endpoint de eficacia (que incluía mortalidad) en la comparación de Watchman® con warfarina, sí consiguió no inferioridad para el segundo endpoint de eficacia: ACV y embolismo sistémico tras 7 días

de la randomización (diferencia en el riesgo 0,0053; IC 95%: 0,0190-0,0273), con un número bruto de eventos bajo y comparable en ambos brazos. Cabe remarcar que mejoró a su predecesor en todas las variables de seguridad del procedimiento (449). Datos conjuntos del seguimiento a 5 años de ambos trabajos, que engloban más de 1.100 pacientes, mostraron una capacidad de prevención de ictus isquémicos que es comparable a los fármacos AVK. Sin embargo, hubo una reducción significativa del riesgo de ACV hemorrágico (HR 0,20; $p=0,002$); ictus fatal (HR 0,45; $p=0,03$); hemorragias pos-procedimiento (HR 0,48; $p=0,0003$); muerte cardiovascular (HR 0,59; $p=0,027$) o por cualquier causa (HR 0,73; $p=0,035$). Asimismo, también se identificó un marcado descenso de la tasa de eventos respecto a la teórica predicha por la escala CHA₂DS₂-VASc (446). En el año 2020, se publicó el ensayo clínico más ambicioso para la evaluación pronóstica de esta técnica, llamado PRAGUE-17 y realizado en República Checa, que comparó el cierre de orejuela con dispositivos Watchman® o Amulet® (Abbott, Minnesota) con los ACOD en pacientes con alto riesgo isquémico y de sangrado. El éxito del implante fue del 90% de los pacientes randomizados y del 96,8% en aquellos en los que realmente se intentó. Fue no inferior a esta terapia en el endpoint primario de eventos combinados (HR 0,84; IC 95%: 0,53-1,31; $p=0,44$ superioridad, $p=0,004$ no inferioridad), sin encontrarse diferencias significativas en ninguna de las variables componentes de este (incluyendo ACV, mortalidad y sangrados, entre otras) (450). Disponemos de los resultados a 4 años de seguimiento de este trabajo, donde se mantiene la no inferioridad de la técnica en el endpoint primario, encontrándose un menor riesgo de sangrado relevante no relacionado con el procedimiento en los pacientes que recibieron cierre de orejuela (HR 0,55; IC 95%: 0,31-0,97; $p=0,039$) (293). Un metaanálisis conjunto de los 3 ensayos clínicos publicados reveló que no había diferencias significativas en el riesgo de ACV isquémico entre la terapia anticoagulante y el cierre de orejuela; constatando, eso sí, un mayor riesgo de ACV hemorrágico, muerte cardiovascular y por todas las causas, así como de sangrados mayores no relativos al procedimiento en la cohorte que recibió anticoagulación (451).

PROTECT-AF / PREVAIL / PRAGUE-17 (n=1,516)
 CHA₂DS₂-VASC=4.1±1.4; Follow-up=38.7±17.2 mo

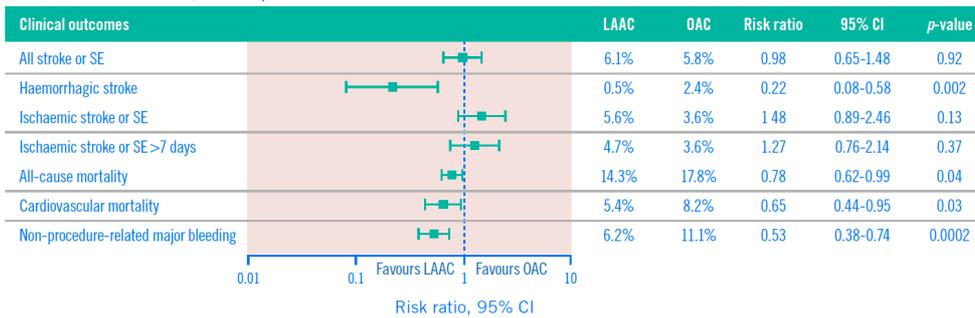


Figura 30. Resultados metaanálisis de los ensayos clínicos publicados de cierre de orejuela frente a anticoagulación. *Modificado de Holmes DR. et al.*

Watchman® es el que dispone de mayor evidencia científica y es el único aprobado por la FDA para su uso en EE. UU. El estudio EWOLUTION fue realizado en múltiples centros de Europa para reflejar la actualidad del empleo de este dispositivo. El cierre de orejuela se vio reafirmado, ya que se mejoraron todos los parámetros del procedimiento, alcanzándose un éxito de implantación del 98,5%, sin la presencia de leaks significativos (>5 mm) en más del 99% de los casos. La tasa de ictus al año de seguimiento fue del 1,1%, lo que implicaba una reducción del riesgo relativo del 84% respecto al teórico predicho, con una tasa de sangrados mayores del 2,6%, principalmente no relacionadas con el procedimiento (2,3%) (452). La mayoría de la evidencia generada procede del dispositivo Watchman® 2.5, comercializando la compañía desde finales del 2015 una versión mejorada denominada Watchman® Flx. Este mejoró en los registros publicados los resultados del anterior, en lo referente a capacidad de sellado de la orejuela, así como en resultados clínicos, por lo que es el disponible en la actualidad (446). Los resultados más amplios en vida real tanto de este nuevo dispositivo, como del anterior, fueron dispuestos por el *National Cardiovascular Data Registry* (NCDR) en EE. UU., que reúne más de 38.000 pacientes. El éxito de implante fue del 98,1% con un porcentaje de complicaciones intrahospitalarias del 2,16%, la mayoría lideradas por hemorragias mayores (1,25%) y taponamiento cardíaco (1,39%), con una tasa de mortalidad muy baja (0,19%) (453). De todos ellos, 16.446 fueron tratados con Watchman® Flx, que mejoró los resultados de mortalidad, ictus y derrame pericárdico, entre otros, respecto al previo (446). El estudio PINNACLE-FLX

confirmó las potenciales bondades del nuevo dispositivo, con una menor incidencia de eventos adversos y una mayor capacidad de cierre completo del apéndice izquierdo (454).

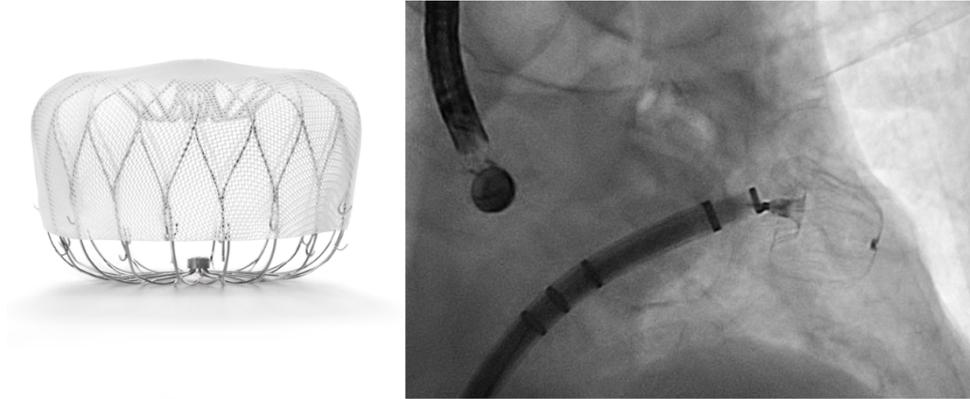


Figura 31. Watchman® Flx. Imagen fluoroscópica del dispositivo.

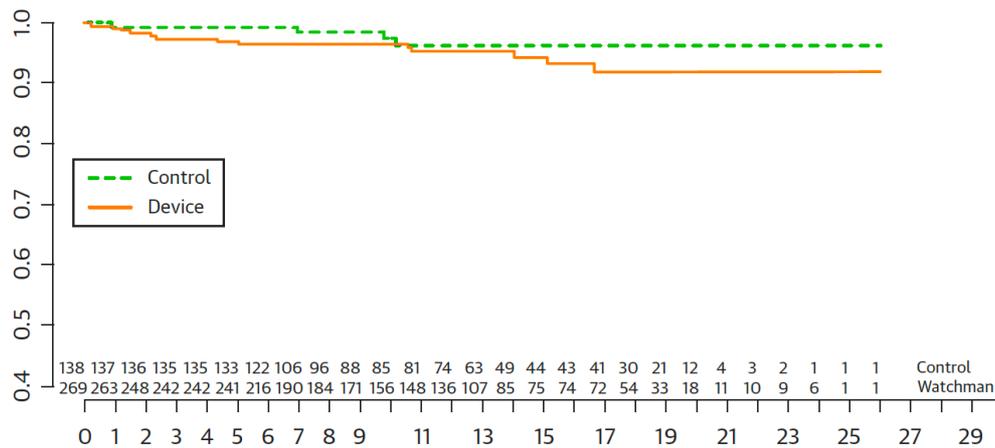


Figura 32. Curvas supervivencia libre del endpoint combinado primario (ictus, embolismo sistémico y muerte cardiovascular) en PREVAIL-TRIAL. *Modificado de Holmes DR. et al.*

Los siguientes dispositivos en comercializarse con esta finalidad fueron de la familia Amplatzer®, con un diseño diferente, que se compone de una estructura denominada lóbulo-disco, con la finalidad de disponer de un doble mecanismo de cierre del apéndice auricular. La aprobación de su versión más actual por la FDA aún está pendiente, por lo que la mayor parte de la evidencia disponible procede de Europa. El primero fue el llamado Amplatzer Cardiac Plug® (St. Jude, Minnesota), con una alta tasa de éxito de implantación y unos resultados prometedores al año de seguimiento (455).

Pronto fue sustituido por su versión mejorada, el Amplatzer Amulet® (Abbott, Minnesota). Los datos del primer estudio observacional prospectivo con este dispositivo fueron muy favorables, con un éxito del implante del 99,1%, consiguiéndose un resultado con leak <3 mm en el 98,4%. Durante el seguimiento a 2 años, el combinado de muerte cardiovascular o ictus fue del 8,7% de los pacientes, mientras que la tasa de ACV isquémico fue del 2,2%, lo que supone una reducción del 67% respecto al predicho. En cuanto a la seguridad, la tasa de sangrado fue del 10,1% el primer año y 4% en el segundo (456). Un año después se publicó el ensayo clínico aleatorizado Amulet-IDE, que comparó el cierre de orejuela con este dispositivo respecto al Watchman®. Se incluyeron un total de 1.878 pacientes y se confirmó la no inferioridad de Amulet® respecto a Watchman® para el endpoint de seguridad, compuesto por complicaciones relativas al procedimiento, muerte por todas las causas y hemorragias mayores a 12 meses (14,5% vs 14,7%; $p < 0,001$ no inferioridad). Se registraron mayores complicaciones intraprocedimiento con el dispositivo Amulet (4,5% vs 2,5%). No hubo diferencias en la tasa de eventos isquémicos, así como de hemorragias en el seguimiento entre ambos dispositivos, alcanzándose un cierre completo de la orejuela más frecuentemente con Amulet® (98,9% vs 96,8%; $p < 0,001$ no inferioridad; $p = 0,003$ superioridad) (457). Un reciente metaanálisis comparando ambos dispositivos, en más de 6.000 pacientes, no encontró diferencias en cuanto a ictus o embolismos sistémicos, muertes o sangrados mayores. En línea con lo observado en los anteriores, sí que hubo menor porcentaje de leak >5 mm en aquellos pacientes tratados con Amulet® (OR: 2,57; IC 95%: 1,63-4,04; $p < 0,001$) (458).

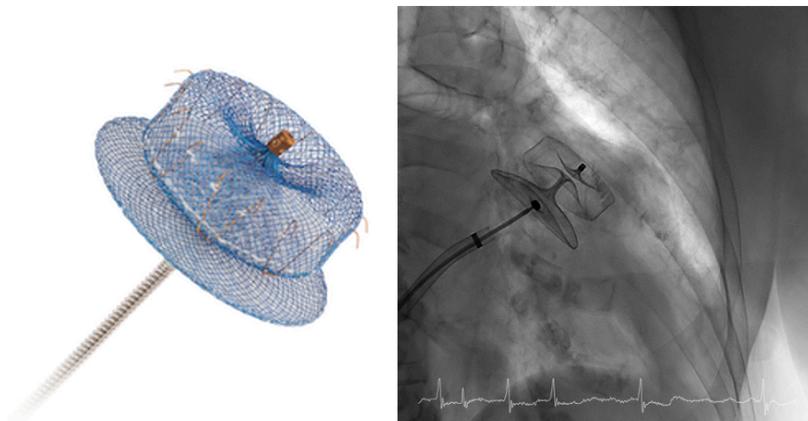


Figura 33. Amulet®. Imagen fluoroscópica del dispositivo.

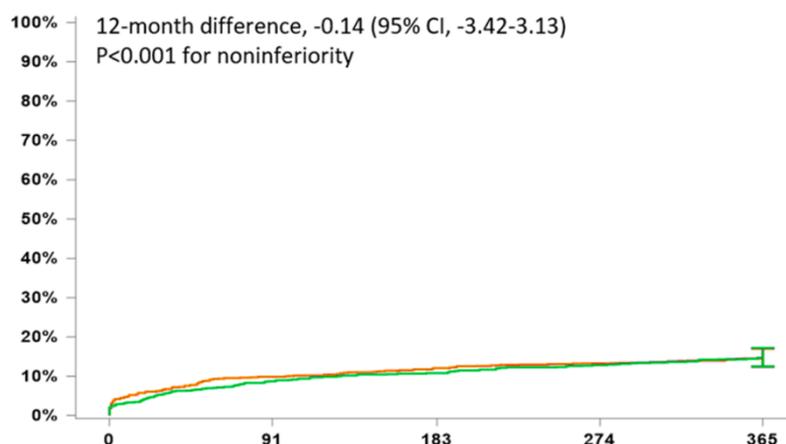


Figura 34. Incidencia del endpoint primario de seguridad (complicaciones periprocedimiento, muerte o sangrado mayor a 12 meses) en el ensayo Amulet IDE comparando Amulet® con Watchman®. *Modificado de Lakkireddy D. et al.*

El auge progresivo del cierre percutáneo de la orejuela izquierda ha llevado al desarrollo de otros dispositivos, cuya evidencia hasta la fecha es más limitada. LAmbre® (Lifetech Scientific, Shenzhen, China) ha sido lanzado en los últimos años, con buenos resultados que, no obstante, proceden en su totalidad de experiencias observacionales. La primera experiencia publicada con este dispositivo en Europa, con un total de 60 pacientes, alcanzaba un éxito de implante del 100%, con leak <5 mm en el seguimiento en el 94,4%, sólo 2 derrames pericárdicos que sucedieron varios días tras el procedimiento y un AIT a 12 meses de seguimiento (459). Una revisión sistemática del dispositivo, en algo más de 400 pacientes, reveló un éxito de implantación del 99.7% con una tasa de complicaciones mayores del 2,9%, en su mayoría taponamiento cardíaco (1,7%). Los leaks >5 mm en el seguimiento fueron solamente del 1% y la aparición de eventos cerebrales del 1,7% (460). La experiencia de un grupo alemán comparando este dispositivo con los otros dos disponibles reflejó un éxito de implantación similar, sin diferencias significativas entre grupos. Cabe destacar que sí que se encontraron diferencias en la consideración orejuela anatómicamente compleja ($p=0,006$), siendo más frecuentes aquellas tratadas con LAmbre®. Con todo, los resultados intraprocedimiento y en el seguimiento fueron equiparables (461).

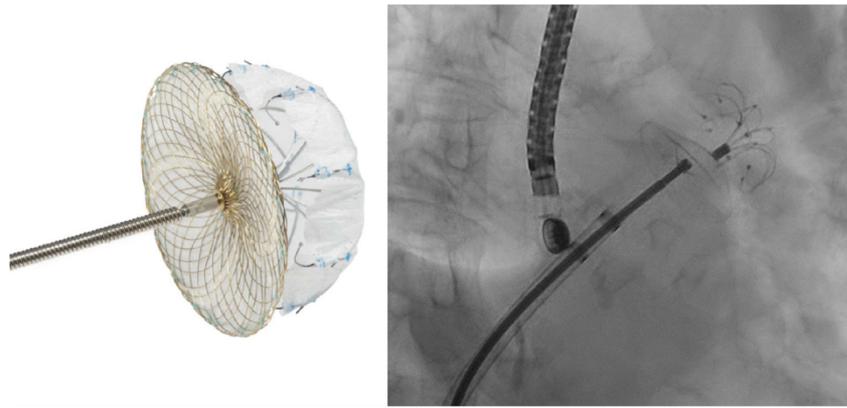


Figura 35. L'Ambre®. Imagen fluoroscópica del dispositivo.

Omega® (Eclipse Medical, Irlanda) es una alternativa a las opciones previas, que se encuentra en proceso de implantación. Hasta la fecha, sólo se dispone de la primera experiencia en Europa, que consta del año 2021. En estos primeros 13 pacientes, se implantó con éxito en el 100%, consiguiéndose en todos ellos un resultado sin leak o siendo no significativo (<5 mm). Sólo 1 paciente desarrolló derrame pericárdico (462). Aunque en su etapa inicial, su innovador diseño hace que pueda suponer una opción a tener en cuenta en el futuro en caso de confirmarse una menor tendencia a la aparición de leak residuales.

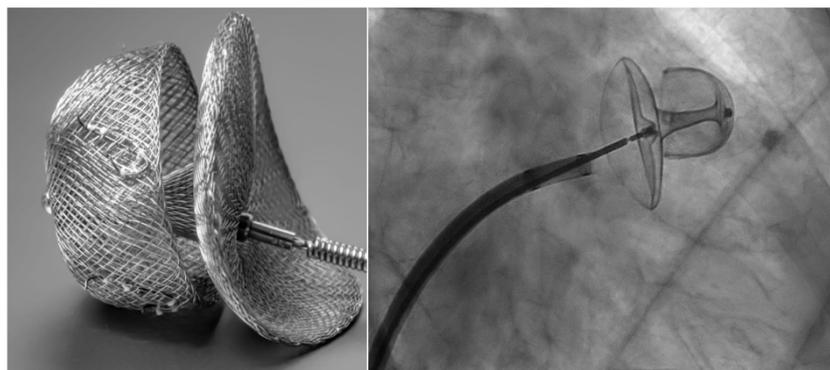


Figura 36. Omega®. Imagen fluoroscópica del dispositivo.

La amplia experiencia que se ha ido adquiriendo en el empleo de esta técnica, ha permitido su análisis en determinados grupos considerados de particular riesgo. El estudio español CAMYLAAC puso el foco en los pacientes con amiloidosis cardíaca por transtirretina, quienes presentaban mayor riesgo isquémico y hemorrágico según las

escalas habituales. El éxito del procedimiento fue del 98,1%. Comparándolos con los pacientes que no presentaban esta condición, no hubo mayor incidencia de ictus isquémicos (5% vs 2,5%; $p=0,283$) o hemorrágicos (2,5% vs 0,8%; $p=0,284$); tampoco hubo diferencias en los sangrados mayores (7,5% vs 7,2%; $p=0,999$). A largo plazo, la mortalidad fue mayor en el grupo amiloidosis, lo que concuerda con la menor esperanza de vida de esta patología (463). Por otro lado, Caneiro-Queija et al. analizaron su uso frente a anticoagulación en pacientes ancianos mayores de 80 años. No encontraron diferencias significativas en el end point combinado de muerte, hemorragias mayores e ictus (HR 1,05; IC 95%: 0,15-7,51) ni en los componentes por separado (464).

La aceptación general de la técnica es innegable, a pesar de que hasta la fecha no cuenta con un respaldo fuerte en las guías de práctica clínica. En el año 2016, se realizaron más de 13.000 procedimientos a lo largo del mundo, llamando la atención la diferencia de EE. UU. con los países europeos, donde se disponían de varios dispositivos a razón de los datos procedente de registros. Sin embargo, con la aprobación de Watchman® por la FDA a partir de ese año, el crecimiento de la técnica en América fue exponencial, llegando a realizar 38.158 procedimientos entre 2016 y 2018, implicando a casi 500 hospitales (453). Con todo, las guías de práctica clínica relegan esta terapia a un segundo escalón en el manejo de la terapia anticoagulante en los pacientes que presentan FA con alto riesgo isquémico. Así, la guía de la ESC del año 2020 aconseja considerar esta terapia para aquellos pacientes con una contraindicación indefinida para recibir tratamiento anticoagulante, clase IIb nivel de evidencia B (1). La ingente evidencia que se está generando, demostrando la técnica como segura y eficaz en la prevención embólica, así como su uso en poblaciones especiales, potencialmente más susceptibles de eventos adversos (como los pacientes con ERC avanzada o aquellos con amiloidosis, entre otros), permite ser optimista en cuanto a un rol cada vez más protagonista de esta terapia intervencionista en el manejo de los enfermos. En este sentido, los ensayos clínicos CATALYST (Clinical Trial of Atrial Fibrillation Patients Comparing Left Atrial Appendage Occlusion Therapy to Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation, NCT04226547) y CHAMPION-AF (Watchman Flx versus NOAC for Embolic Protection in the Management of Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation, NCT04394546), que tienen previsto aleatorizar a más de 2.500 pacientes cada uno, compararán la eficacia y

el beneficio entre el tratamiento médico y el intervencionista empleando Amulet® y Watchman®, respectivamente. Unos resultados presumiblemente favorables, en línea con la evidencia observacional generada, supondrán el impulso definitivo para el respaldo de los documentos de práctica clínica. Mientras tanto, en el año 2020 un grupo de consenso de expertos de la sociedad europea de cardiología intervencionista y de la de arritmias, estableció unas indicaciones más específicas respecto a las guías de la ESC. Recomiendan valorar el uso de esta técnica en pacientes con contraindicación para la terapia antitrombótica y aquellos con ictus persistentes a pesar de anticoagulación, plantean su alternativa para el alto riesgo hemorrágico, especialmente los enfermos renales, y postulan la técnica en enfermos con mala adherencia terapéutica (465).

1.4.3 Tratamiento tras el cierre percutáneo de la orejuela izquierda.

El proceso de cura o aceptación tras el implante del dispositivo, extraño para el organismo, en la orejuela hace referencia al crecimiento de endotelio normal en la superficie de este, que reduzca la potencial formación de trombos sobre la misma y la aparición de leaks residuales que perpetúen el paso de sangre al interior del apéndice. El tiempo necesario para la endotelización es variable, pudiendo alcanzar hasta varias semanas, o incluso más. Durante este tiempo, es habitual prescribir un tratamiento antitrombótico que favorezca este proceso y reduzca la trombosis sobre el dispositivo. El tipo y duración del tratamiento ha evolucionado a lo largo de los años, con múltiples variaciones dependiendo de los estudios y el dispositivo empleado. Estudios experimentales han demostrado que los dispositivos estarían completa o parcialmente endotelizados en un plazo de 30-90 días, si bien durante este, la continua exposición al torrente sanguíneo favorecería la trombogénesis sobre los mismos (446).

Un fármaco AVK más aspirina fue el tratamiento inicial recomendado tras los dos ensayos clínicos iniciales de Watchman®. Un análisis conjunto, con 1743 pacientes, reveló un 3,7% de trombosis sobre el dispositivo (Device Related Thrombosis, DRT) que implicaban sólo un 0,9% de eventos embólicos en las 6 semanas que comprendían el periodo de anticoagulación post-procedimiento (466). Probablemente motivado porque la mayoría de los pacientes que reciben la terapia intervencionista presentan alguna

contraindicación absoluta o relativa al tratamiento anticoagulante, el documento de expertos de la ESC recomienda el uso de doble terapia antiagregante (DAPT) como alternativa (467). El porcentaje de DRT es amplio, si bien se encuentra en la mayoría de los estudios entre 1-4% (468). Sondergaard et al. evaluaron el resultado de una terapia de anticoagulación versus DAPT reducida a 45 días tras el procedimiento en pacientes tratados con Watchman®. Tras un análisis con *propensity score matching* para equiparar ambas muestras, no encontraron diferencias entre ambas terapias en el seguimiento a 6 meses en eventos isquémicos ni hemorragias mayores; no obstante, el porcentaje de DRT fue mayor en el grupo tratado con antiplaquetarios (3,1% vs 1,4%, $p=0,014$), que persistía, incluso, cuando se eliminaban los pacientes con terapia antiagregante simple (469). Los datos del registro de Amulet® no reflejaron diferencias en DRT entre ambos tratamientos (1,6% vs 2%), si bien los pacientes con DAPT presentaron el doble de sangrados mayores que aquellos tratados con anticoagulación únicamente (8,4% vs 4,1%) (456). La aparición de los ACOD puede suponer un cambio de panorama en el manejo tras el cierre de orejuela. Datos de varios estudios han demostrado baja tasa de DRT (cercana al 0% en la mayoría de los estudios), así como de eventos isquémicos en pacientes tratados con este tipo de fármacos durante un periodo de tiempo acotado tras el intervencionismo. Además, evidencia de varios estudios sugiere que esta terapia podría reducir los eventos hemorrágicos en comparación con la DAPT. De forma innovadora, se ha postulado el empleo de las dosis reducidas de los ACOD de forma estándar tras el cierre de orejuela, con datos iniciales que parecen alentadores, que sugieren mantener el beneficio en DRT y eventos isquémicos a pesar de la menor cantidad de fármaco (446). La irrupción de los ACOD en este escenario ha llevado a la puesta en marcha de ensayos clínicos dirigidos a la evaluación de estos frente a la DAPT. Los ensayos ANDES (Short-Term Anticoagulation versus Antiplatelet Therapy for Preventing Device Thrombosis Following Left Atrial Appendage Closure, NCT03568890) y ADALA (Antithrombotic Therapy after Left Atrial Appendage Occlusion: Double Antiplatelet Therapy vs Apixaban, NCT05632445) aportarán más luz en el manejo eficaz y seguro de los pacientes tras el intervencionismo percutáneo. Este último, pendiente de ser publicado, fue presentado en el EuroPCR en 2023 mostrando unos resultados favorables en el objetivo combinado de trombosis de dispositivo, eventos embólicos y sangrados mayores favorables al tratamiento con dosis bajas de ACOD respecto a la

DAPT, fundamentalmente lideradas por la trombosis del dispositivo y los sangrados. Muchos de los pacientes que reciben el cierre de orejuela presentan un riesgo inasumible de sangrado, que impide la anticoagulación en cualquiera de sus formas, desaconsejándose también la DAPT (por ejemplo, pacientes con angiopatía amiloide o malformaciones vasculares). En estos casos tan extremos, el empleo de un solo antiagregante (SAPT) o incluso ningún tipo de tratamiento antitrombótico, han sido las variantes terapéuticas implementadas. Datos de vida real han revelado que hasta un cuarto de los pacientes aproximadamente (entre un 14% y un 44%) recibirían una de estas dos alternativas conservadoras (446).

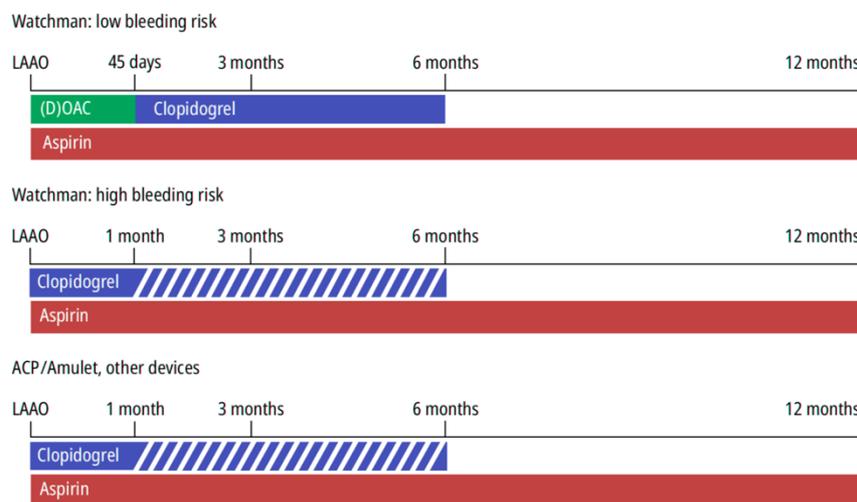


Figura 37. Regímenes más habituales de tratamiento antitrombótico tras el cierre percutáneo de la orejuela izquierda. *Modificado de Cruz-González I. et al*

Los estudios que han analizado esta estrategia han arrojado resultados contradictorios. Si bien, por un lado, hay evidencia que parece confirmar la parte positiva y, en cierto modo obvia, de esta aproximación, donde se evidencia una reducción en los sangrados en el seguimiento de los pacientes (470). Un registro multicéntrico que comparó la SAPT respecto a la DAPT no encontró diferencias en los eventos cardiovasculares mayores ni el DRT en el seguimiento, con una reducción significativa de los sangrados mayores según la clasificación BARC (2,9% vs 6,7%; $p=0,04$) (471). Por otro lado, otro registro multicéntrico contradice estos hallazgos, encontrando una relación entre la presencia de DRT y la ausencia de tratamiento antitrombótico,

fundamentalmente cuando se compara con anticoagulación o DAPT (15,4% vs 4,5%; $p=0,02$). Estas últimas actuaron como factor protector frente a la aparición de trombosis, mientras que la SAPT no consiguió adquirir este rol (472). Un condicionante importante puede ser la duración del tratamiento, ya que se sabe que hasta un 15% de los pacientes abandonan el tratamiento antitrombótico durante los primeros meses posteriores al cierre (446). Meisner et al. demostraron que la suspensión del tratamiento antitrombótico dentro de los primeros 6 meses tras el proceso tradujo una reducción de los eventos hemorrágicos sin implicar un mayor grado de muerte o eventos tromboembólicos a 2 años de seguimiento (473). El ensayo ASPIRIN-LAAO (Aspirin Discontinuation after Left Atrial Appendage Occlusion in Atrial Fibrillation, NCT03821883) nos permitirá resolver dudas acerca de las bondades de una suspensión precoz del tratamiento.

1.4.4 Complicaciones. Leak peri-dispositivo. Trombosis sobre el dispositivo.

Los leak peri-dispositivo, entendidos como soluciones de continuidad en el cierre de la orejuela izquierda de forma que el paso de sangre al interior de esta persistiría, son relativamente comunes. Su incidencia se ve afectada por la definición, la duración del estudio o la modalidad de imagen empleada en el control (446). Hasta la fecha, no existe consenso acerca del tamaño según el cual un leak es relevante (470). En el estudio PROTECT-AF la tasa de leak peridispositivo a 1 año fue del 32,1%, denominándose como mayores aquellos con diámetro >3 mm, que constituían el 11,8% al año (474). En el registro NCDR, los leaks considerados pequeños (<5 mm) suponían casi 1 cuarto de los pacientes, mientras que los grandes (>5 mm) fueron raros ($<1\%$) (475). El dispositivo Watchman® Flx mejora a su predecesor en esta variable, ya que en el registro PINNACLE-FLX un 17,2% de los pacientes presentó leak <5 mm (454). Amulet® parece mejorar las prestaciones de su principal competencia en este sentido, encontrándose 1,8% de casos con leaks >3 mm en su principal registro (476); si bien esta cifra aumentaba en el Amulet IDE Trial, donde este dispositivo mejoraba a Watchman® tanto en aquellos déficits pequeños (<3 mm), 37% vs 54%, y en grandes (>3 mm), 10% vs 25% (457).

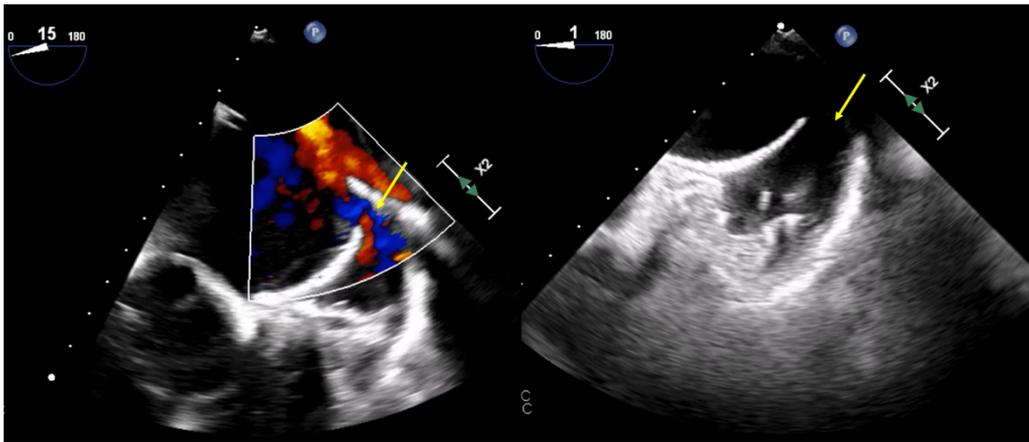


Figura 38. Leak peridispositivo amplio de hasta 9-10mm (flecha amarilla).

En la actualidad, la incidencia de leaks más recientes con ecocardiograma transesofágico se resume en: 12 a 41% para Watchman®; 1,8 a 13% en Amulet® y 0,8 a 6% en LAmbre® (470). Cabe destacar que los controles realizados con TC reflejan una mayor incidencia de estos defectos, pudiendo alcanzar hasta el 50-60% de los pacientes, si bien su traducción clínica no está del todo clara (470). El impacto clínico de la persistencia de leaks peri-dispositivos tras el cierre de orejuela no está del todo claro, si bien podría asociarse con un aumento de eventos isquémicos en el seguimiento, que sería, en cierto sentido, proporcional al tamaño de este. De forma consensuada, se ha establecido la barrera de 5 mm para considerar un leak como significativo, requiriendo mantener la anticoagulación o el cierre del mismo (446). Sin embargo, análisis del NCDR han encontrado que incluso aquellos inferiores a este tamaño se asocian a un mayor riesgo, modesto, de eventos tromboembólicos (HR 1,15; IC 95%: 1,02-1,29). No se encontraron diferencias entre los de pequeño y gran tamaño, aunque este dato puede estar limitado por la pequeña proporción de casos de tamaño mayor (475). Para evitarlos, se han propuesto múltiples estrategias: reducción del grado de oversizing en la elección del dispositivo o una ratio de compresión de este del 10%, entre otros (470).

La segunda complicación tras el procedimiento más habitual, secundaria al implante de un cuerpo extraño en el organismo, es la aparición de trombo sobre la superficie del dispositivo (DRT) mientras esta se encuentra en proceso de endotelización.

Su frecuencia varía entre 2-4% en la mayoría de los estudios (470). A través de ecocardiografía transesofágica, DRT se define como una masa ecodensa y homogénea, adherida a la superficie auricular del dispositivo que puede apreciarse en múltiples proyecciones. El ascenso del TC como método de control de este procedimiento hace que su detección sea mucho más sensible. La presencia de *hypoattenuated thickening* (HAT) puede indicar la aparición de esta complicación, si bien deben analizarse con cautela en función de su localización, extensión y morfología antes de declararla como de alto grado de trombosis (446). Un metaanálisis con más de 10.000 pacientes observó una incidencia del 3,8%; siendo la mayoría de los pacientes diagnosticados en el primer año de seguimiento y sólo un 1% más allá de este periodo (477). Se ha asociado con un incremento de 4-5 veces el riesgo para eventos isquémicos; a pesar de ello, la mayoría de los pacientes con DRT no presentarán complicaciones tromboembólicas durante el seguimiento (470). En el EURO-DRT registry se asociaron con un riesgo de ictus del 13,8% y un 20% de mortalidad a 2 años (478). Como se ha tratado con anterioridad, su aparición podía estar influenciada por el tratamiento tras el intervencionismo, por lo que se hace clave dilucidar la mejor opción terapéutica para estos pacientes.

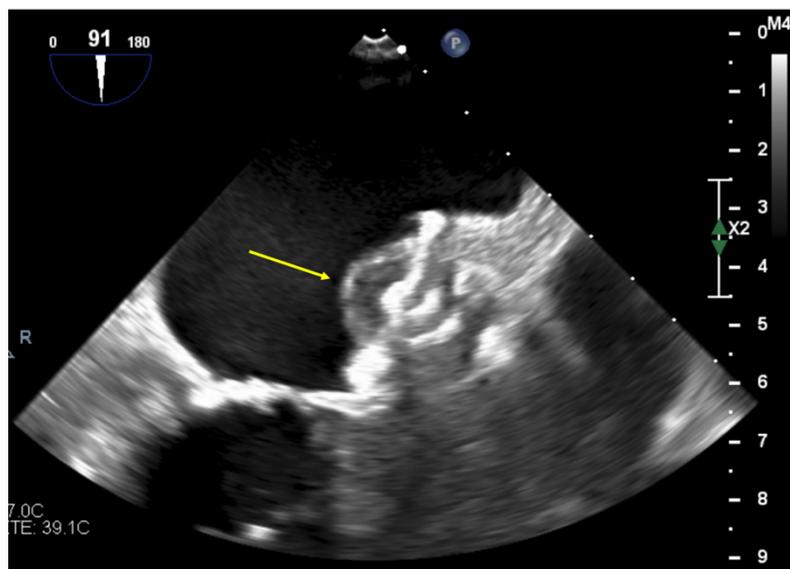


Figura 39. Formación trombótica adherida a superficie auricular del dispositivo (flecha amarilla).

Múltiples factores de riesgo se han asociado con su aparición, si bien los más frecuentes en análisis multivariable han sido: alteraciones de la coagulación, ERC, FA no

paroxística, complicación del procedimiento con derrame pericárdico y un implante profundo (446). Otros trabajos sugieren su relación con la presencia de disfunción ventricular izquierda al menos moderada, un evento tromboembólico previo y el tamaño del orificio de la orejuela (470). En cuanto a su tratamiento, parece lógico iniciar tratamiento anticoagulante (oral o parenteral), que suele ser efectivo para su resolución. La limitación surge con aquellos pacientes con un riesgo inasumible de esta terapia. Además, aquellos enfermos en los que no se consigue una resolución completa del trombo (algunas series lo estiman en hasta un 20-25%) presenta una mayor morbilidad y mortalidad (479).

1.4.5 Cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERC.

El cierre percutáneo de la orejuela izquierda puede suponer una de las estrategias más atractivas en el manejo del potencial tromboembólico en los pacientes con ERC, toda vez que estos presentan un mayor riesgo trombogénico y hemorrágico conjunto. Esta circunstancia, unida a la restricción del uso de anticoagulantes en aquellos con $FG < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ y la exclusión de los ensayos pivotaes de los ACOD de aquellos enfermos con $FG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$, le confieren un especial interés a la técnica, cuya principal virtud es la reducción de los sangrados en el seguimiento sin comprometer los resultados de eficacia en la prevención isquémica. Interesantemente, existe evidencia que sugiere que los pacientes con fracaso renal podrían padecer una mayor tendencia a la formación de trombos en el interior del apéndice, lo que elevaría aún más el interés de este procedimiento (406).

De forma pionera, la primera experiencia publicada en esta cohorte de pacientes fue en el año 2016. Kefer et al. reportaron una experiencia multicéntrica procedente del registro del dispositivo ACP®. La mayoría de los pacientes se encontraban en estadio 2 para la ERC, figurando 61 pacientes en estadio 4 y 19 en estadio 5, considerando los autores como pacientes con ERC a aquellos con estadio ≥ 3 . Estos presentaban mayor riesgo tanto isquémico como hemorrágico (CHA_2DS_2-VASc : $4,9 \pm 1,5$ vs $4,2 \pm 1,6$; $HASBLED$: $3,4 \pm 1,3$ vs $2,9 \pm 1,2$; $p < 0,001$ para ambos). El éxito del procedimiento fue muy alto (98%) y sin diferencias con respecto a quienes no tenían enfermedad renal,

tampoco las hubo en la aparición de eventos adversos mayores relacionados con este (6,1 vs 4,5%; $p=0,47$). Asimismo, tampoco las hubo cuando se compararon pacientes con $FG > 30$ respecto a $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$: 5,2% vs 3,7%, $p=0,79$. Durante el seguimiento, la tasa anual de ictus o AIT fue del 2,3% y la de sangrados del 2,1%; lo que suponía una reducción del 62% y 60% respecto a la teórica predicha por su riesgo, respectivamente. La marcada reducción de eventos en el seguimiento se conservó a lo largo de todos los grupos analizados según el FG. No obstante, el impacto pronóstico de la ERC avanzada ($FG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) si pudo apreciarse, con una mayor mortalidad observada a 2 años de seguimiento respecto a aquellos con mejor función renal 84% vs 93% ($p<0,001$) (480).

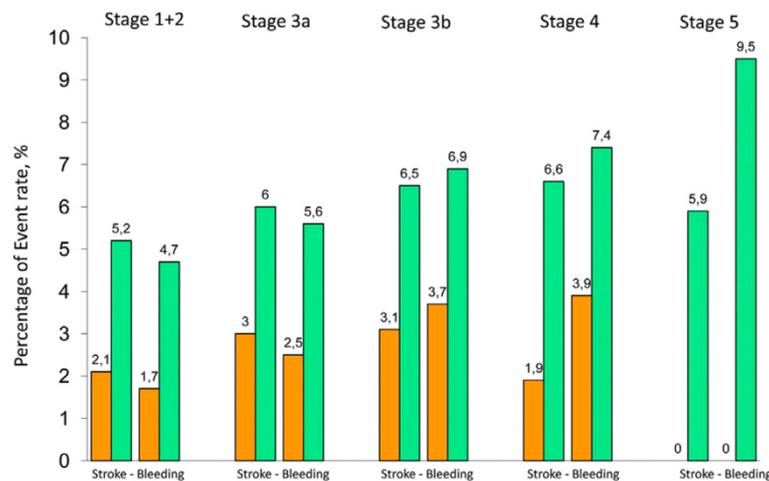


Figura 40. Incidencia de eventos: ictus (stroke) y sangrados (bleeding) según los estadios de ERC. Verde: observada, Naranja: esperada. *Modificado de Kefer J. et al.*

Los resultados con el dispositivo Watchman® en pacientes con esta característica concreta son también alentadores. Xue et al. analizaron a aquellos pacientes con ERC estadio ≥ 3 respecto a los que tenían mejor función renal. El éxito fue $> 97\%$ sin diferencias entre grupos. Tampoco se encontraron diferencias en las complicaciones en el seguimiento, con un 1% de ACV global; 6,3% de sangrados mayores no relacionados con el procedimiento y un 4,3% de DRT. De hecho, la reducción en la tasa anual de eventos isquémicos (68,8% vs 48,6%) y hemorrágicos (57,7% vs 11,4%) fue mayor en el grupo ERC respecto al predicho por las escalas de riesgo (481). No se especificaron los hallazgos en los pacientes con ERC avanzada. Resultados de un equipo alemán con este dispositivo mejoran incluso los expuestos: 1% ACV y 1,6% de hemorragias en un

seguimiento de 1,6 años, centrando su análisis en las diferencias entre pacientes con FG > 45 mL/min/1,73m² respecto a < 45 mL/min/1,73m², con sólo 30 pacientes con ERC avanzada. No se encontraron diferencias en las variables relativas a eventos clínicos en el seguimiento, aunque sí se apreció una mayor tendencia a la aparición de DRT en pacientes con ERC avanzada que no alcanzó la significación (13,3% vs 5,1%; p=0,10) (482).

El grupo del Hospital Clínic de Barcelona analizó los resultados en ERC en todo su conjunto (< 60 mL/min/1,73m²) respecto a los pacientes sin enfermedad renal. No hubo eventos adversos durante el procedimiento en ninguno de los grupos, presentando 2,82% de sangrados en el grupo ERC durante la hospitalización y un fallecimiento (1,63%). El dispositivo más implantado fue Amulet[®]. Los datos combinados intrahospitalarios y durante el seguimiento no arrojaron diferencias en la tasa de eventos isquémicos (0,97/100 pacientes-año vs 4,6/100 pacientes-año; p=0,09), aunque sí hubo mayor incidencia de sangrados (5,67/100 pacientes-año vs 13,3/100 pacientes-año; p=0,033) y de mortalidad (6,5/100 pacientes-año vs 17,2/100 pacientes-año; p=0,009), siendo el FG un predictor independiente de mortalidad en el análisis multivariado (483). Este mismo grupo, focalizó su experiencia en los pacientes en diálisis en otro artículo, identificando sólo 8 pacientes, todos ellos con historia de hemorragia mayor que lideró el cierre de la orejuela. En todos se consiguió implantar con éxito el dispositivo. La seguridad en el seguimiento quedó plasmada en la ausencia de muerte, eventos isquémicos embólicos y sangrados mayores durante un seguimiento medio de 14,24 meses (484).

El registro multicéntrico LAARGE recoge los procedimientos realizados en múltiples hospitales de Alemania. Con ellos, llevaron a cabo un estudio prospectivo a un año en pacientes con ERC, analizando según estadios 3, 4 y 5. El total de pacientes con ERC avanzada (estadios 4 y 5) fueron 60, que contrasta con el global de pacientes incluidos (n = 623). Los pacientes con ERC tenían mayor riesgo isquémico (CHA₂DS₂-VASc: 4,9 vs 4,2; p<0,001) y hemorrágico (HASBLED: 4,3 vs 3,5; p<0,001). El éxito de implante fue similar en pacientes renales y no renales (97,9%). Sí hubo más muertes intrahospitalarias en el grupo estadio 4 (4,4% respecto al resto, donde no se registraron

ningún evento fatal, $p=0,028$). Sólo un evento tromboembólico fue recogido, perteneciente al grupo sin ERC. No hubo diferencias en los sangrados entre los diferentes grupos. Un paciente en estadio 5 (6,7%) y otro en estadio 3 (0,4%) sufrieron una dislocación del dispositivo que obligó a la reintervención. De acuerdo con la historia natural de la enfermedad, los pacientes ERC, en particular los estadios 4 y 5, presentaron mayor mortalidad de forma significativa (estadio 5: 20%; 4: 19%; 3: 16,7%; <2: 5,7%; $p<0,001$). Aquellos enfermos con $FG < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ sufrieron más hemorragias severas (9,1%), que fueron testimoniales en el resto de los grupos ($p=0,021$). La eficacia de la técnica se confirmó, al no registrarse ningún ictus y sólo 2 AITs en el seguimiento, ninguno de ellos en los pacientes con ERC avanzada (485). Por otro lado, uno de los mayores estudios realizados analizó a más de 20.000 pacientes, identificando 3.954 (18,6%) con ERC en cualquiera de sus estadios (1 a 5) y 571 (2,7%) recibiendo terapia renal sustitutiva. Contrariamente a lo expuesto, sus resultados no fueron tan optimistas. Estos últimos tuvieron mayor mortalidad intrahospitalaria que quienes tenían ERC (OR: 11,43; IC 95%: 4,77-27,39; $p<0,001$) o no tenían enfermedad renal (OR: 6,48; IC 95%: 3,35-12,50; $p<0,001$). Los pacientes con ERC tuvieron más ictus durante el ingreso (1,8%; $p=0,034$) que aquellos sin esta patología (1,3%) e, incluso, que los que recibían diálisis (1,6%). Los sangrados y las transfusiones fueron más frecuentes en los pacientes en estadio final/diálisis (4,2%; $p=0,004$) que en los otros grupos. En el seguimiento a uno y tres meses, se mantuvo la mayor tendencia a aparición de ictus o AIT en los pacientes con ERC (30 días: 0,9%; $p=0,44$; 90 días: 1,7%; $p=0,005$) y también los sangrados (30 días: 5%; $p<0,001$; 90 días: 9,2%; $p<0,001$). Los reingresos aparecieron con más frecuencia en el grupo que recibían diálisis (486).

Faroux et al. llevaron a cabo un análisis multicéntrico, focalizado en aquellos pacientes con estadio 3b o peor, es decir, con $FG < 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$, identificando un total de 300 pacientes. El dispositivo más empleado fue Amulet®, en más del 50% de los casos. No hubo diferencias en complicaciones relacionadas con el procedimiento respecto a los pacientes con mejor función renal ni durante el ingreso. Con una mediana de seguimiento de 2 años, los pacientes con ERC moderada-severa no presentaron un aumento del riesgo de eventos isquémicos (HR: 0,65; IC 95%: 0,22-1,92; $p=0,435$), en línea con lo expuesto en la mayoría de los trabajos. A pesar de ello, sí que tuvieron mayor

mortalidad (HR: 2,84; IC 95: 2,22-3,64; $p < 0,001$) y sangrados mayores (HR: 1,96; IC 95%: 1,36-2,81; $p < 0,001$). No hubo diferencias en la medicación antitrombótica durante el mismo, solamente el FG < 45 mL/min/1,73m² y el antecedente de sangrado previo fueron predictores de eventos hemorrágicos durante el seguimiento. Este hecho traduce el alto riesgo de sangrado per se que presentan los pacientes con ERC al menos moderada (487).

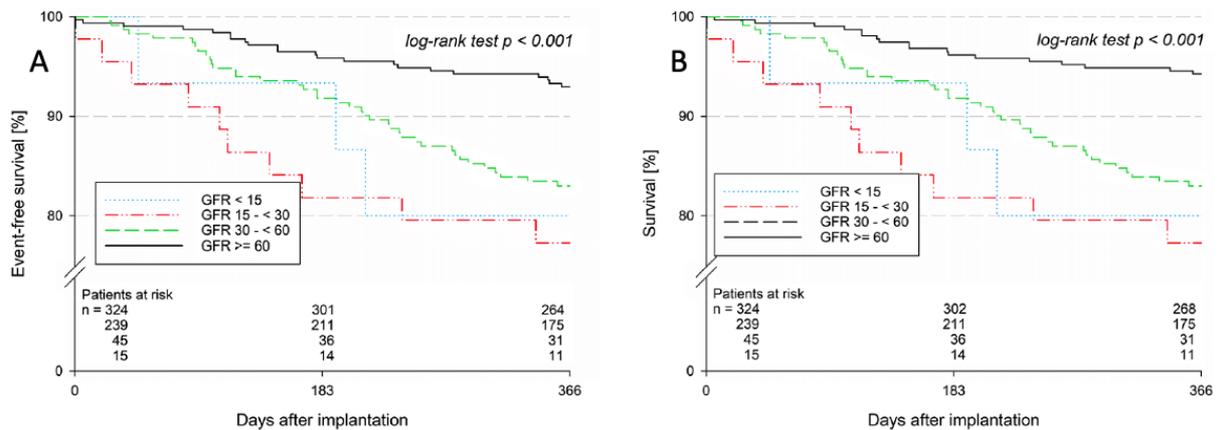


Figura 41. A: Incidencia endpoint combinado muerte y ACV en el registro LAARGE. B: Incidencia de muerte. *Modificado de Fastner C. et al.*

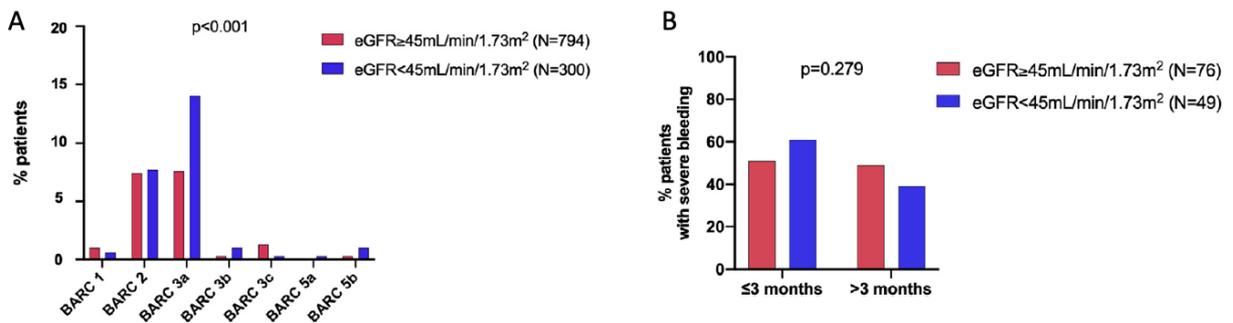


Figura 42. A: Comparativa del porcentaje de pacientes con sangrados según la escala BARC en función de la función renal. B: Momento de la aparición de sangrados según la función renal. Azul: FG > 45 mL/min/1,73m². Gris: FG < 45 mL/min/1,73m². *Modificado de Faroux L. et al.*

Una de las mejores aproximaciones realizadas en una cohorte de pacientes renales fue ejecutada por un grupo de autores italianos, quienes compararon el cierre

de orejuela izquierda en pacientes en diálisis con aquellos que recibían warfarina o ningún tratamiento antitrombótico a través de un modelo de regresión logística multinomial. 92 pacientes recibieron cierre de orejuela (éxito 100% implante), mientras que 114 recibían warfarina y 148 ningún tipo de tratamiento. No hubo eventos tromboembólicos en los 2 años de seguimiento. Tras el modelo de ajuste multivariable, de forma interesante, se observó que en los primeros 3 meses de seguimiento no se apreciaban diferencias en los sangrados entre los grupos, cuando los pacientes que recibieron la intervención se encontraban mayoritariamente bajo DAPT. Sin embargo, en los siguientes 21 meses de seguimiento los sangrados fueron mayores en el grupo bajo tratamiento anticoagulante (HR 6,48; IC 95%: 1,32-31,72; $p=0,021$). De forma notable, se apreció que los pacientes bajo tratamiento anticoagulante (HR 2,76; IC 95%: 1,31-5,86; $p=,008$) y sin tratamiento (HR 3,09; IC 95%: 1,59-5,98; $p<0,001$) presentaron mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en el seguimiento respecto a aquellos con el cierre de la orejuela (488). Por último, hasta la fecha se ha realizado un metaanálisis evaluando el papel del cierre de orejuela en los pacientes con ERC. De un total de 7 estudios, Zhang et al. demuestran que el procedimiento es seguro y eficaz, con baja incidencia de eventos adversos periprocedimiento, principalmente derrame pericárdico (1,9%) y una mortalidad en torno al 1%. En el seguimiento, la incidencia de ACV/AIT fue del 2,17% y un 4,53% de sangrados, ambas por debajo de equivalencia esperada por el riesgo isquémico y hemorrágico de los participantes (489).

A pesar de proceder de estudios observacionales, al igual que ocurre con el tratamiento médico en pacientes de estas características, principalmente aquellos con ERC avanzada, el cierre de la orejuela izquierda se comporta como una terapia al menos igual de eficaz que estos y con un potencial beneficio secundario a la reducción de eventos hemorrágicos e, incluso, en algunos trabajos en la supervivencia. A pesar del mayor riesgo tromboembólico de esta cohorte, las bondades de la técnica la equiparan en la prevención de este tipo de eventos al tratamiento médico, aportando beneficio por la menor carga de tratamiento antitrombótico que precisan los pacientes con FA y ERC, asociando una mayor vulnerabilidad para los sangrados. Se necesitan más estudios (incluyendo ensayos clínicos randomizados) que terminen de consolidar el cierre

percutáneo de la orejuela izquierda en este tipo de pacientes, especialmente con ERC avanzada.

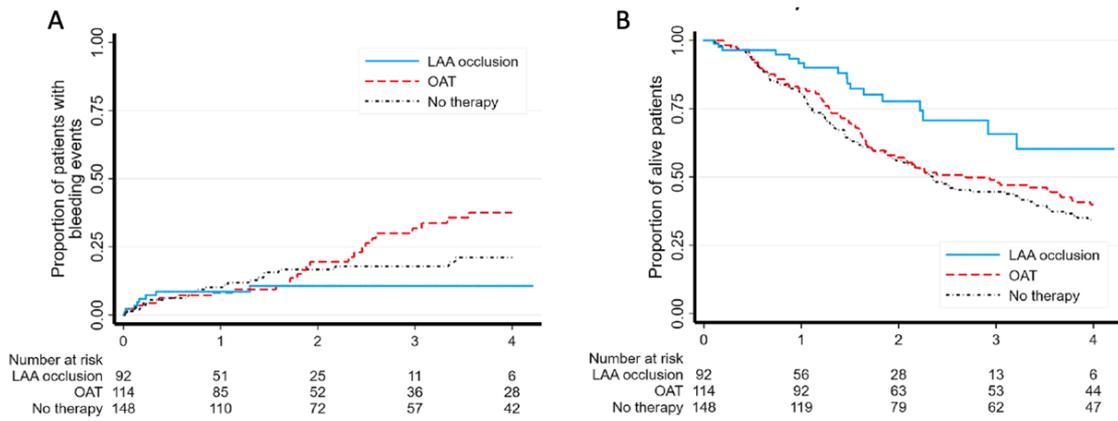


Figura 43. A: Eventos hemorrágicos según el grupo de tratamiento. B: Mortalidad según el grupo de tratamiento. *Modificado de Genovesi S. et al.*

A modo de resumen, las principales ideas que se infieren de la exposición que se ha desarrollado, se recapitulan a continuación:

- La FA y la ERC presentan una alta prevalencia en la sociedad, favoreciendo ambas entidades la aparición y progresión de la otra.
- Estas patologías tienen un impacto pronóstico negativo marcado en la supervivencia, que se ve empeorado con su coincidencia.
- La relación entre ambas deriva en un riesgo potenciado de eventos tromboembólicos. Estos enfermos también padecen un mayor riesgo de sangrado.
- Los pacientes con ERC avanzada ($FG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) han sido excluidos de los ensayos clínicos que evaluaron el beneficio de la terapia anticoagulante en los pacientes con FA.
- Los resultados del tratamiento anticoagulante en los pacientes con ERC avanzada son contradictorios, motivando principalmente una alta tasa de sangrados.
- Los pacientes en diálisis presentan aún mayor limitación para recibir anticoagulación, excluyéndose los ACOD. Los análisis de este tratamiento generan importantes dudas acerca de su posible implicación en una mayor mortalidad.
- El cierre de la orejuela es una alternativa intervencionista para evitar la anticoagulación, con unos resultados cada vez más prometedores en la prevención isquémica que, hoy en día, prácticamente se equiparan al tratamiento anticoagulante.
- La tasa de complicación del procedimiento es baja, y se reduce según se depura la técnica, mejoran los dispositivos y se adquiere más experiencia.
- Los pacientes con ERC podrían verse especialmente favorecidos por esta técnica, dada su mayor tendencia a formar trombos en la orejuela izquierda.
- Los resultados de estudios en cohortes de pacientes con ERC en todo su espectro arrojan, en general, resultados favorables, consolidándola como eficaz en la prevención de eventos tromboembólicos y evitando una gran proporción de sangrados secundarios a la anticoagulación.

2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La evidencia científica disponible hasta la fecha sostiene que el cierre percutáneo de la orejuela izquierda es una terapia alternativa eficaz en la prevención de eventos tromboembólicos a la anticoagulación estándar en los pacientes con ERC. Considerando que, a mayor grado de evolución de la ERC, más vulnerabilidad para la generación trombótica y para las complicaciones hemorrágicas, ningún estudio ha sido específicamente diseñado a la evaluación de la población con ERC avanzada ($FG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$), con alguna excepción de los pacientes en diálisis.

La orejuela izquierda es el nido de formación de más del 90% de los trombos de la aurícula, porcentaje que se ve incluso incrementado cuando confluyen ERC y FA en un mismo paciente. Este motivo hace que la exclusión mecánica del apéndice pueda favorecer, incluso en mayor medida, a estos enfermos respecto a aquellos con función renal normal. Así, los resultados disponibles hasta la fecha concuerdan, de forma casi uniforme, en su capacidad de prevención embólica. Esta eficacia se ve reflejada por la reducción en gran medida respecto a la predicción teórica de las escalas de riesgo.

Característicamente, los resultados de los trabajos que valoraban el papel de los fármacos anticoagulantes en la población ERC mostraban un mayor riesgo hemorrágico, que empeora conforme la función renal se deteriora. Una de las principales ventajas del cierre de orejuela es su mejor perfil en la prevención de sangrados, especialmente a medio-largo plazo, una vez que el tratamiento antitrombótico queda reducido al mínimo o incluso suspendido. El intervencionismo percutáneo sobre la orejuela ha demostrado disminuir las hemorragias; si bien, su incidencia suele ser superior cuando se comparan con los pacientes sin disfunción renal, circunstancia que no hace sino testificar este mayor riesgo hemorrágico. Además, esta tendencia se ve favorecida cuanto más avanzada está la ERC, es decir, cuanto menor es el filtrado glomerular. Por tanto, los pacientes con ERC avanzada son más susceptibles de padecer estas complicaciones. Con todo, también puede observarse una rebaja de la incidencia respecto a las escalas para

este tipo de riesgo. El potencial beneficio derivado del ahorro de los sangrados por el intervencionismo puede llegar a ser más notorio en esta población.

Finalmente, cabe destacar una justificación extra al estudio dirigido de la población con ERC avanzada de forma específica. Todos los ensayos pivotaes de los ACOD, los fármacos actualmente recomendados como primera línea por las guías de práctica clínica, excluyeron a los pacientes con $FG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (hasta 25 apixaban) por lo que su uso está basado en análisis farmacocinéticos y evidencia observacional. Los resultados, como cabría esperar, se ven empañados por un riesgo hemorrágico no desdeñable. Además, existe cierto interrogante en cuanto al riesgo-beneficio de la terapia en los pacientes en diálisis. Las bondades del cierre de la orejuela en la prevención embólica podrían verse potenciadas en esta cohorte de pacientes, donde la menor tendencia hemorrágica de la técnica en el seguimiento puede situarla en una posición de ventaja pronóstica en el manejo de la importante comorbilidad de estos pacientes, toda vez que la evidencia existente a este respecto también es observacional.

3 HIPÓTESIS

Nuestra hipótesis de trabajo se ha basado, fundamentalmente, en tres principios aplicados a los pacientes con ERC avanzada:

- Por un lado, el cierre percutáneo de la orejuela izquierda es eficaz en la prevención de riesgo tromboembólico en esta cohorte de alto riesgo, que es el fin último de la terapia.
- Por otro lado, el cierre percutáneo de la orejuela izquierda reduce los eventos hemorrágicos en el seguimiento en una cohorte de alto riesgo hemorrágico.
- Finalmente, la intervención de cierre percutáneo de la orejuela izquierda es segura y efectiva en este subgrupo de pacientes, siendo equiparable a los resultados obtenidos en aquellos pacientes que no presentan enfermedad renal.

Se trataría del primer trabajo enfocado al análisis de esta técnica y sus resultados, de forma exclusiva, en pacientes con ERC avanzada.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivos generales

- Estudiar el éxito y seguridad del procedimiento de cierre de orejuela en pacientes con ERC avanzada.
- Estudiar la eficacia del intervencionismo en la prevención tromboembólica durante el seguimiento en este tipo de pacientes.
- Estudiar la capacidad de esta técnica para disminuir sangrados en los enfermos con esta condición renal.

4.2 Objetivos específicos

- Estudio comparativo del procedimiento de cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERC avanzada y sin ella. Análisis de los resultados intraprocedimiento, eficacia en la prevención de eventos isquémicos y sangrados.
- Estudio del intervencionismo percutáneo para el cierre de la orejuela izquierda y sus resultados en la prevención de eventos isquémicos y hemorrágicos en pacientes con ERC avanzada comparándolo con una población similar bajo tratamiento anticoagulante.
- Estudio de las variables clínicas de relevancia y de aquellas con impacto pronóstico en la enfermedad renal y su relación y capacidad de predicción de eventos, tanto isquémicos como hemorrágicos, en el seguimiento de los pacientes con cierre de orejuela y ERC avanzada.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

El global de nuestra investigación puede dividirse en 3 subestudios, que recogen resultados de diferentes estudios y análisis realizados sobre la cohorte de pacientes con ERC avanzada sometidos a cierre de orejuela izquierda en nuestro centro.

5.1 Cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERC avanzada. Análisis comparativo con grupo control sin ERC avanzada

Se diseñó un estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda en nuestro centro, desde el inicio del programa en diciembre de 2009 hasta el 31 de mayo de 2022. Se identificaron aquellos pacientes con ERC avanzada (definida como $FG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) y fueron comparados con aquellos sin esta condición. Se realizó una revisión retrospectiva del seguimiento de los pacientes desde la base de datos del hospital. Todos los datos clínicos, la evolución intrahospitalaria y el seguimiento estuvieron pre-especificados en la base *online* usada por el centro, de acuerdo con los requerimientos de la Ley de Protección de Datos vigente, siendo únicamente accesibles para los operadores y coordinadores del estudio. Fue realizado siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki. Fue aprobado por el comité de ética local.

El *endpoint* primario fue de eficacia: comparó la incidencia de ictus entre ambos grupos de pacientes en el seguimiento. Los *endpoints* secundarios compararon la incidencia de sangrados y la de mortalidad entre grupos. Se analizaron los factores predictores de estos eventos. Sangrados globales, sangrados significativos durante la hospitalización (definidos como aquellos que requirieron de transfusión sanguínea) y sangrados mayores durante el seguimiento (definidos según la escala BARC como ≥ 3) fueron registrados.

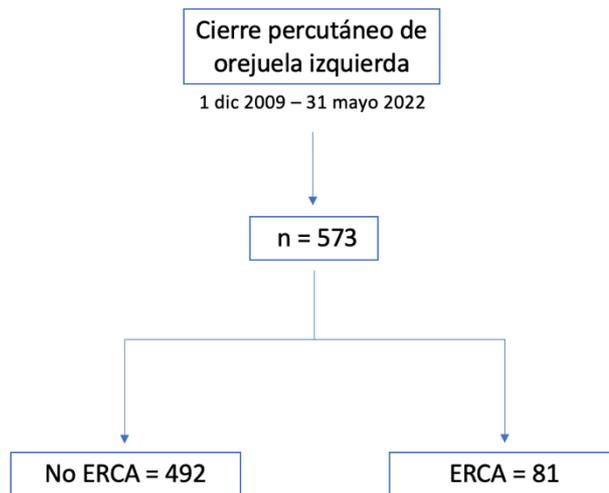


Figura 44. Diseño del estudio.

Las variables categóricas fueron presentadas como frecuencias y la comparación entre grupos se realizó con el test de χ^2 . Las variables continuas fueron expresadas como media (\pm desviación estándar) o mediana [25-75 rango intercuartílico], en caso de no seguir la distribución normal. La distribución normal de las variables continuas fue evaluada con el test de Shapiro-Wilk. La comparación entre grupos se llevó a cabo usando el test T-student o el test U Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de las variables. Se realizó la verificación de los *Hazard ratio* proporcionales. Además, la incidencia de complicaciones isquémica y hemorrágicas fueron registradas tanto durante la estancia hospitalaria como en el seguimiento y fueron analizadas de forma independiente. Se analizó la mortalidad a 1 año y 5 años según el método de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, comparándose mediante el test de long-rank. Todos los test fueron bilaterales con un nivel de significación estadística del 0,05. El análisis de las variables basales y las comparaciones entre grupos fueron realizados usando Jamovi®. Para las curvas de supervivencia Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia y el análisis de regresión multivariable se empleó Stata®.

5.2 Cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERC avanzada. Análisis comparativo con grupo control con ERC avanzada bajo tratamiento médico

Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo, incluyendo dos poblaciones: grupo intervención y grupo control. El grupo intervención se compuso de aquellos pacientes que padecían ERC avanzada a los que se les realizó cierre percutáneo de orejuela izquierda entre diciembre de 2009 y mayo de 2022. Por otro lado, el grupo control se formó por aquellos pacientes en seguimiento en la consulta de ERC avanzada por parte del servicio de nefrología durante el año 2020, que cumplían los siguientes criterios: 1) FA que requería anticoagulación, 2) FG < 30 mL/min/1,73m² o en terapia renal sustitutiva 3) Pacientes que precisaran anticoagulación por otro motivo fueron excluidos. El seguimiento se realizó de forma retrospectiva revisando la historia clínica hospitalaria procedente de la base de datos del hospital. Todos los datos clínicos y los resultados de la evolución intrahospitalaria y durante el seguimiento fueron pre-especificados en la base online usada en el centro, respetando la Ley de Protección de Datos, accediendo solamente los operadores y coordinadores del estudio el estudio se realizó según la Declaración de Helsinki para el tratamiento ético de los seres humanos. Fue aprobado por el comité de ética local.

El *endpoint* combinado primario incluyó la incidencia de ictus, AIT, embolismo sistémico y sangrado mayor. Los *endpoints* secundarios incluyeron: uno de evaluación de la eficacia (ictus, AIT y embolismo sistémico), incidencias de sangrados globales y sangrados mayores, e incidencia de mortalidad. Los sangrados relevantes durante la hospitalización se definieron como cualquier sangrado que precisara transfusión sanguínea. Los sangrados mayores durante el seguimiento fueron definidos según la escala BARC ≥ 3 .

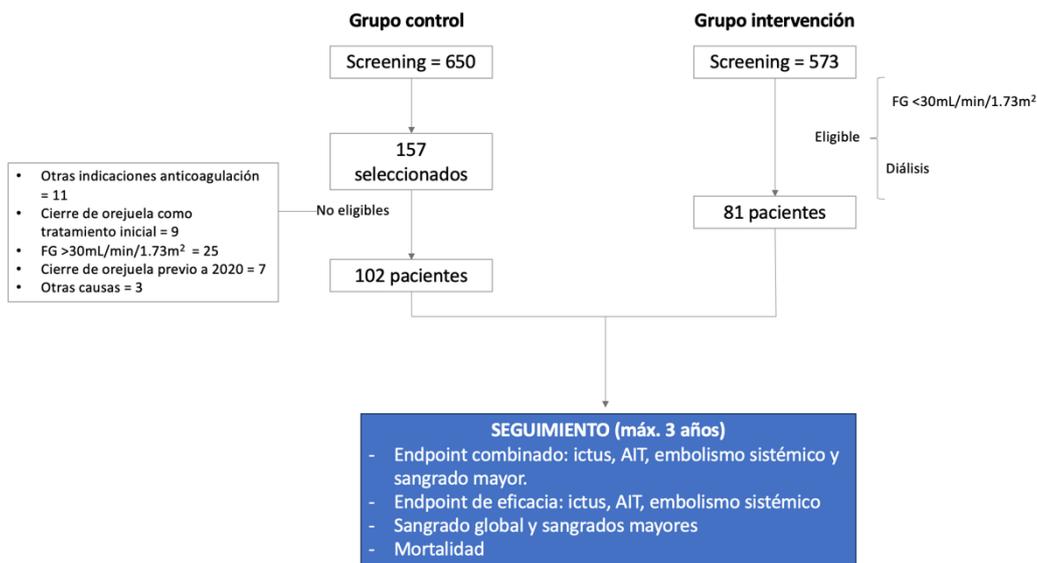


Figura 45. Diseño del estudio.

Las variables categóricas fueron presentadas como frecuencias y la comparación entre grupos se realizó siguiendo el test de Chi². Las variables continuas fueron expresadas como media (\pm desviación estándar) o mediana [rango intercuartílico], según la distribución normal o no. La distribución normal de las variables continuas se valoró con el test de Shapiro-Wilk. La comparación dentro grupos se realizó con el test T de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de las variables. Se realizó la verificación de los *Hazard ratio* proporcionales, con un intervalo de confianza del 95%. Además, la incidencia de complicaciones isquémica y hemorrágicas fueron registradas. La incidencia de mortalidad fue evaluada a 1 y 3 años de seguimiento, analizándose según el método de supervivencia de Kaplan-Meier y comparando los resultados usando el test de long-rank. Todos los test fueron bilaterales con un nivel de significación estadística del 0,05. Se realizó un análisis de *propensity score matching* para equilibrar las poblaciones. Edad, género, riesgo tromboembólico siguiendo la escala CHA₂DS₂-VASc y riesgo hemorrágico siguiendo la escala HASBLED fueron usados para el análisis. Los pacientes fueron clasificados 1:1 siguiendo las características y el *propensity score* con un calibrador < 0,2. El *propensity score* fue calculado usando una regresión logística entre grupos basados en el tratamiento: cierre de orejuela versus anticoagulación, como resultado de variables dependientes respecto a las 4 variables basales de características

que fueron identificadas como las variables independientes. Se encontraron 71 pares de pacientes con similares características y no diferencias significativas.

El análisis de las variables basales y las comparaciones entre grupos fueron realizados usando Jamovi®. Para las curvas de supervivencia Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia y el análisis de *propensity score matching* y sus resultados se empleó Stata®.

5.3 Análisis de las variables pronósticas de la ERC en pacientes sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda

Durante el desarrollo del estudio de cohortes retrospectivo, se recogieron las variables con valor pronóstico en la evolución de la enfermedad renal. El grupo cierre de orejuela izquierda estaba compuesto por aquellos pacientes sometidos a la intervención y que padecían ERC avanzada entre diciembre de 2009 y mayo de 2022. El grupo control se formó por aquellos pacientes en seguimiento en la consulta de ERC avanzada por parte del servicio de nefrología, que cumplían los siguientes criterios: 1) FA que requería anticoagulación, 2) FG < 30 mL/min/1,73m² o en terapia renal sustitutiva 3) Pacientes que precisaran anticoagulación por otro motivo fueron excluidos. Todos los datos clínicos y los resultados de la evolución intrahospitalaria y durante el seguimiento fueron pre-especificados en la base online usada en el centro, respetando la Ley de Protección de Datos, accediendo solamente los operadores y coordinadores del estudio el estudio se realizó según la Declaración de Helsinki para el tratamiento ético de los seres humanos. Este análisis estaba recogido en la aprobación del comité de ética local.

Las variables categóricas fueron presentadas como frecuencias y la comparación entre grupos se realizó siguiendo el test de Chi². Las variables continuas fueron expresadas como media (\pm desviación estándar) o mediana [rango intercuartílico], según la distribución normal o no. La distribución normal de las variables continuas se valoró con el test de Shapiro-Wilk. La comparación dentro grupos se realizó con el test T de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de las variables.

Albuminemia	$\geq 3,5$ g/dL $< 3,5$ g/dL
PTH	Estadio 4: < 70 pg/mL $70-110$ pg/mL > 110 pg/mL Estadio 5: < 150 pg/mL $150-300$ pg/mL > 300 pg/mL
Hb	< 10 g/dL ≥ 10 g/dL
PCR	$< 0,5$ mg/dL $\geq 0,5$ mg/dL
Albuminuria	< 30 mg/L $30-300$ mg/L > 300 mg/L
Cociente Cr/Pr	< 150 mg/g $150-500$ mg/g > 500 mg/g

Tabla 11. Niveles de las variables de impacto renal.

Se realizó un análisis multivariable de regresión de Cox para identificar los factores relacionados con la enfermedad renal que se comportan como predictores independientes para: eventos isquémicos, sangrados mayores y mortalidad en los pacientes sometidos a cierre de la orejuela izquierda; y para sangrados mayores y necesidad de *crossover* en los pacientes bajo tratamiento médico. El modelo multivariable fue construido de forma retrospectiva tras valorar la ratio de probabilidad para su selección con el modelo univariado. Para el análisis univariado, todas las variables consideradas potenciales predictores clínicos de eventos fueron analizadas. A estas se les sumaron las variables con connotación renal, que fueron: estadiaje de la ERC, modalidad de diálisis, tiempo en diálisis, albuminemia, niveles de paratohormona (PTH) en sangre ajustados según función renal, niveles de Hb en sangre, niveles de plaquetas en sangre, niveles de PCR en sangre, albuminuria y cociente creatinina/proteína. Las variables que se incluyeron posteriormente en el modelo multivariable fueron aquellas

con un valor $p \leq 0,10$ en el análisis univariado. Para los sangrados mayores, la disfunción ventricular (FEVI < 40%), la Hb basal, la albuminuria, el sangrado previo y la diabetes mellitus resultaron positivas e incluidas en el modelo multivariable. Para mortalidad, el valor de la escala CHA₂DS₂-VASc y HASBLED y las plaquetas basales fueron las variables identificadas e incluidas en el modelo. Para el *endpoint* primario, fundamentalmente dependiente de los sangrados mayores, las variables que se identificaron fueron diabetes, hemoglobina basal, albuminuria y disfunción ventricular, incluyéndose, por tanto, en el modelo. Para el *endpoint* combinado de eficacia, las variables que se presentaron como potenciales en el modelo univariante fueron valor de la PTH, antecedente de cardiopatía isquémica, sangrados mayores y tratamiento con inhibidores de la ADP. Por otro lado, en el grupo de pacientes control, de las variables clínicas y renales predictoras en el análisis univariante para el “*crossover* de tratamiento” y la aparición de sangrado mayor fueron: la Hb basal y la presencia de sangrado previo, que formaron parte del modelo multivariable. El análisis de las variables basales y las comparaciones entre grupos fueron realizados usando Jamovi®. Para las curvas de supervivencia Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia y el análisis de regresión multivariable se empleó Stata®.

6 RESULTADOS

6.1 Resultados del cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERC avanzada. Análisis comparativo con grupo control sin ERC avanzada

Desde diciembre de 2009 hasta el 31 de mayo de 2022, un total de 573 pacientes fueron sometidos al cierre percutáneo de la orejuela izquierda en nuestro centro. 81 de ellos (14%) padecían ERC avanzada (ERCA).

a) Características basales de la población a estudio

Las principales características de la población global, así como de los grupos generados a partir de ella se recogen en la tabla 12. La población ERCA presentaba unos niveles de creatinina de $3,92 \pm 2,14$ mg/dL, de forma que el FG estimado era $16,8 \pm 8,22$ mL/min/1,73m². A raíz de estos datos y siguiendo la clasificación KDIGO, el estadio 4 era el más común, con hasta el 52% (42) de los pacientes; sólo un 7% (6) podían clasificarse como estadio 5 y hasta un 41% (33) estaban bajo tratamiento con terapia renal sustitutiva (RRT).

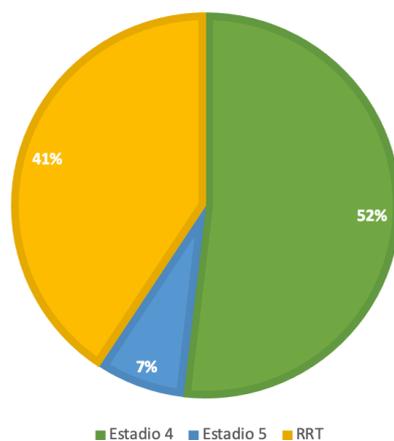


Figura 46. Distribución de los pacientes con ERC avanzada sometidos a cierre de orejuela según la clasificación de KDIGO.

El factor de riesgo cardiovascular más frecuente en la población con ERC avanzada fue la HTA (90,1%), seguido de la dislipemia (58%), siendo en su mayoría varones (61,8%). Más de la mitad de los pacientes presentaban diabetes mellitus (51,9%). La modalidad de FA más frecuente fue la permanente (52,8%). Una importante proporción de pacientes presentaba IC (44,4%).

	Cohorte Global n = 573	Grupo Control n = 492 (86%)	Grupo ERCA n = 81 (14%)	p
<i>Características clínicas</i>				
Sexo, femenino	226 (39.4)	195 (39.6)	31 (38.2)	0.80
Edad	78.6 ± 8.2	78.6 ± 7.81	78.2 ± 10.3	0.658
Hipertensión	478 (83.4)	405 (83.1)	73 (90.1)	0.257
Dislipemia	291 (51.2)	244 (50.1)	47 (58)	0.187
Diabetes mellitus	210 (37)	168 (34.5)	42 (51.9)	0.003*
Fumador	55 (9.7)	47 (9.7)	8 (9.9)	0.958
Consumo de alcohol	27 (4.8)	22 (4.5)	5 (6.3)	0.734
Ictus previo	186 (32.8)	171 (35.2)	15 (18.5)	0.003*
Ictus hemorrágico previo	111 (19.5)	108 (22.2)	3 (3.7)	<0.001*
AIT previo	38 (6.7)	35 (7.2)	3 (3.7)	0.245
Embolismo sistémico previo	56 (9.9)	49 (10.1)	7 (8.6)	0.684
Enfermedad arterial periférica	81 (14.3)	65 (13.4)	16 (19.8)	0.129
Cardiopatía isquémica previa	136 (24)	115 (23.7)	21 (25.9)	0.616
ICP previa	91 (16)	77 (15.8)	14 (17.3)	0.744
CABG previa	30 (5.3)	26 (5.3)	4 (4.9)	0.881
IC previa	193 (34)	157 (32.2)	36 (44.4)	0.032*
Antecedente de cáncer	123 (25.6)	106 (26.2)	21 (25.9)	0.922
Sangrado previo	473 (83.3)	408 (83.8)	65 (80.2)	0.430
INR lábil	60 (10.6)	41 (8.5)	19 (23.8)	<0.001*
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4.66 ± 1.39	4.66 ± 1.38	4.65 ± 1.48	0.987
HASBLED	3.57 ± 0.95	3.53 ± 0.93	3.83 ± 1.00	0.010*
Nivel de Cr (mg/dL)	1.45 ± 1.32	1.05 ± 0.33	3.92 ± 2.14	<0.001*
FG - CKDEPI	59.4 ± 26.6	66.4 ± 21.6	16.8 ± 8.22	<0.001*
FEVI (%)	58.4 ± 9.79	58.7 ± 9.65	56.8 ± 10.5	0.110
<i>Tipo de FA</i>				0.608
Paroxística	171 (30.8)	144 (30.3)	27 (33.8)	
Persistente	65 (11.7)	54 (11.4)	11 (13.8)	
Permanente	319 (57.5)	277 (58.3)	42 (52.5)	

Tabla 12. Características basales de los pacientes sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda.

El antecedente de evento isquémico tromboembólico (ictus, AIT y embolismo sistémico) estaba presente en casi un tercio de los pacientes (30,8%). Por otro lado, la gran mayoría (80,2%) había tenido al menos un episodio de sangrado previo. Cabe destacar que eran pacientes con un alto riesgo isquémico ($CHA_2DS_2-VASc = 4,65 \pm 1,48$) y hemorrágico ($HASBLED = 3,83 \pm 1,00$).

En cuanto a la comparación entre la cohorte con ERCA respecto al grupo control (sin ERC avanzada, no renal), no se encontraron diferencias en cuanto al sexo (femenino en grupo control 39,6% vs 38,2%, $p=0,80$) ni la edad ($78,6 \pm 7,81$ vs $78,2 \pm 10$; $p=0,658$). Tampoco hubo diferencias en los dos factores de riesgo más frecuentes: HTA (83,1% vs 90,2%; $p=0,257$) ni dislipemia (50,1% vs 58%, $p=0,187$). Las dos cohortes fueron diferentes en el antecedente de diabetes mellitus, más frecuente en ERCA (34,5% vs 51,2%, $p=0,003$), el antecedente de IC (32,2% vs 44,4%, $p=0,032$) y haber padecido labilidad en el INR (8,5% vs 23,8%, $p<0,001$). Aunque no hubo diferencias en el riesgo isquémico según la escala CHA_2DS_2-VASc ($4,66 \pm 1,38$ vs $4,65 \pm 1,48$; $p=0,987$), sí se hallaron en la valoración del riesgo hemorrágico siguiendo la escala HASBLED ($3,53 \pm 0,93$ vs $3,83 \pm 1,00$; $p=0,010$). A pesar de estos factores, los sangrados previos fueron similares en ambos grupos (83,8% vs 80,2%; $p=0,430$); si bien, el grupo control había sufrido más ictus isquémicos (32,8% vs 18,5%; $p=0,003$) y hemorrágicos (22,2% vs 3,7%; $p<0,001$).

b) Características del procedimiento y resultados de la evolución intrahospitalaria

El resultado del procedimiento, así como la evolución que presentaron los pacientes durante el ingreso queda reflejado en la tabla 13. Es remarcable que las indicaciones fueron diferentes entre los grupos ($p<0,001$). Pese a que los sangrados previos se erigen como el principal motivo en ambos, este era proporcionalmente menor en el grupo de ERCA (81,7 % vs 74,1%), donde adquieren más importancia indicaciones como el alto riesgo de sangrado per se (6,0% vs 11,1%), el INR lábil (0,2% vs 3,7%) y la propia enfermedad renal (0% vs 9,9%).

	Cohorte global n = 573	Grupo control n = 492 (86%)	Grupo ERCA n = 81 (14%)	p
<i>Indicación de cierre de orejuela</i>				<0.001*
Sangrado previo	458 (80.6)	398 (81.7)	60 (74.1)	
Ictus/embolismo a pesar de anticoagulación	43 (7.6)	43 (8.8)	0	
Alto riesgo sin sangrado previo	38 (6.7)	29 (6.0)	9 (11.1)	
INR lábil	4 (0.7)	1 (0.2)	3 (3.7)	
ERCA per se	8 (1.4)	0	8 (9.9)	
Otros	17 (3.0)	16 (3.3)	1 (1.4)	
Éxito procedimiento	563 (99.1)	482 (99)	81 (100)	0.974
<i>Dispositivo</i>				0.018*
ACP®	40 (7.0)	39 (7.9)	1 (1.2)	
Amulet®	241 (42.1)	215 (43.8)	26 (32.1)	
Watchman®	194 (33.9)	155 (31.6)	39 (48.1)	
Lambre®	78 (13.6)	65 (13.2)	13 (16.0)	
Otros	19 (3.3)	17 (3.4)	2 (2.5)	
<i>Principales características del procedimiento</i>				
Anestesia general	224 (39.6)	198 (40.9)	26 (32.1)	0.134
ETE	539 (94.9)	462 (94.9)	77 (95.1)	0.941
Micro-ETE	310 (65.1)	261 (64.9)	49 (66.2)	0.830
Eco intracardíaco	27 (6.6)	23 (6.7)	4 (6.2)	0.865
Volumen de contraste	148±92.1	152±94.9	123±64.8	0.020*
<i>Complicaciones procedimiento</i>	11 (1.9)	9 (1.8)	2 (2.5)	0.699
Taponamiento cardíaco	5 (0.87)	4 (0.81)	1 (1.23)	
Ictus	1 (0.17)	1 (0.2)	0	
Embolización dispositivo	1 (0.17)	1 (0.2)	0	
Complicación vascular	2 (0.35)	1 (0.2)	1 (1.23)	
Muerte	0	0	0	
<i>Complicaciones intrahospitalarias</i>				
Ictus intrahospitalario	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0.563
AIT intrahospitalario	3 (0.5)	3 (0.6)	0	0.479
Sangrado relevante intrahospitalario	11 (1.9)	7 (1.4)	4 (4.9)	0.105
Muerte intrahospitalaria	4 (0.7)	3 (0.6)	1 (1.2)	0.538

Tabla 13. Resultados de la intervención y evolución intrahospitalaria de los pacientes sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda.

El éxito global del procedimiento alcanzó 99,1% sin encontrarse diferencias entre los grupos (p=0,974), llegando al 100% en la cohorte renal. En el total de pacientes el

dispositivo más empleado fue Amulet® (42,1%); no obstante, la elección de los dispositivos para el tratamiento difirió entre las cohortes ($p=0,018$), de manera que Amulet® no fue la opción más empleada en la población renal (43,8% vs 32,1%), ocupando este puesto Watchman® (31,6% vs 48,1%). En ambas, LAmbre® ocupa el tercer escalón en la elección. La gran mayoría de las ocasiones, la intervención estuvo guiada por ecocardiograma transesofágico (ETE), sin evidenciarse diferencias (94,9% vs 95,1%; $p=0,941$). Cabe destacar que hasta un 66,2% de los pacientes con ERCA fueron tratados con ETE sonda micro, lo que evitó el empleo de anestesia general en un gran porcentaje de ellos (sólo un 32,1% precisaron anestesia), sin encontrarse diferencias comparándolo con la población no renal. Para el procedimiento, se necesitaron $123 \pm 64,8$ mL de contraste yodado en la población ERCA, hallazgo importante si se tiene en cuenta que corresponde a una menor cantidad que en el grupo control ($152 \pm 94,9$ mL; $p = 0,020$), lo que habla de la efectividad del procedimiento, pudiendo adaptarse a las particularidades de esta población específica. Se produjeron un total de 2 complicaciones (2,5%) durante la intervención en los pacientes con ERCA: un taponamiento cardíaco resuelto en el propio quirófano mediante pericardiocentesis y 1 complicación vascular. Globalmente, la ratio de complicaciones intraprocedimiento fue del 1,9%, principalmente debidas a taponamiento cardíaco (5 pacientes). Solamente se registró un ictus y un embolismo del dispositivo, que tuvo lugar al inicio de la curva de aprendizaje. La aparición de este tipo de complicaciones no varió entre los grupos (1,8% vs 2,5%; $p=0,699$). Ninguna muerte tuvo lugar durante el procedimiento.

Durante la estancia hospitalaria, 2 pacientes presentaron ACV (0,4%) y 3 sufrieron AIT (0,5%), ninguno padecía ERCA. Se apreció una mayor tendencia a los sangrados relevantes (aquellos que precisaron transfusiones) en el grupo ERCA, sin llegar a alcanzar la significación estadística (1,4% vs 4,9%; $p=0,105$). Un total de 4 pacientes (0,7%) fallecieron durante el ingreso: uno secundario a shock cardiogénico, uno a sangrado intracraneal y otro a sangrado digestivo - ingresados previamente por este motivo - que habían sido las razones por las que se indicó el cierre de la orejuela y uno debido a patología pulmonar severa. No se encontraron diferencias en la mortalidad entre ambos grupos (0,6% vs 1,2%; $p=0,538$).

c) Resultados durante el seguimiento

La mediana de seguimiento de toda la cohorte fue 682 días [IQR 25-75: 382-1206]. Sin embargo, el seguimiento en la cohorte ERCA fue menor respecto al grupo control: 746 [403-1308] vs 426 [316-845] días, $p=0,003$. La tabla 3 refleja los eventos acaecidos durante el seguimiento, así como el tratamiento.

	Global Cohort n = 573	Control group n = 492 (86%)	A-CKD group n = 81 (14%)	p
Mediana de seguimiento en días [IQR]	682 [382-1206]	746 [403-1308]	426 [316-845]	0.0003*
Ictus en seguimiento	13 (2.3)	12 (2.5)	1 (1.2)	0.481
AIT en seguimiento	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (1.2)	0.353
Embolismo sistémico en seguimiento	1 (0.2)	0	1 (1.2)	0.015*
Sangrados en seguimiento	129 (23.1)	106 (22.2)	23 (28.4)	0.219
Sangrados mayores en seguimiento	79 (13.9)	68 (13.9)	11 (13.6)	0.932
Rehospitalizaciones en seguimiento	303 (54.4)	248 (52.1)	55 (67.9)	0.008*
<i>Tratamiento antitrombótico durante el seguimiento</i>				
No tratamiento	83 (15)	72 (15.2)	11 (13.8)	0.733
SAPT	357 (64.3)	305 (64.2)	52 (65)	0.892
DAPT	38 (6.8)	25 (5.3)	13 (16.3)	<0.001*
SAPT + anticoagulación	15 (2.7)	14 (2.95)	1 (1.25)	0.386
ACOD	47 (8.4)	47 (9.92)	0	0.003*
Mortalidad a 1 año	83 (14.4)	62 (12.6)	21 (25.9)	0.002*
Mortalidad a 5 años	189 (32.9)	145 (29.4)	44 (51.3)	<0.001*

Tabla 14. Eventos y tratamiento durante el seguimiento de los pacientes sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda.

En la población con ERCA, la aparición de eventos isquémicos fue baja, curiosamente similar para cada uno de ellos: 1,2% ictus, 1,2% de AIT y 1,2% de embolismo sistémico. Más de una cuarta parte de los pacientes tuvieron algún episodio de sangrado (28,4%), si bien sólo el 13,6% fueron de entidad suficiente para ser considerados como sangrados mayores. En cuanto a las rehospitalizaciones, por cualquier causa, más de 2 tercios de los pacientes fueron ingresados (67,9%), reflejando

así la comorbilidad de la cohorte. Los pacientes de esta cohorte recibieron fundamentalmente antiagregación simple durante el seguimiento (65%), seguido de DAPT (16,3%). Incluso, el 13,8% no recibió ningún tipo de tratamiento debido a su alto riesgo hemorrágico. Además, ninguno de estos enfermos recibió tratamiento con ACOD durante el seguimiento.

En el análisis comparativo con la población de control, no se encontraron diferencias en el *endpoint* primario, definido como la incidencia de ACV durante el seguimiento (2,9% vs 1,2%; $p=0,481$), así como en el riesgo de este al año (HR 1,22; IC 95%: 0,14-10,42; $p=0,861$) y a 5 años de seguimiento (HR 0,60; IC 95%: 0,08-4,58; $p=0,594$). La incidencia anual estimada de ictus fue de 0,57 x 100 pacientes-año en la población global, siendo inferior para la población con ERCA: 0,25 x 100 pacientes-año.

La mayoría de los pacientes en ambos grupos estuvieron bajo tratamiento con antiagregación simple en ambos grupos, sin hallarse diferencias en aquellos pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento (15,2% vs 13,8%; $p=0,733$). No obstante, si se apreció un mayor porcentaje de pacientes que recibieron DAPT en el grupo ERCA (5,3% vs 16,3%; $p<0,001$). En respuesta, una mayor proporción de pacientes recibió ACOD en el grupo control (9,92% vs 0%; $p=0,003$), también más tratamiento combinado de antiagregación y anticoagulación, probablemente debido a la mayor vulnerabilidad de la población ERCA a la terapia anticoagulante.

La incidencia global de sangrados durante el seguimiento fue del 23,1%. No hubo diferencias en el riesgo de padecer un evento de hemorrágico a un año (HR 1,72; IC 95%: 0,99-2,98; $p=0,067$), si bien, este sí que fue mayor en el seguimiento a 5 años de la población ERCA (HR 1,82; IC 95%: 1,17-2,81; $p=0,012$). Sin embargo, estas diferencias desaparecieron cuando se analizó el riesgo de sangrados mayores ($\text{BARC} \geq 3$): a 1 año (HR 1,34; IC 95%: 0,63-2,88; $p=0,464$) y a 5 años (HR 1,30; IC 95%: 0,69-2,48; $p=0,434$). La incidencia anual de sangrados mayores fue del 4,49% (IC 95%: 3,71-5,26), siendo evidentemente mayor en la cohorte ERCA (5,64%; IC 95%: 3,38-7,90) que en el grupo control (4,29%; IC 95%: 3,47-5,1). Con todo, la incidencia anual de sangrados mayores fue del 2,75% (IC 95%: 2,14-3,35) en el total de la población estudiada, siendo en este

caso, mayor en el grupo control (2,75%; IC 95%: 2,09-3,41) que en el grupo con ERCA (2,72%; IC 95%: 1,13-4,31).

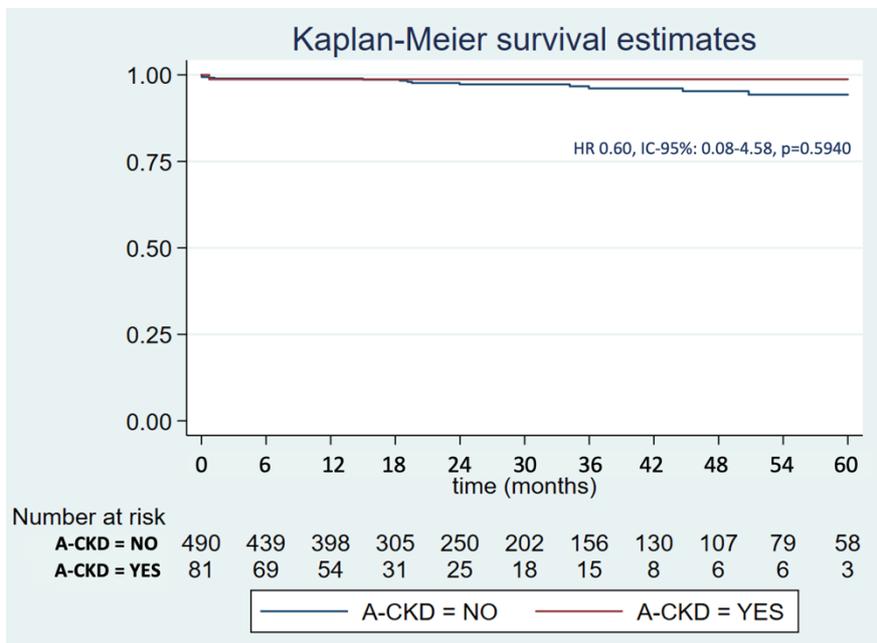
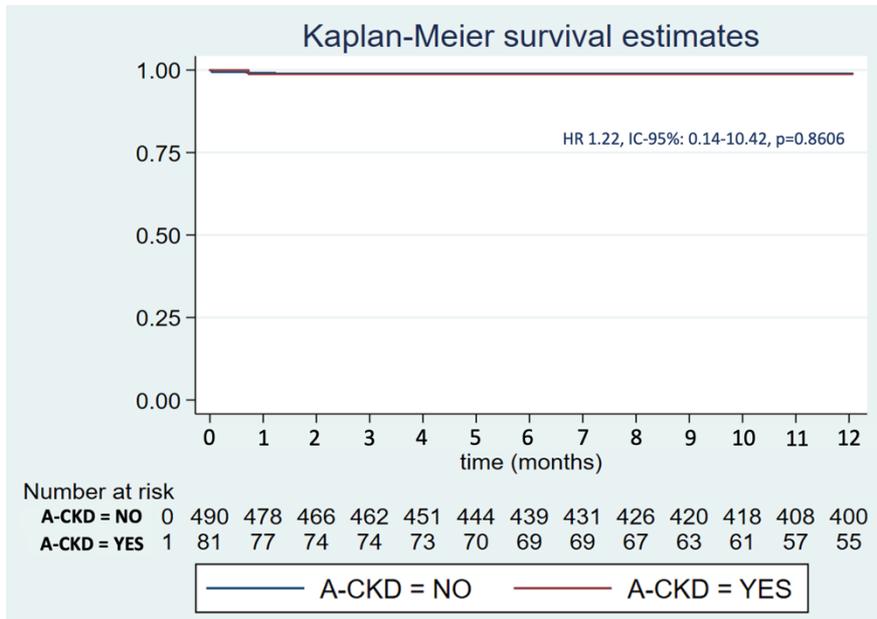


Figura 47. Supervivencia libre de ACV en seguimiento a 1 año (superior) y 5 años (inferior). A-CKD = ERCA. Azul: grupo control. Rojo: grupo intervención.

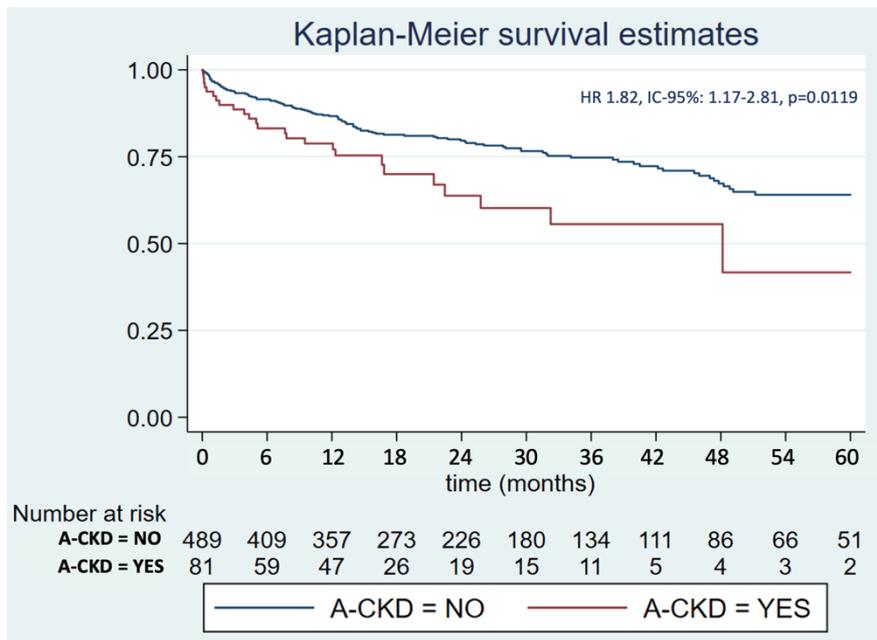
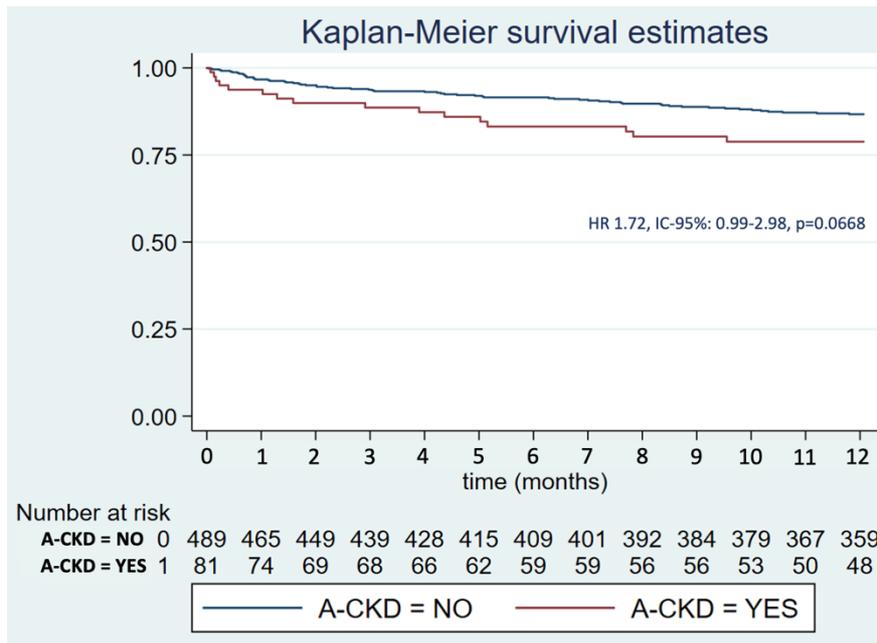


Figura 48. Supervivencia libre de episodios de sangrados (global) en seguimiento a 1 año (superior) y 5 años (inferior). A-CKD = ERCA. Azul: grupo control. Rojo: grupo intervención.

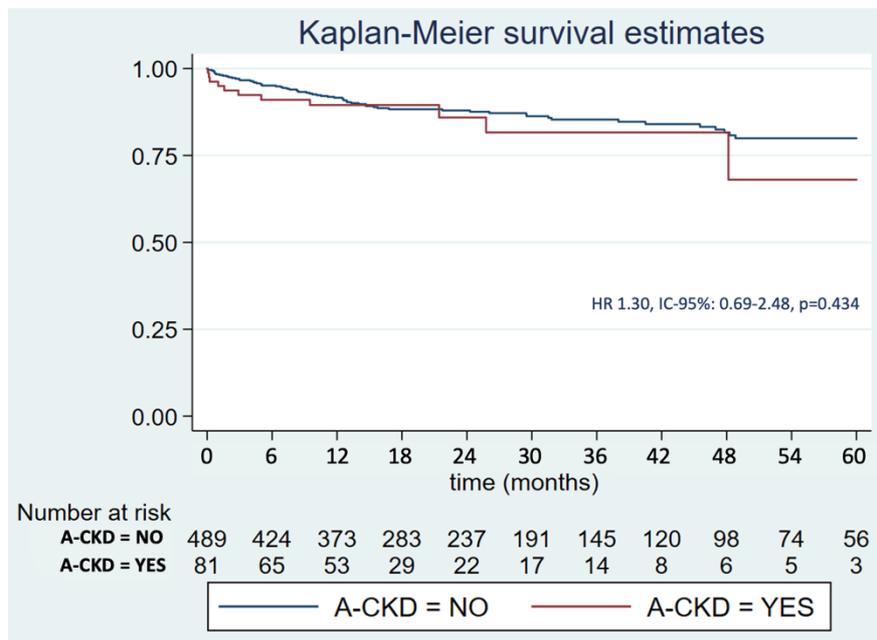
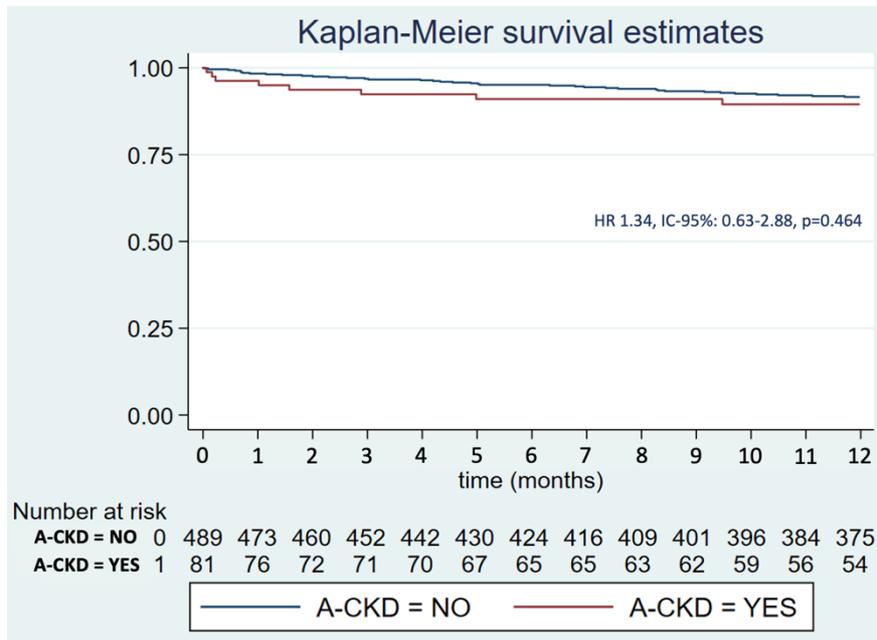


Figura 49. Supervivencia libre de sangrados mayores en seguimiento a 1 año (superior) y 5 años (inferior). A-CKD = ERCA. Azul: grupo control. Rojo: grupo intervención.

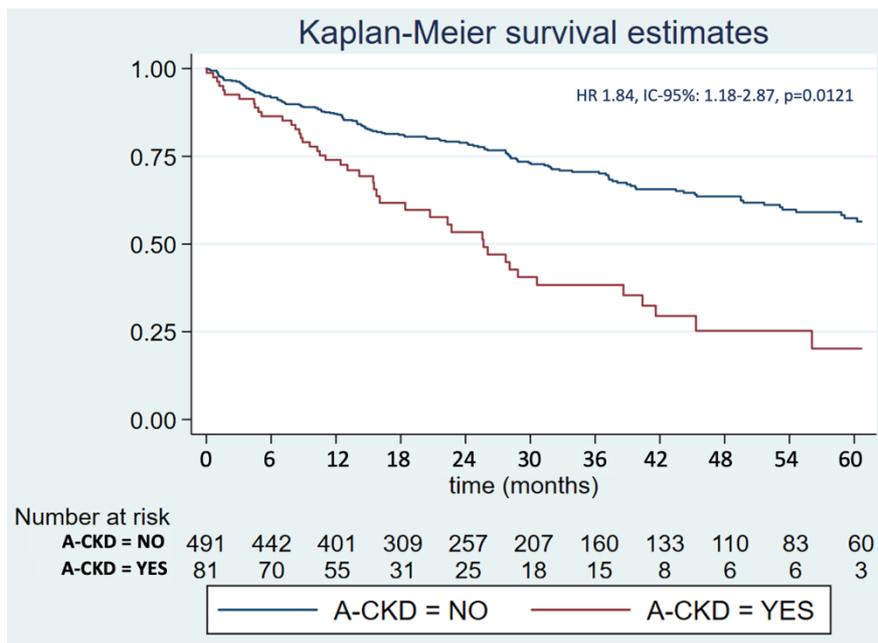
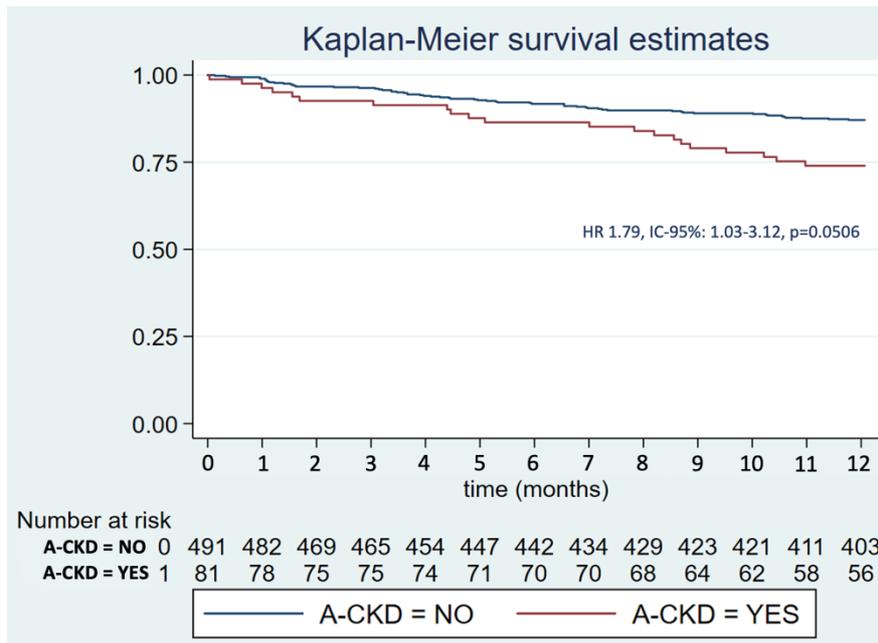


Figura 50. Supervivencia total de mortalidad por cualquier causa en seguimiento a 1 año (superior) y 5 años (inferior). A-CKD = ERCA. Azul: grupo control. Rojo: grupo intervención.

La mortalidad por todas las causas de la muestra fue más frecuente en el grupo ERCA, alcanzando prácticamente la significación estadística desde el primer año de seguimiento (HR 1,79; IC 95%: 1,03-3,12; p=0,05106), siendo claramente patente a los 5 años (HR 1,84; IC 95%: 1,18-2,87; p=0,012). Además, hubo una alta proporción de rehospitalizaciones, superando más de la mitad de los pacientes (54,4%). El riesgo de esta fue claramente mayor en la población ERCA, reflejo de su comorbilidad, desde el primer año (HR 1,87; IC 95%: 1,28-2,72; p=0,002) y elevándose al doble de riesgo a los 5 años (HR 2,05; IC 95%: 1,51-2,78; p<0,001).

Por último, es de resaltar la implicación que tienen estos resultados en el evolutivo de los pacientes. Valiéndonos de la capacidad de predicción de la escala CHA₂DS₂-VASc, el cálculo de la reducción relativa del riesgo en los pacientes sometidos a cierre de orejuela arrojó una reducción del 90,5% en los pacientes globales, siendo aún mayor en el grupo ERCA (95,5%); proveyendo datos del potencial mayor beneficio en estos pacientes. De igual modo, aunque en valores algo más moderados, ocurre en lo concerniente a los sangrados. Basándonos en la escala HASBLED, la reducción relativa del riesgo estimada fue del 56% y el 61% respectivamente, proyectando también en este ámbito el beneficio adicional de la terapia.

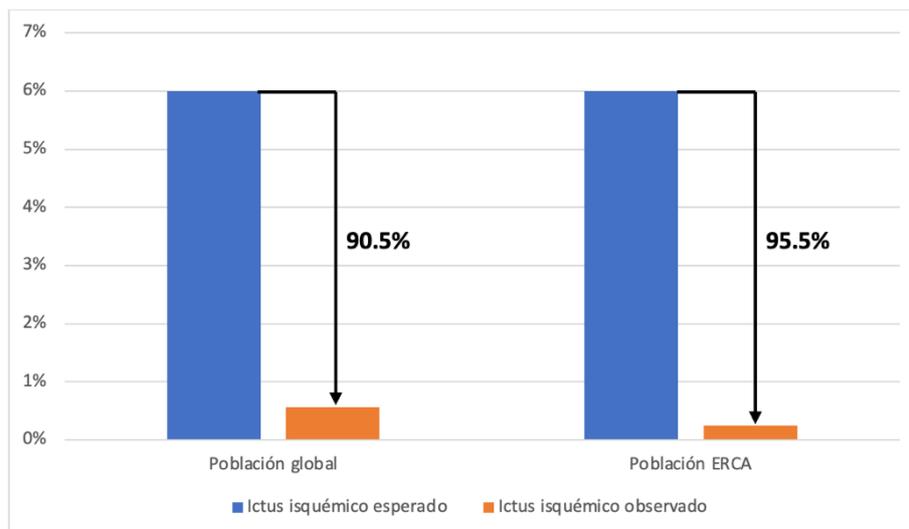


Figura 51. Tasa anual de ictus estimada según la escala CHA₂DS₂-VASc y la observada en nuestro estudio. Reducción relativa del riesgo calculada.

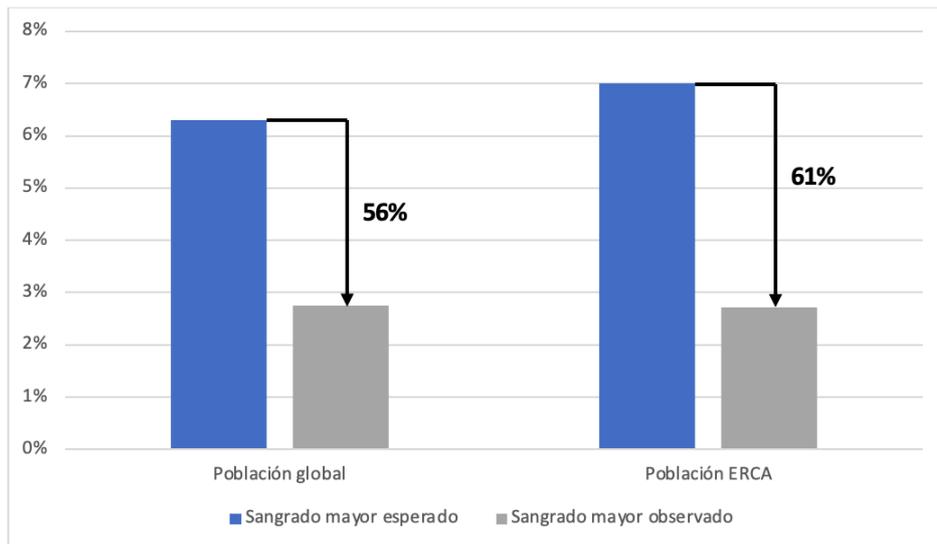


Figura 52. Tasa anual de sangrado mayor estimada según la escala HASBLED y la observada en nuestro estudio. Reducción relativa del riesgo calculada.

6.2 Resultados del estudio de cohortes retrospectivo entre el cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERC avanzada frente al grupo control de ERC avanzada bajo tratamiento médico

El grupo intervención se constituyó a partir del total de 573 procedimientos de cierre percutáneo de la orejuela izquierda realizados en nuestro centro, de los que 81 (14%) cumplían con la definición de ERCA planteada para el estudio. Por otro lado, tras la revisión de los pacientes en seguimiento de la consulta de ERCA del servicio de Nefrología, se encontraron 157 potenciales candidatos. Tras una evaluación de sus características, 55 fueron excluidos por múltiples causas: anticoagulación por otro motivo, cierre de orejuela previo a 2020, portador de prótesis mecánica mitral, etc. Finalmente, 102 pacientes conformaron el grupo de control para el análisis comparativo.

a) Características basales de las poblaciones a estudio

La tabla 15 incluye las características basales de cada una de las poblaciones analizadas. Ambas fueron similares en la mayoría de las variables, con diferencias encontradas especialmente en la edad y proporción de pacientes en diálisis. También se observaron en los antecedentes de ictus (5,9% vs 18,5%; $p=0,008$) y de sangrados (28,4% vs 80,2%; $p<0,001$). Consecuentemente, también hubo diferencias en los tipos de sangrado, siendo el más frecuente el de origen digestivo. No se hallaron diferencias en la distribución por sexos (sexo femenino en el grupo control 44,1% vs 38,3% en el grupo intervención; $p=0,425$) ni en los factores de riesgo cardiovasculares. La hipertensión arterial repitió como el factor de riesgo más frecuente en ambas poblaciones (93,1% y 90,1%), seguido de la dislipemia. El riesgo isquémico evaluado según la escala CHA₂DS₂-VASc fue similar entre ambos grupos ($4,57 \pm 1,39$ vs $4,7 \pm 1,44$; $p=0,603$); sin embargo, el grupo control presentaba un menor riesgo de sangrado de acuerdo con la escala HASBLED ($3,46 \pm 0,85$ vs $3,77 \pm 1,06$; $p=0,011$). En ambas cohortes, la FA era permanente de forma mayoritaria.

	Grupo control n = 102	Grupo intervención n = 81	p
Sexo femenino	45 (44.1)	31 (38.3)	0.425
Edad	81.2 ± 9.07	78.2 ± 10.3	0.069
HTA	95 (93.1)	73 (90.1)	0.460
Dislipemia	69 (67.6)	47 (58)	0.241
Diabetes mellitus	45 (44.1)	42 (51.9)	0.298
Ictus previo	6 (5.9)	15 (18.5)	0.008*
Ictus hemorrágico previo	1 (1)	3 (3.7)	0.211
AIT previo	4 (3.9)	3 (3.7)	0.939
Enfermedad arterial periférica	17 (16.7)	16 (19.8)	0.590
Cardiopatía isquémica previa	26 (25.5)	21 (25.9)	0.947
ICP previa	13 (12.7)	14 (17.3)	0.390
CABG previa	6 (5.9)	4 (4.9)	0.780
Antecedente de IC	50 (49)	36 (44.4)	0.538
Cáncer previo	27 (26.2)	21 (25.9)	0.934
Enfermedad hepática previa	4 (3.9)	5 (6.2)	0.484
INR lábil	14 (13.9)	19 (23.5)	0.095
Sangrado previo	29 (28.4)	65 (80.2)	<0.001*
Sangrado mayor previo	17 (16.7)	58 (71.6)	<0.001*
Sangrado intracraneal previo	2 (2)	7 (8.6)	0.038*
Sangrado digestivo previo	10 (9.8)	43 (53.1)	<0.001*
CHA ₂ DS ₂ -VASC, [IQR]	4.5, [4.0-5.0]	5.0, [4.0-5.0]	0.603
CHA ₂ DS ₂ -VASC	4.57 ± 1.39	4.7 ± 1.44	0.522
HASBLED, [IQR]	3.0, [3.0-4.0]	4.0, [3.0-4.0]	0.011*
HASBLED	3.46 ± 0.85	3.77 ± 1.06	0.033*
Niveles de Cr (mg/dL), [IQR]	2.8, [2.2-3.72]	2.94, [2.24-5.71]	0.351
FG – CKDEPI, [IQR]	18, [12-22]	16.4, [9-25]	0.734
FEVI (%), [IQR]	62.5, [51.3-65]	60, [53-65]	0.350
<i>Tipo de FA</i>			0.801
Paroxística	33 (35.1)	27 (36)	
Persistente	16 (17)	10 (13.3)	
Permanente	45 (47.9)	38 (50.7)	
<i>Tratamiento basal</i>			
SAPT	5 (4.9)	8 (9.88)	<0.001*
DAPT	0	3 (3.7)	0.050*
Warfarina	60 (58.8)	33 (40.7)	0.015*
ACOD	22 (21.6)	13 (16.1)	0.346
SAPT + anticoagulación	6 (5.9)	7 (8.6)	0.470

Tabla 15. Características basales diferenciales entre los pacientes controles (manejo médico de la anticoagulación en ERCA) y el grupo intervención (pacientes ERCA sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda).

En cuanto al tratamiento antitrombótico que recibían los pacientes al inicio de su seguimiento, es decir, previo al cierre de la orejuela en el grupo intervención, ya podían apreciarse diferencias, probablemente derivadas el marcado componente hemorrágico en sus antecedentes. Así, más pacientes se encontraban bajo tratamiento antiagregante simple (4,9% vs 9,88%; $p < 0,001$) y DAPT (0% vs 3,7%; $p = 0,050$) en el grupo intervención, y menos pacientes recibían terapia anticoagulante, tanto warfarina (58,8% vs 40,7%; $p = 0,015$) como ACOD, si bien la diferencia en este punto no fue significativa (21,6% vs 16,1%; $p = 0,346$).

El nivel de creatinina fue similar en ambos grupos: mediana 2,8 [IQR: 2,2-3,72] vs 2,94 [IQR: 2,24-5,71]; $p = 0,351$. Esto se traduce en una función renal, a su vez, también similar: mediana 18 mL/min/1,73m² [IQR: 12-22] vs 16,4 mL/min/1,73m² [IQR: 9-25]; $p = 0,734$. En la distribución de los pacientes según su función renal siguiendo la escala KDIGO, la aparición de diferencias quedó cerca ($p = 0,062$); no obstante, sí que se apreciaron diferencias en la comparación de los pacientes que estaban bajo RRT respecto a los que no (24,5% vs 40,7%; $p = 0,019$).

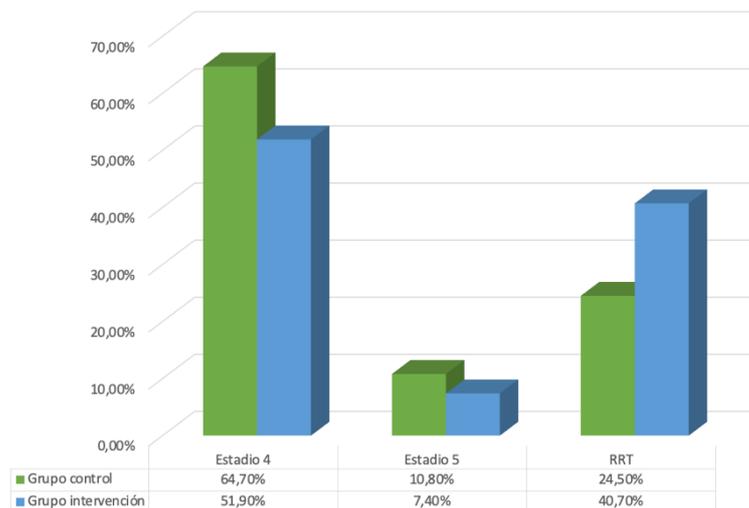


Figura 53. Distribución de los pacientes según la clasificación de KDIGO.

b) Características del procedimiento y Evolución intrahospitalaria. Crossover de pacientes.

Los resultados del procedimiento en el grupo intervención han sido descritos de forma pormenorizada en el capítulo previo. De forma somera, cabe destacar que la principal indicación fueron los sangrados (74,1%), alcanzándose un éxito en el implante del dispositivo del 100%. Sólo hubo 2 complicaciones intraprocedimiento (2,5%) que fueron resueltas y ninguna muerte asociada a este. Durante el ingreso un paciente falleció debido a patología respiratoria avanzada previa.

En el seguimiento, surge un grupo de pacientes que inicialmente formaban parte del grupo control pero, por motivos clínicos, fundamentalmente episodios de hemorragias significativos (todos excepto uno), se les terminó realizando cierre de orejuela (crossover). Fueron un total de 15 pacientes del grupo control (14,7%). En estos, el éxito de implante también fue del 100%. No se desarrollaron complicaciones relativas al procedimiento ni tampoco fueron registradas ningún tipo de complicación intrahospitalaria, así como no hubo ninguna muerte asociada.

c) Resultados durante el seguimiento.

La mediana de seguimiento fue de 19 meses [IQR: 10,9-33,5]. No hubo diferencias en el *endpoint* combinado primario entre los grupos a 1 año (HR 0,94; IC 95%: 0,45-1,98; $p=0,879$) y, aunque estas se fueron haciendo más patentes de forma progresiva a partir de los 6 meses, cuando se cruzan las curvas, tampoco alcanzó la significación a los 3 años de seguimiento (HR 0,63; IC 95%: 0,35-1,11; $p=0,102$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el *endpoint* combinado de eficacia tanto a 1 año (HR 0,65; IC 95%: 0,12-3,58; $p=0,618$) como a 3 años (HR 0,54; IC 95%: 0,14-2,09; $p=0,355$), a pesar de haber aparecido con más frecuencia en el grupo control. La incidencia anual fue de 1,07 x 100 pacientes/año en el grupo intervención y 1,62 x 100 pacientes/año en el grupo control. Estos datos se traducen en una RRR del 88% y del 81%, respectivamente.

	Grupo control n = 102	Grupo intervención n = 81	p
3-years FU stroke	5 (4.9)	1 (1.23)	0,166
ACV+AIT+Embolismo sistémico a 3 años de seguimiento	7 (6.9)	3 (3.7)	0.35
Sangrados globales a 3 años de seguimiento	51 (50)	31 (38.3)	0.11
Sangrados mayores a 3 años de seguimiento	36 (35.3)	18 (22.2)	0.05*
Mortalidad a 3 años de seguimiento	53 (51.9)	34 (41.9)	0.18
<i>Tratamiento antitrombótico en seguimiento a 6 meses</i>			<0.001
No tratamiento	4 (4)	13 (16.25)	
SAPT	8 (8)	44 (55)	
DAPT	1 (1)	17 (21.25)	
Warfarina	55 (55)	2 (2.5)	
ACOD	23 (23)	1 (1.25)	
SAPT + anticoagulación	4 (4)	2 (2.5)	

Tabla 16. Eventos en el seguimiento. Tratamiento a los 6 meses del inicio del seguimiento entre los pacientes controles (manejo médico. de la anticoagulación en ERCA) y el grupo intervención (pacientes ERCA sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda).

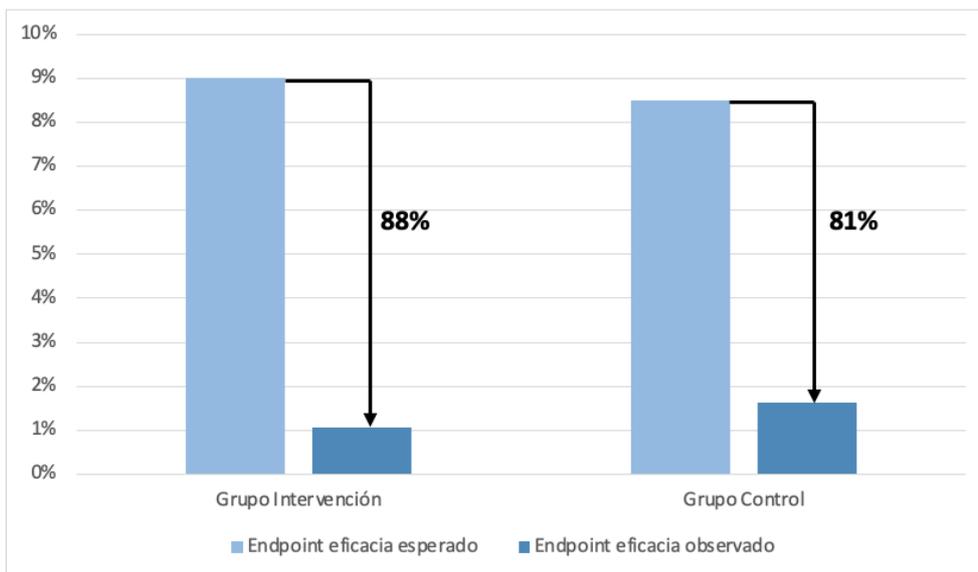


Figura 54. Tasa anual del *endpoint* combinado de eficacia estimada según la escala CHA₂DS₂-VASc y la observada en nuestro estudio. Reducción relativa del riesgo calculada.

La mayoría de los pacientes recibía monoterapia antiagregante (55%) o DAPT (21,25%) a los 6 meses de seguimiento. Además, un porcentaje no desdeñable de estos no recibieron ningún tipo de tratamiento antitrombótico posterior a la intervención dado su riesgo hemorrágico inasumible (16,5%). Por otro lado, la terapia anticoagulante se mantenía como la norma en el grupo control, fundamentalmente a expensas de la warfarina (55%) y la mitad de los pacientes bajo tratamiento con ACOD (23%). Como puede preverse, los tratamientos eran diferentes entre ambos grupos ($p < 0,001$).

No se encontraron diferencias en la aparición de sangrados, independientemente de la gravedad, al año de seguimiento (HR 1,38; IC 95%: 0,79-2,42; $p = 0,258$) ni a 3 años (HR 0,8; IC 95%: 0,51-1,26; $p = 0,348$). Esta perspectiva cambia cuando nos centramos en aquellos sangrados con relevancia clínica, definidos como sangrados mayores según la escala BARC ≥ 3 . Aunque en el primer año de seguimiento no se apreciaron diferencias (HR 0,86; IC 95%: 0,40-1,83; $p = 0,685$), estas sí que se hicieron patentes a favor del grupo intervención en el seguimiento a 3 años, de forma estadísticamente significativa (HR 0,52; IC 95%: 0,28-0,96; $p = 0,031$). Es interesante remarcar que los primeros meses los sangrados aparecieron con más frecuencia en el grupo intervención, tendencia que cambia claramente a partir de los 6 meses y se mantiene a lo largo de todo el seguimiento posterior. La tasa de sangrados mayores anual en el grupo intervención fue de 4,21 x 100 pacientes/año mientras que en el grupo control fue de 6,8 x 100 pacientes/año. Interesantemente, se observa una RRR calculada para el cierre de orejuela fue del 39,9%, mientras que en el grupo tratamiento fue del -3%, lo que implicó una tasa de sangrados mayor de la esperable según la escala HASBLED.

Finalmente, la mortalidad fue similar entre ambos grupos. Si bien en los primeros meses de seguimiento se observó una tendencia a ser mayor en el grupo intervención (HR a 1 año: 1,24; IC 95%: 0,68-2,25; $p = 0,489$); esta disposición cambia a los 3 años, con el grupo control padeciendo una mayor propensión para mortalidad que no alcanza la significación estadística (HR 0,76; IC 95%: 0,49-1,16; $p = 0,200$).

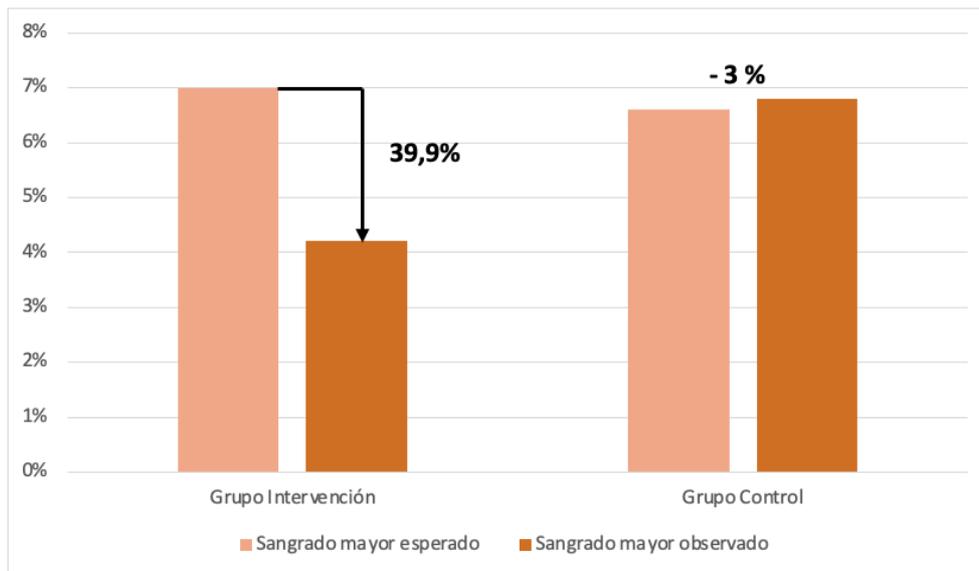


Figura 55. Tasa anual de sangrados mayores estimada según la escala HASBLED y la observada en nuestro estudio. Reducción relativa del riesgo calculada.

d) Análisis de Propensity Score Matching

Tras aplicar el análisis de *propensity score*, se encontraron 71 pares de pacientes equivalentes. Ambos grupos se constituyeron homogéneos en cuanto a las variables involucradas (edad, sexo, CHA₂DS₂-VASc y HASBLED). El *endpoint* combinado primario no arrojó diferencias en el primer año de seguimiento (HR 0,62; IC 95%: 0,27-1,41; p=0,246), alcanzando las diferencias estadísticamente significativas a los 3 años (HR 0,47; IC 95%: 0,25-0,90; p=0,019), diferencia principal que se halló respecto al conjunto de los grupos en su totalidad.

En lo concerniente a los sangrados globales, se mantuvo la tendencia a ser mayor en el grupo control, pero estas no fueron de forma estadística ni a 1 año (HR 1,00; IC 95%: 0,54-1,86; p=0,996) ni a 3 años (HR 0,67; IC 95%: 0,41-1,14; p=0,144). Por otro lado, los sangrados mayores mantuvieron los mismos resultados que en la población completa, siendo más frecuentes en el grupo control sin adquirir diferencias significativas a 1 año (HR 0,54; IC 95%: 0,23-1,28; p=0,151) que sí se consiguen a los 3

años (HR 0,37; IC 95%: 0,18-0,75; p=0,003), reafirmandose así la seguridad de la técnica en la prevención de hemorragias. Los resultados de mortalidad reproducen los hallazgos previos al no encontrar diferencias ni a 1 año (HR 1,38; IC 95%: 0,72-2,64; p=0,332) ni a 3 años de seguimiento (HR 0,96; IC 95%: 0,59-1,57; p=0,879).

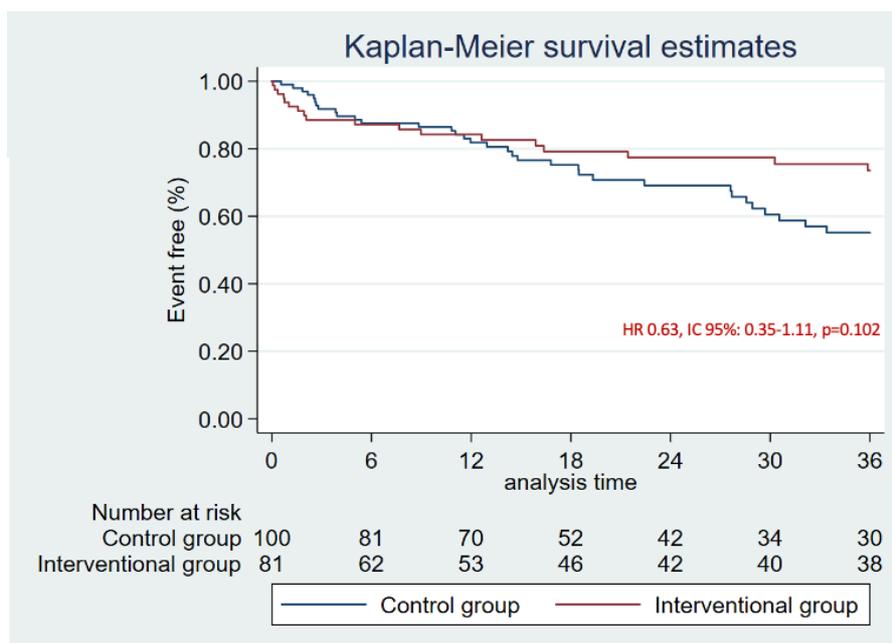
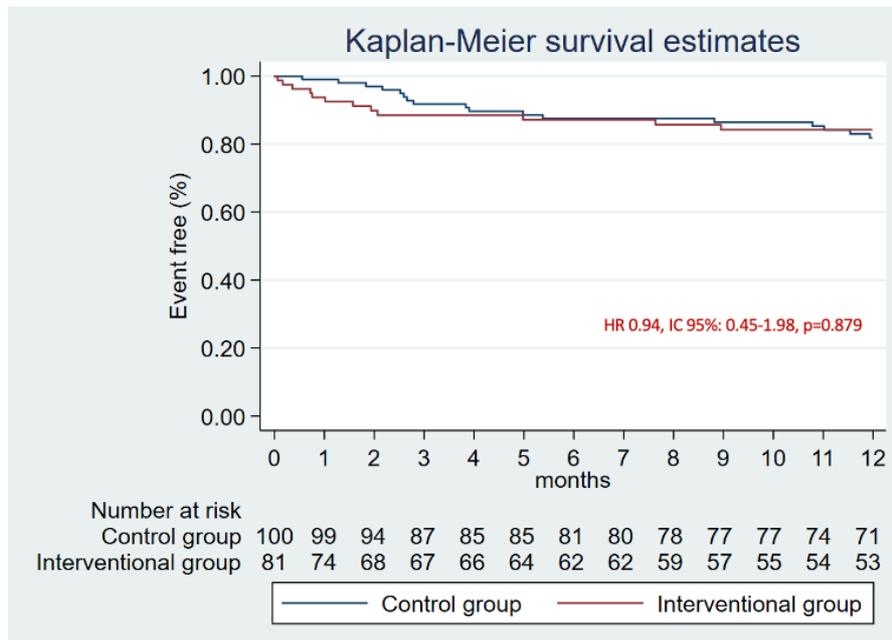


Figura 56. Supervivencia libre del *endpoint* combinado a 1 año (superior) y 3 años (inferior). Azul: grupo control. Rojo: grupo intervención.

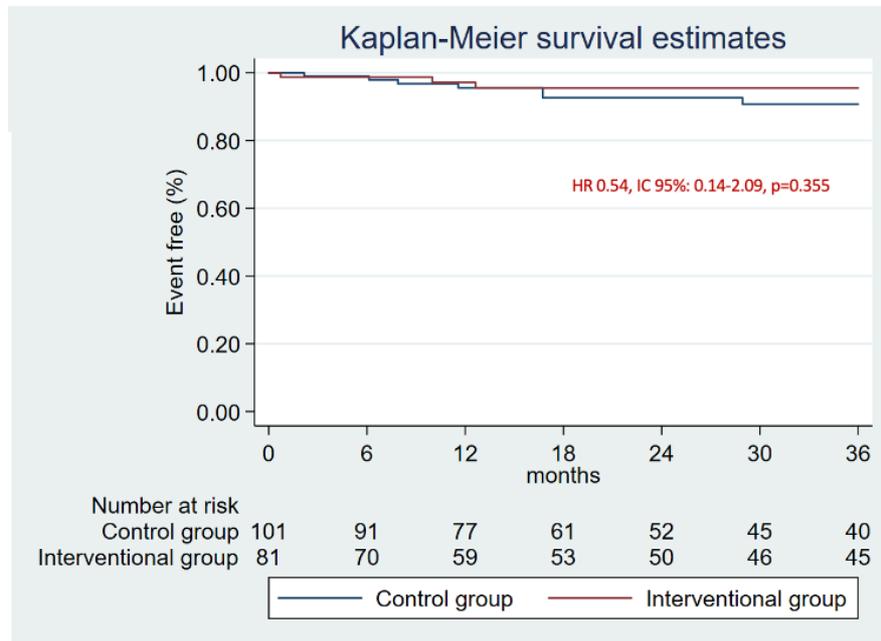
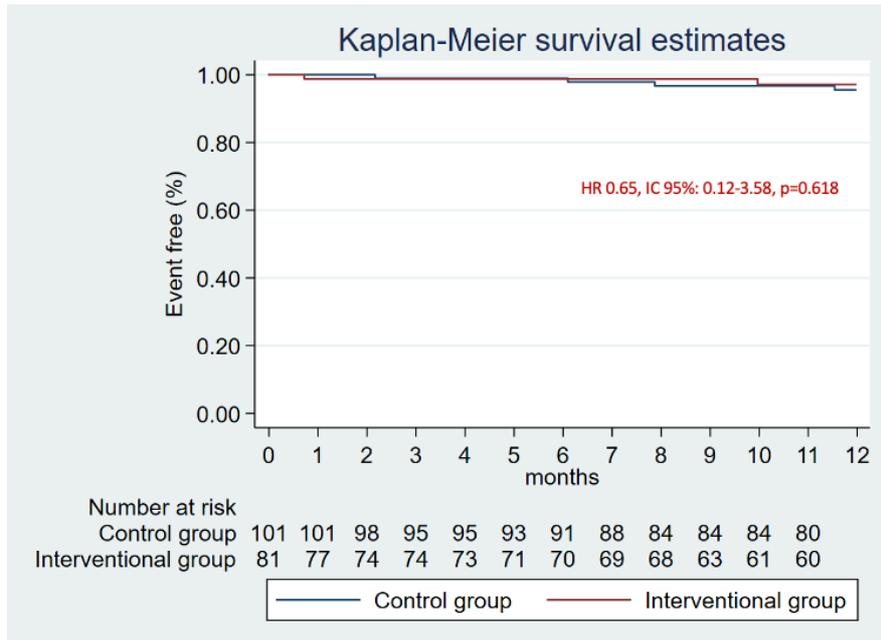


Figura 57. Supervivencia libre del *endpoint* combinado de eficacia a 1 año (superior) y 3 años (inferior). Azul: grupo control. Rojo: grupo intervención.

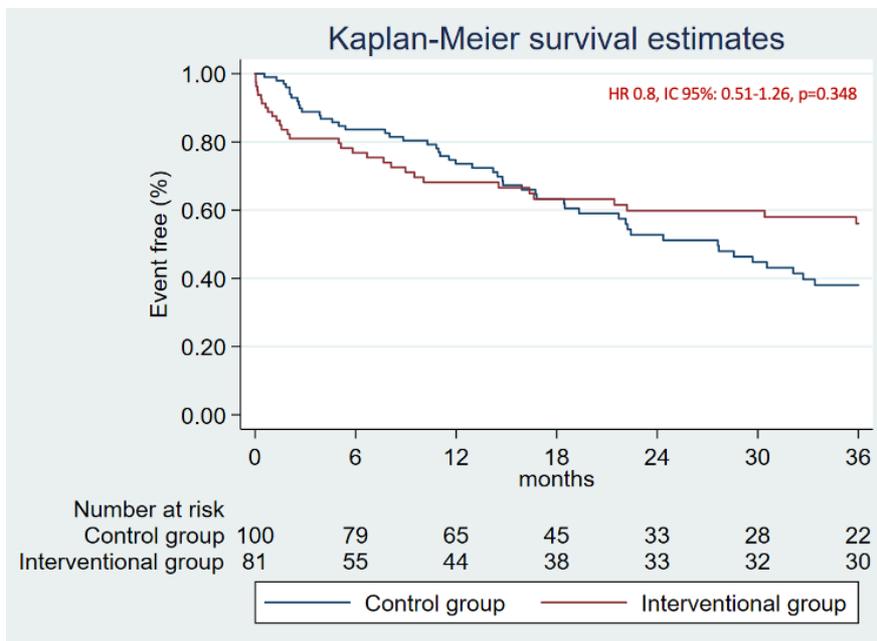
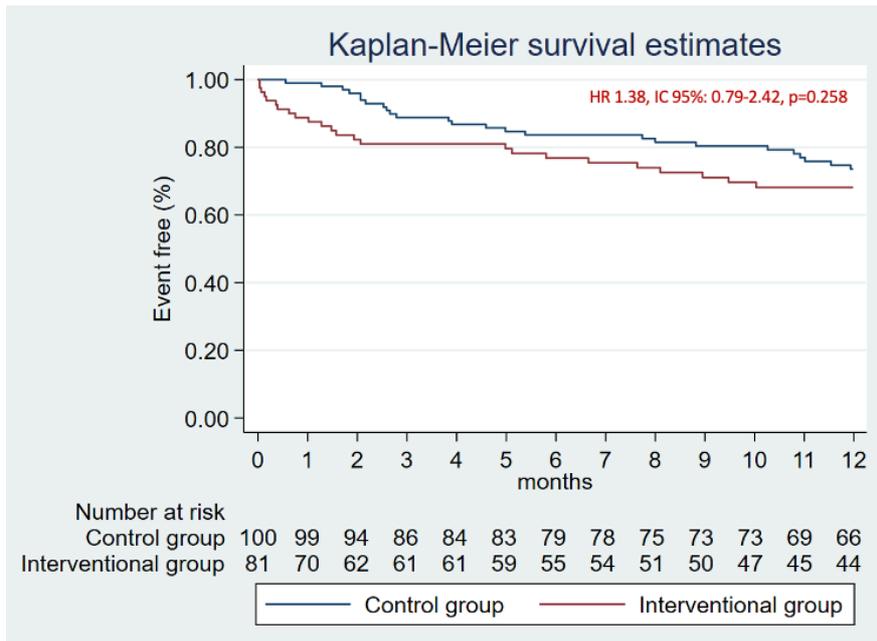


Figura 58. Supervivencia libre de sangrados globales a 1 año (superior) y 3 años (inferior). Azul: grupo control. Rojo: grupo intervención.

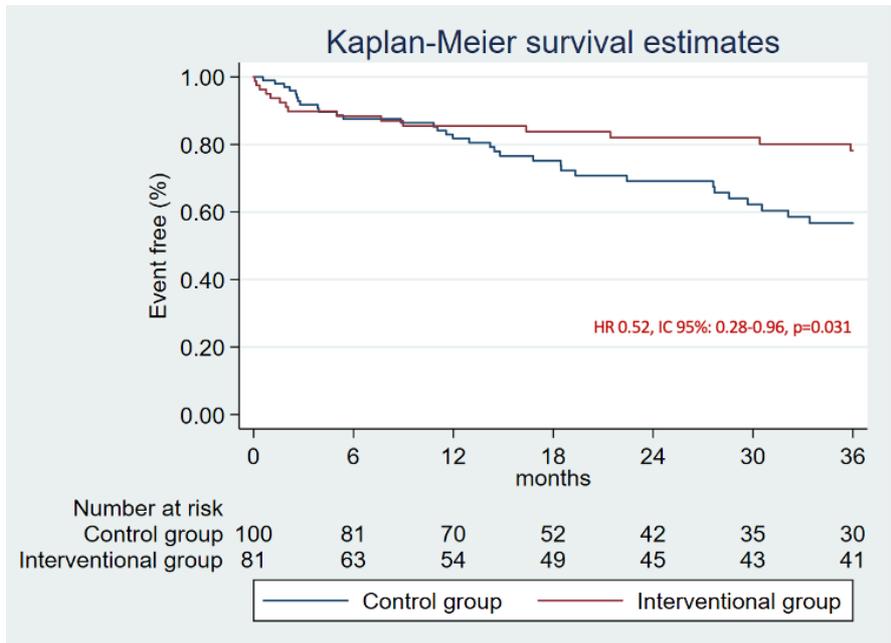
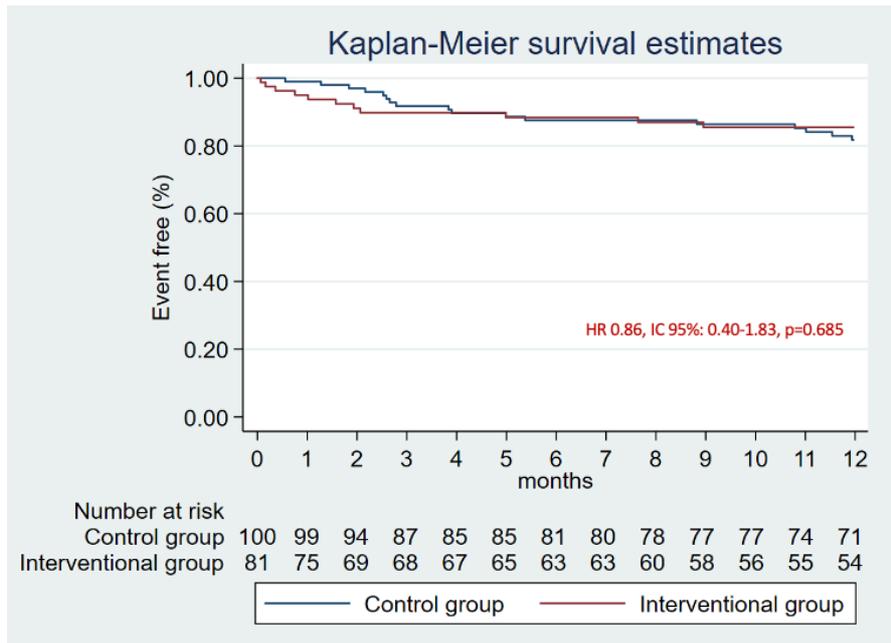


Figura 59. Supervivencia libre de sangrados mayores a 1 año (superior) y 3 años (inferior). Azul: grupo control. Rojo: grupo intervención.

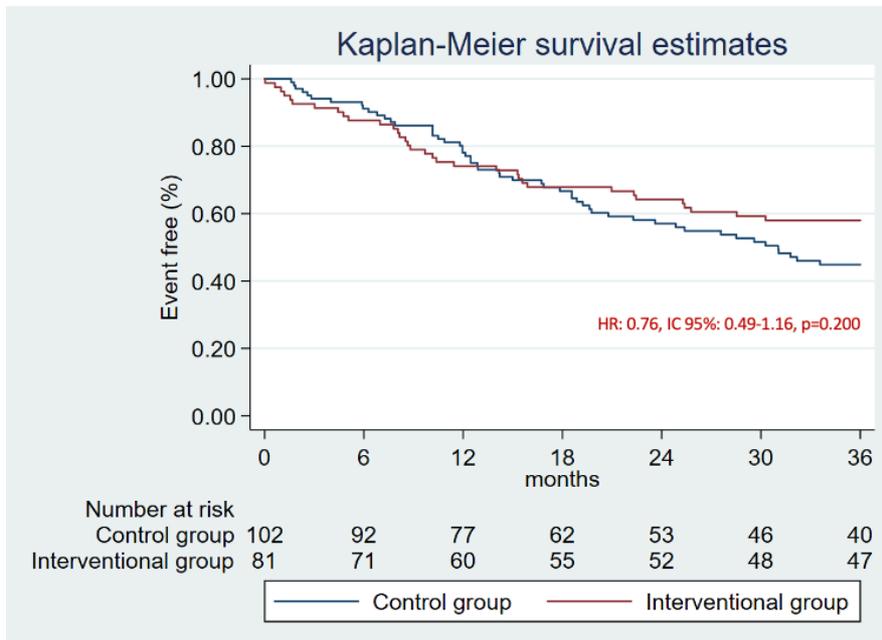
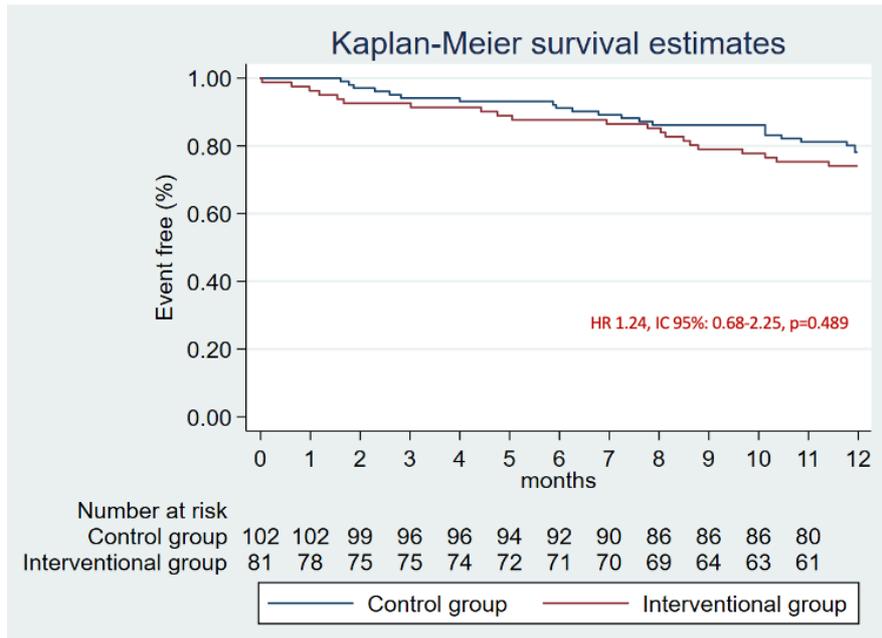


Figura 60. Supervivencia total de mortalidad por cualquier causa a 1 año (superior) y 3 años (inferior). Azul: grupo control. Rojo: grupo intervención.

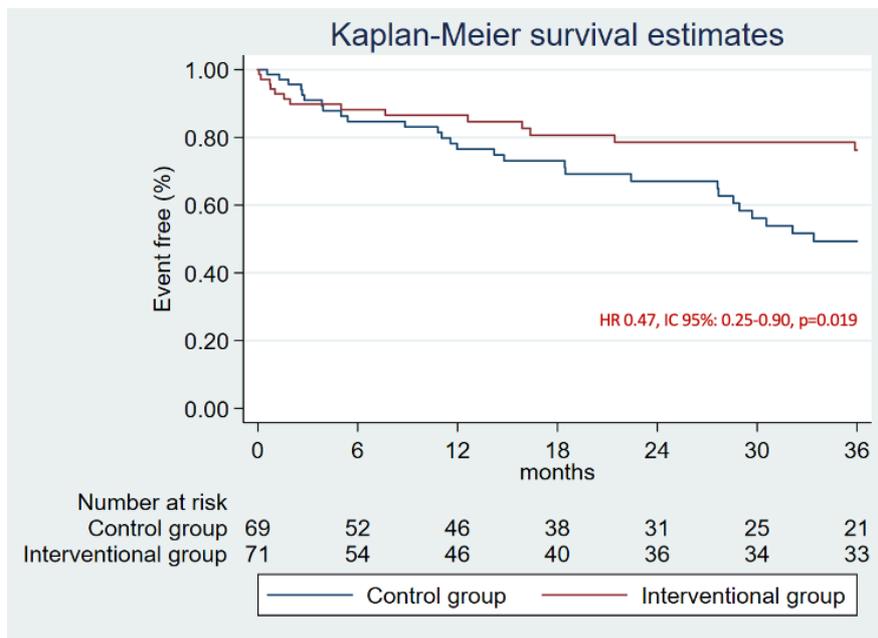
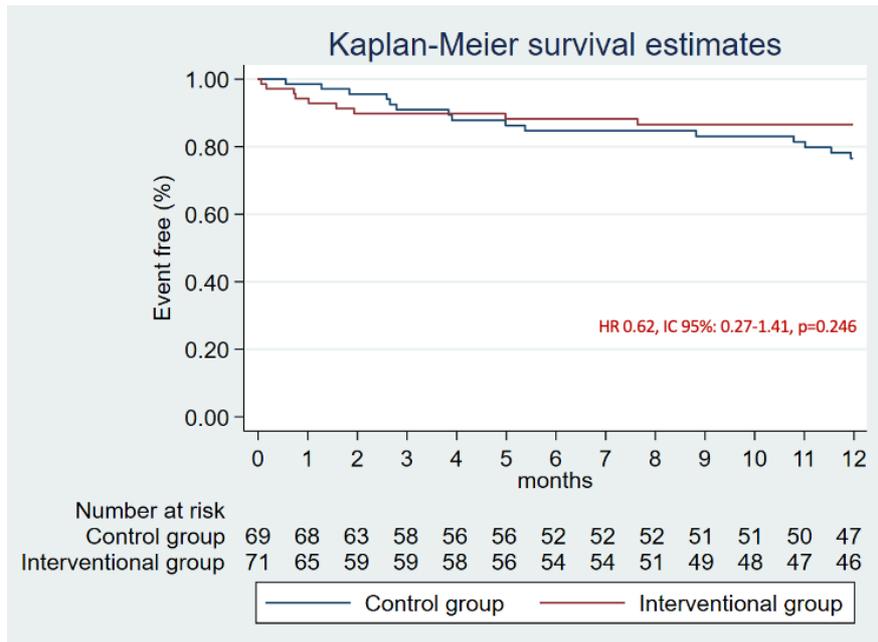


Figura 61. Supervivencia libre del *endpoint* combinado a 1 año (superior) y 3 años (inferior) tras el análisis de *propensity score matching*. Azul: grupo control. Rojo: grupo intervención.

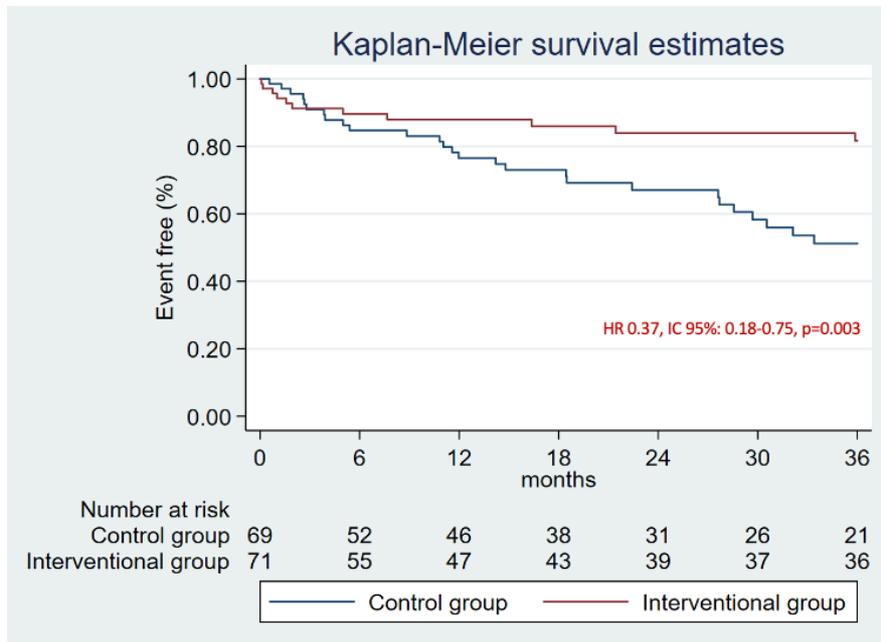
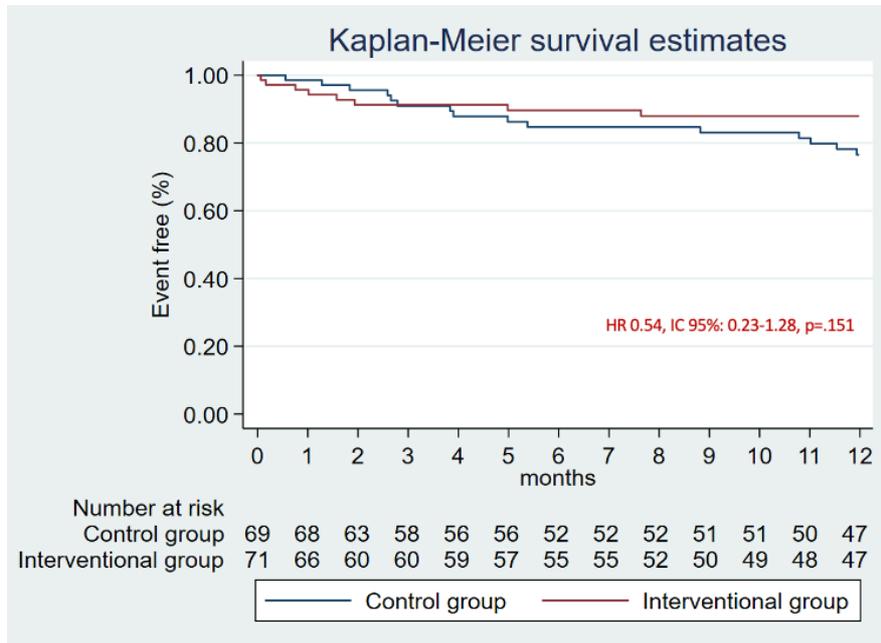


Figura 62. Supervivencia libre de sangrados mayores a 1 año (superior) y 3 años (inferior) tras el análisis de *propensity score matching*. Azul: grupo control. Rojo: grupo intervención.

6.3 Resultados del análisis de las variables pronósticas de la ERC en pacientes sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda

A raíz del estudio de cohortes retrospectivo y basándose en la definición de este, se constituyeron dos poblaciones: el grupo intervención formado 81 pacientes (14%) del total de cierres de orejuela realizados en nuestro centro; y el grupo control, constituido por 102 pacientes del total de aquellos seguidos en la consulta de ERCA de Nefrología en el año 2020. Las características basales, los resultados del procedimiento y la evolución, tanto intrahospitalaria, como en el seguimiento posterior han sido expuestos de forma detallada en los capítulos anteriores.

La población del grupo intervención tendía a ser más joven, esta variación entre las poblaciones quedó cerca de alcanzar la significación estadística (81,2 años \pm 9,07 vs 78,2 años \pm 10,3; $p=0,069$). La hipertensión arterial fue el factor de riesgo cardiovascular más frecuente (>90% en ambos grupos), en concordancia con los datos epidemiológicos habituales en esta población, seguido por la dislipemia. Como variable cardiológica de interés, ambas poblaciones tenían FEVI conservada (mediana 62,5% vs 60%; $p=0,350$). Tal y como se especificó en el capítulo anterior, no se encontraron diferencias en los niveles de creatinina sanguíneos ($p=0,351$), así como en el FG ($p=0,734$). La distribución de los pacientes según las fases de la evolución de la enfermedad de las guías KDIGO tampoco alcanzó las diferencias, aunque quedó cerca ($p=0,062$), apreciándose mayor proporción de pacientes en estadio 4 (64,7% vs 51,9%) y 5 (10,8% vs 7,4%) en el grupo control; por otro lado, los pacientes en diálisis suponían una proporción mayor en el grupo intervención que en el control (24,5% vs 40,7%). De hecho, la comparativa entre pacientes en diálisis respecto a los que no, independientemente del estadio de la ERC, sí que arrojaba diferencias significativas entre las poblaciones ($p=0,019$). Dentro de estos pacientes, se analizó aquellos que habían recibido diálisis en algún momento de su vida y posteriormente se suspendió, encontrándose también diferencias entre los grupos (2,0% vs 6,2%; $p=0,046$). La mediana de tiempo bajo tratamiento en diálisis fue de 1334 días [IQR: 336-3186] para los pacientes bajo tratamiento médico, mientras que en el

grupo intervención fue de 1077 días [IQR: 229-2233] ($p=0,773$). No hubo diferencias en el tipo de diálisis que recibían los enfermos ($p=0,164$): fístula arterio-venosa (FAV) única (54,3% vs 30,4%); más de una FAV (16,7% vs 39,1%); catéter (25,0% vs 17,4%) y peritoneal (4,2% vs 13,0%). Además, también se analizó la diferencia entre los pacientes trasplantados entre ambos grupos, recibiendo este tipo de enfermos más frecuentemente el cierre de orejuela de forma significativa (2,0% vs 9,9%; $p=0,019$).

	Grupo control n = 492 (86%)	Grupo ERCA n = 81 (14%)	p
Edad media (\pm DE)	81,2 \pm 9,07	78,2 \pm 10,3	0,069
Sexo	45 (44,1)	31 (38,3)	0,425
FEVI mediana [IQR]	62,5 [51,3-65,0]	60,0 [53,0-65,0]	0,350
FEVI media (\pm DE)	57,3 \pm 12,4	57,0 \pm 10,7	
RRT	25 (24,5)	33 (40,7)	0,019
Trasplante renal previo	2 (2,0)	8 (9,9)	0,019
Hb (g/dL) (\pm DE)	11,8 \pm 1,77	10,4 \pm 1,56	<0,001*
Plaquetas ($\times 1000$ /mL) mediana [IQR]	185 [146-237]	185 [139-249]	0,998
Albuminemia (g/dL) mediana [IQR]	4,0 [3,8-4,3]	3,75 [3,4-4,1]	<0,001*
Albuminemia (g/dL) (\pm DE)	4,01 \pm 0,381	3,77 \pm 0,513	
PTH (pg/mL)	Estadio 4: <70 = 8 (9,6) 70-110 = 13 (15,7) >110 = 32 (38,6) Estadio 5: <150 = 4 (4,8) 150-300 = 15 (18,1) >300 = 11 (13,25)	Estadio 4: <70 = 5 (9,6) 70-110 = 3 (5,8) >110 = 10 (19,2) Estadio 5: <150 = 13 (25,0) 150-300 = 13 (25,0) >300 = 8 (15,38)	0,003*
PCR (mg/dL) mediana [IQR]	0,47 [0,29-1,42]	0,66 [0,24-1,69]	0,799
PCR (mg/dL) media (\pm DE)	1,42 \pm 2,33	1,35 \pm 1,87	
Albuminuria (mg/L) mediana [IQR]	180 [41-680]	247 [93-532]	0,834
Albuminuria (mg/L) media (\pm DE)	448 \pm 644	429 \pm 529	
Proteinuria (mg/dL) mediana [IQR]	23,0 [9-69,5]	30,4 [6,4-78,8]	0,718
Proteinuria (mg/dL) media (\pm DE)	50,8 \pm 68,5	67,0 \pm 92,7	
Cociente Proteinuria/Creatinina (mg/g) mediana [IQR]	627 [238-1826]	1227 [719-2840]	0,031
Cociente Proteinuria/Creatinina (mg/g) media (\pm DE)	1282 \pm 1707	2087 \pm 2287	

Tabla 17. Variables relevantes en ERC.

El resto de las variables de interés renal, preespecificadas en el diseño, no presentaron en su mayoría diferencias significativas entre los grupos, con excepción de la Hb basal y los niveles de proteínas en la orina. Como podría ser esperable dado el mayor antecedente de sangrados, los pacientes del grupo intervención tenían mayor grado de anemia ($11,8 \pm 10,4$ g/dL; $p < 0,001$). Esta no se replicó en los niveles de plaquetas. Los pacientes que fueron sometidos a la intervención presentaban menores niveles de albúmina respecto a la población no intervenida percutáneamente: mediana 4,00 g/dL [IQR: 3,80-4,30] vs 3,75 g/dL [3,40-4,10]; $p < 0,001$. Sí que se encontraron diferencias en el grado de hiperparatiroidismo, siendo más frecuente en aquellos pacientes en estadio 4 bajo tratamiento médico y, ligeramente superior, en aquellos en estadio 5 que fueron sometidos a intervención ($p = 0,003$). Los niveles de inflamación, medidos a través de la PCR en sangre, fueron similares entre ambos grupos: mediana 0,47 mg/dL [IQR: 0,29-1,42] vs 0,66 mg/dL [IQR: 0,24-1,69]; $p = 0,799$.

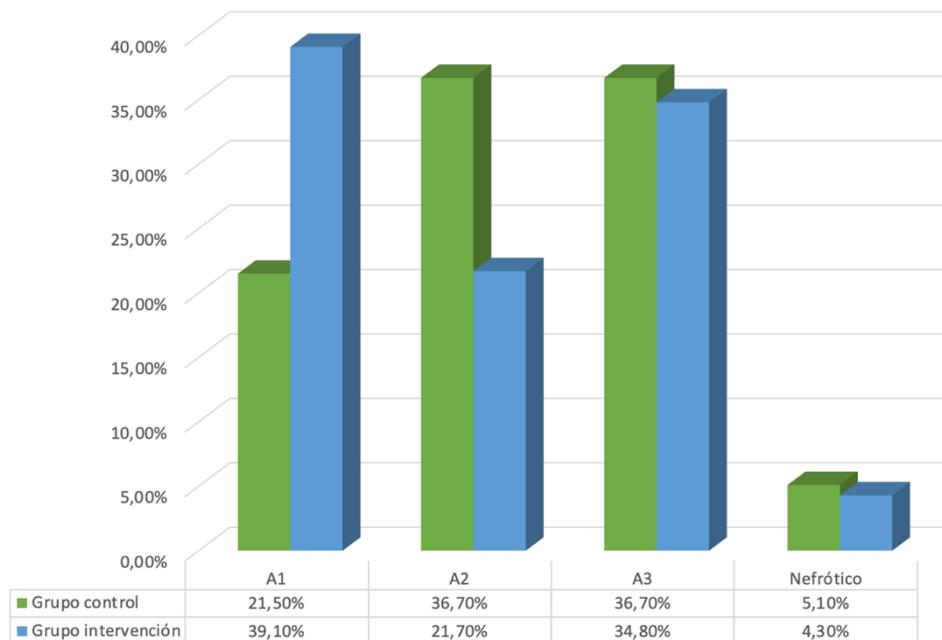


Figura 63. Distribución de los pacientes según la clasificación de proteinuria de las guías KDIGO.

En cuanto a los niveles de proteínas en orina, no hubo diferencias en el grado de albuminuria (mediana: 180 mg/L [IQR: 412-680] vs 247 mg/L [IQR: 93-532]; $p = 0,834$) ni de proteinuria (mediana: 23 mg/dL [IQR: 9-69,5] vs 30,4 [IQR: 6,4-78,8]; $p = 0,718$);

aunque sí las hubo en la comparativa en el cociente proteína/creatinina (mediana: 627 mg/g [IQR: 238-1816] vs 1227 [IQR: 719-2840]; $p=0,031$). La razón de la aplicación del cociente proteína/creatinina estuvo motivada por la mayor frecuencia en la cuantificación de la proteinuria en los análisis de laboratorio, en lugar del grado de albuminuria, donde se registra una mayor pérdida de datos. La proporción de pacientes según los niveles de albuminuria no evidenció diferencias entre grupos, siendo igual de frecuentes en el grupo control el grado 2 y 3 (36,7%); mientras que en el grupo intervención el grado 1 fue el más frecuente (39,1%), seguido del grupo 3 (34,8%). El porcentaje de pacientes en grado nefrótico fue bajo.

Finalmente, se llevó a cabo el análisis multivariable para intentar clarificar el rol de las diferentes variables, incluidas las de interés renal, en la evolución de los pacientes ERCA sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda, así como su influencia en la evolución de los pacientes del grupo control. Tras la identificación de las diferentes variables potencialmente asociadas a través del análisis univariante especificado en el capítulo correspondiente, ninguna de las ellas quedó establecida como factor predictor en lo referente a los sangrados mayores, si bien, la albuminuria quedó en el límite de la limitación estadística ($p=0,050$). La misma circunstancia ocurre en la evaluación del *endpoint* primario, derivado del alto peso específico en este de la variable sangrado relevante respecto a las otras (ictus, AIT y embolismo sistémico), quedando la albuminuria, también, a nivel de la significación estadística ($p=0,050$). En cuanto a la mortalidad, la puntuación de la escala HASBLED fue la única variable predictora independiente de mortalidad, reflejo de la evaluación de la comorbilidad en sí misma que hace la escala. Con respecto al *endpoint* de eficacia, ninguna variable adquirió la capacidad de predicción independiente. Por último, en el análisis del grupo control para valorar el *crossover* y los sangrados mayores, la hemoglobina basal se reflejó como un factor independiente protector con una relación inversamente proporcional, es decir, a mayor valor de esta, menor grado de *crossover* y sangrados.

Sangrado mayor

<i>Análisis univariante</i>	p valor	p valor para <i>Análisis multivariable</i>	IC 95%
Edad	0,179		
Género	0,775		
HTA	-		
Diabetes	0,078*	0,807	
Dislipemia	0,231		
Fumador	0,934		
Consumo de alcohol	0,186		
Tipo FA	0,950		
ERC según estadio KDIGO	0,580		
Diálisis	0,659		
Tipo de diálisis	0,737		
Tiempo evolución en diálisis	0,780		
Hemoglobina basal	0,003*	0,177	
Plaquetas basales	0,205		
Albuminemia	0,792		
PTH	0,961		
PCR	0,557		
Albuminuria	0,003*	0,050	(-0,000008 – 0,009)
Cociente Prot/Cr	0,569		
Cáncer previo	0,333		
Ictus previo	0,917		
Ictus hemorrágico previo	0,613		
Cardiopatía isquémica previa	0,366		
Infarto de miocardio previo	0,965		
ICP previa	0,124		
Disfunción ventricular previa	0,014*	0,768	
CHA ₂ DS ₂ -VAsc	0,130		
HASBLED	0,190		
Sangrado previo	0,056*	-	
Sangrado mayor previo	0,612		
INR lábil	0,175		
Tratamiento con AAS previo	0,559		
Tratamiento con inhibidor ADP previo	0,782		
Tratamiento con warfarina previo	0,807		
Tratamiento con otros anticoagulantes previo	0,453		
Tratamiento con AAS al alta	0,895		
Tratamiento con inhibidor ADP al alta	0,911		
DAPT al alta	0,933		
Tratamiento con warfarina al alta	0,621		

Tratamiento ACOD al alta	-		
Tratamiento con heparina al alta	0,623		

Tabla 18. Análisis multivariable para la predicción de sangrados mayores del grupo intervención.

Mortalidad por todas las causas

<i>Análisis univariante</i>	p valor	p valor para <i>Análisis multivariable</i>	IC 95%
Edad	0,231		
Género	0,973		
HTA	0,158		
Diabetes	0,921		
Dislipemia	0,236		
Fumador	0,136		
Consumo de alcohol	0,262		
Tipo FA	0,234		
ERC según estadio KDIGO	0,501		
Diálisis	0,227		
Tipo de diálisis	0,674		
Tiempo evolución en diálisis	0,234		
Hemoglobina basal	0,336		
Plaquetas basales	0,028*	0,125	
Albuminemia	0,239		
PTH	0,269		
PCR	0,345		
Albuminuria	0,440		
Cociente Prot/Cr	0,514		
Cáncer previo	0,338		
Ictus previo	0,308		
Ictus hemorrágico previo	0,510		
Cardiopatía isquémica previa	0,572		
Infarto de miocardio previo	0,879		
ICP previa	0,303		
Disfunción ventricular previa	0,637		
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,049*	0,336	
HASBLED	0,002*	0,022*	0,09-1,17
Sangrado previo	0,516		
Sangrado mayor previo	0,971		
INR lábil	0,938		
Tratamiento con AAS previo	0,483		
Tratamiento con inhibidor ADP previo	0,342		

Tratamiento con warfarina previo	0,551		
Tratamiento con otros anticoagulantes previo	0,617		
Tratamiento con AAS al alta	0,616		
Tratamiento con inhibidor ADP al alta	0,314		
DAPT al alta	0,248		
Tratamiento con warfarina al alta	-		
Tratamiento ACOD al alta	0,943		
Tratamiento con heparina al alta	-		

Tabla 19. Análisis multivariable para la predicción de mortalidad del grupo intervención.

Endpoint primario (ACV + AIT + Embolismo sistémico + Sangrados mayores)

<i>Análisis univariante</i>	p valor	p valor para <i>Análisis multivariable</i>	IC 95%
Edad	0,103		
Género	0,728		
HTA	-		
Diabetes	0,058*	0,807	
Dislipemia	0,205		
Fumador	0,708		
Consumo de alcohol	0,262		
Tipo FA	0,656		
ERC según estadio KDIGO	0,934		
Diálisis	0,795		
Tipo de diálisis	0,380		
Tiempo evolución en diálisis	0,685		
Hemoglobina basal	0,012*	0,177	
Plaquetas basales	0,161		
Albuminemia	0,560		
PTH	0,511		
PCR	0,372		
Albuminuria	0,003*	0,050	(-0,000008 – 0,009)
Cociente Prot/Cr	0,505		
Cáncer previo	0,635		
Ictus previo	0,635		
Ictus hemorrágico previo	0,732		
Cardiopatía isquémica previa	0,913		
Infarto de miocardio previo	0,715		
Disfunción ventricular previa	0,034*	0,768	
CHA ₂ DS ₂ -VAsc	0,217		
HASBLED	0,247		

Sangrado previo	0,140		
Sangrado mayor previo	0,855		
INR lábil	0,081*		
Tratamiento con AAS previo	0,143		
Tratamiento con inhibidor ADP previo	0,621		
Tratamiento con warfarina previo	0,644		
Tratamiento con otros anticoagulantes previo	0,507		
Tratamiento con AAS al alta	0,613		
Tratamiento con inhibidor ADP al alta	1,000		
DAPT al alta	0,689		
Tratamiento con warfarina al alta	0,742		
Tratamiento ACOD al alta	-		
Tratamiento con heparina al alta	0,469		

Tabla 20. Análisis multivariable para la predicción del *endpoint* primario del grupo intervención.

Endpoint combinado de eficacia (ACV + AIT + Embolismo sistémico)

<i>Análisis univariante</i>	p valor	p valor para <i>Análisis multivariable</i>	IC 95%
Edad	0,896		
Género	0,625		
HTA	-		
Diabetes	0,330		
Dislipemia	0,468		
Fumador	-		
Consumo de alcohol	-		
Tipo FA	0,110		
ERC según estadio KDIGO	0,682		
Diálisis	0,370		
Tipo de diálisis	-		
Tiempo evolución en diálisis	0,736		
Hemoglobina basal	0,829		
Plaquetas basales	0,917		
Albuminemia	0,278		
PTH	0,038*	0,234	
PCR	0,268		
Albuminuria	-		
Cociente Prot/Cr	0,671		
Cáncer previo	-		
Ictus previo	-		

Ictus hemorrágico previo	-		
Cardiopatía isquémica previa	0,035*	0,225	
Infarto de miocardio previo	0,122		
ICP previa	0,122		
Disfunción ventricular previa	-		
CHA ₂ DS ₂ -VASC	0,676		
HASBLED	0,976		
Sangrado previo	0,186		
Sangrado mayor previo	0,047*	0,128	
INR lábil	-		
Tratamiento con AAS previo	0,141		
Tratamiento con inhibidor ADP previo	0,016*	0,471	
Tratamiento con warfarina previo	-		
Tratamiento con otros anticoagulantes previo	0,413		
Tratamiento con AAS al alta	-		
Tratamiento con inhibidor ADP al alta	0,518		
DAPT al alta	0,874		
Tratamiento con warfarina al alta	-		
Tratamiento ACOD al alta	-		
Tratamiento con heparina al alta	-		

Tabla 21. Análisis multivariable para la predicción del *endpoint* combinado de eficacia del grupo intervención.

Crossover + sangrados

<i>Análisis univariante</i>	p valor	p valor para <i>Análisis multivariable</i>	IC 95%
Edad	0,249		
Género	0,560		
HTA	0,349		
Diabetes	0,437		
Dislipemia	0,240		
Fumador	0,581		
Consumo de alcohol	0,149		
Tipo FA	0,473		
ERC según estadio KDIGO	0,517		
Diálisis	0,373		
Tipo de diálisis	0,831		
Tiempo evolución en diálisis	-		
Hemoglobina basal	0,002	<0,001*	(-0,79 - -0,19)

Plaquetas basales	0,590		
Albuminemia	0,115		
PTH	0,291		
PCR	0,533		
Albuminuria	0,478		
Cociente Prot/Cr	0,559		
Cáncer previo	0,328		
Ictus previo	0,721		
Ictus hemorrágico previo	-		
Cardiopatía isquémica previa	0,475		
Infarto de miocardio previo	0,711		
ICP previa	0,452		
Disfunción ventricular previa	0,482		
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,222		
HASBLED	0,459		
Sangrado previo	0,053*	0,160	
Sangrado mayor previo	0,928		
INR lábil	0,443		
Tratamiento con AAS previo	0,882		
Tratamiento con inhibidor ADP previo	0,360		
Tratamiento con warfarina previo	0,485		
Tratamiento con otros anticoagulantes previo	0,937		

Tabla 22. Análisis multivariable para la predicción de la combinación *crossover* más sangrados en el grupo control.

7 DISCUSIÓN

7.1 Cierre percutáneo de la orejuela en pacientes con ERCA respecto a la población general.

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, cuya prevalencia puede afectar hasta a un 2% de la población global, siendo principal protagonista en la carga de comorbilidad y potencial mortalidad de estos pacientes (5). Está ampliamente establecido su feedback recíproco con la ERC, condición que también tiene un impacto pronóstico importante en el devenir de los enfermos (370). A la mayor incidencia conjunta de ambas entidades, habría que sumarle la prolífera colaboración para la trombogénesis intracardiaca, situación que se ve incrementada ante la presencia de estas patologías. De hecho, en los pacientes con FA se ha observado que existe una mayor tendencia a la formación trombótica en el interior de la orejuela izquierda en los pacientes con ERC, estructura que ya de por sí constituye el mayor asiento de trombos en el conjunto de todos estos enfermos (405); incluso, se ha reportado la mayor persistencia de estos a pesar de recibir un tratamiento anticoagulante adecuado en controles realizados con ecocardiografía transesofágica en pacientes con ERC (406). Esta carga trombótica incrementada y sus particularidades hacen que la exclusión de este apéndice, a través del cierre percutáneo de la orejuela izquierda, adquiera un rol muy atractivo en el abordaje de la prevención tromboembólica de estos pacientes.

Otra cuestión de calado en el manejo del riesgo tromboembólico de los pacientes con FA y ERC es la respectiva al tratamiento. Desde que la terapia anticoagulante ha sido la única que se ha demostrado efectiva en la mejoría de la supervivencia de estos enfermos (278), su empleo se ha ido extendiendo progresivamente a todos los pacientes con FA, independientemente de su condición. Los pacientes con ERC presentan una mayor susceptibilidad hemorrágica (377), no siempre reflejada en las escalas de evaluación del riesgo de sangrado. Aunque el uso de los fármacos AVK ha decaído desde la aparición de los ACOD, este sigue siendo importante en los pacientes con ERC

avanzada, especialmente aquellos en estadio 5 y en diálisis. Cabe recordar que uno de los principales beneficios de los ACOD respecto a los AVK fue la disminución de los sangrados durante el seguimiento, por lo que de estos pacientes no sólo se verían perjudicados por un riesgo de sangrado incrementado, si no que recibirían una terapia en cierto sentido subóptima, en tanto en cuanto, condiciona una mayor tendencia a las hemorragias (311). Por otro lado, los fármacos ACOD fueron evaluados en los ensayos clínicos que lideraron su aprobación e implantación hasta pacientes con FG de 30 mL/min/1,73m² (25 en el caso de Apixaban), por lo que quedaron excluidos aquellos con ERCA (estadios 4, 5 y diálisis, según las guías KDIGO). Fruto de ello, es la ausencia de consenso en las guías de práctica clínica sobre la recomendación de su uso en esta cohorte concreta de enfermedad renal. Así, las guías de la AHA/ACC/HRS sugieren su uso ACOD en estadio 4 y dan una recomendación más ligera para fases más avanzadas, mientras que las guías KDIGO simplemente sugieren que podrían ser considerados para estadio 4 y concluyen que no hay suficiente evidencia para estadios peores (397,490). Por su parte, las guías europeas son menos concretas, limitándose a mencionar la falta de evidencia a este respecto, sin dejar una indicación clara, y reiteran que estos fármacos no están aprobados en Europa para pacientes en estadio 5 y diálisis (1). La indicación hasta FG de 15 mL/min/1,73m² se basa en estudios de farmacocinética y datos observacionales. Con todo, los resultados de la anticoagulación en estos enfermos son contradictorios (370), especialmente en los pacientes en diálisis, habiéndose reportado hasta un riesgo 2 veces mayor de sufrir un ictus isquémico en los pacientes anticoagulados respecto a los que no, viéndose penalizado también por un mayor riesgo de ictus hemorrágico (368). La experiencia del cierre percutáneo de la orejuela izquierda en pacientes con ERC ha sido favorable, si bien, también procede de estudios observacionales. Un metaanálisis reciente de los estudios reportados hasta la fecha en todo el espectro de la ERC confirma la seguridad de la técnica y su eficacia con un 2,17% de eventos isquémicos al seguimiento (489). Sin embargo, ninguno de estos estudios estuvo enfocado al análisis específico de la población más vulnerable, aquellos con ERCA, lográndose obtener una evidencia, escasa en comparación con el conjunto de la enfermedad renal, de subanálisis de grupos específicos.

Nuestro trabajo se enfocó al estudio de la población ERCA para esclarecer el papel que puedan jugar las diferentes alternativas terapéuticas en estos pacientes. En una primera aproximación, se analizó el impacto del cierre percutáneo de la orejuela izquierda en la cohorte con ERCA comparándola con aquellos bajo el mismo tratamiento que no sufrían de esta condición. Pudimos corroborar que el cierre de la orejuela tuvo una tasa de éxito de implante muy alta en ambas poblaciones (99% vs 100%, $p=0,974$). Las primeras experiencias de esta técnica alcanzaron un éxito del procedimiento del 91% en el PROTECT-AF (448), que aumentó al 95,1% posteriormente en el PREVAIL trial (449). La depuración de la técnica, la experiencia alcanzada por los operadores conforme esta se ha ido implantando y las mejoras en el diseño de los dispositivos hicieron que el ensayo aleatorizado comparativo con ACOD, el PRAGUE-17, no hiciera sino aumentar esta tasa hasta el 96.8% (450); ocurriendo lo mismo en el registro americano NCDR, cuyo éxito supera el 98% (453). Como puede apreciarse, incluso porcentajes de éxito tan notorios como los últimos expuestos pueden ser mejorados, siendo un ejemplo de ello nuestra propia experiencia. Fijándonos de forma particular en los pacientes con enfermedad renal, los datos de la literatura son congruentes en respaldar los buenos resultados de la intervención. Kefer et al. tampoco encontraron diferencias en el éxito del proceso entre los pacientes con ERC (definidos para ellos como estado 3 o superior) y los que no (98% vs 97%, $p=0,23$) (480); al igual que en la experiencia alemana del registro LAARGE: 97,9% a lo largo de los diferentes estadios de ERC ($p=0,76$) (485). Conjuntamente, hay que estudiar las complicaciones que puedan derivarse de la intervención. No se encontraron diferencias en este tipo de incidencias entre ambos grupos en nuestro análisis (global 1,9%: 1,8% vs 2,5%; $p=0,699$), siendo la más frecuente el taponamiento cardíaco en las dos cohortes (0,81% vs 1,23%). Esta tasa de complicaciones es similar a la publicada en el ensayo EWOLUTION (1,8%), solamente dedicado a Watchman® en población general, si bien este no recogió las complicaciones vasculares (452). Centrándonos en la ERC, Kefer et al. reportaron una mayor incidencia de este tipo de problemas, sin embargo, al igual que en nuestra muestra, la principal fue el taponamiento cardíaco (en torno al 1,5%) y no hubo diferencias entre grupos (5,4% vs 6,6%; $p=0,49$) (480). Faroux et al. en su análisis comparativo entre cohorte sin enfermedad renal y aquellos con ERC significativa (según su definición $FG < 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$) arrojan mayor tasa de estas relacionadas con el procedimiento,

fundamentalmente lideradas por sangrados mayores ($\text{BARC} \geq 3$) y problemas vasculares, aunque lo interesante de sus resultados es, igualmente, la falta de diferencias entre los grupos (487). En cuanto a los datos de Alemania, presentan la particularidad de recoger la evolución intrahospitalaria en su conjunto, y no en lo relativo a la intervención de forma directa. Así, sus resultados son peores que los revelados de nuestro estudio, con una tasa de complicaciones mayores que alcanza hasta un 17,7% en los pacientes con ERCA, destacando el 4,4% de mortalidad en aquellos en estadio 4 (485). Por el contrario, si se valora de forma conjunta la evolución intraprocedimiento e intrahospitalaria, nuestra población renal presentó una tasa de complicaciones mayores del 8,6%; con sólo una muerte registrada (1,23%) no relacionada con el proceso.

Uno de los principales logros de nuestro trabajo fue la constatación de la ausencia de diferencias en el *endpoint* primario del primer estudio, referido a la incidencia de ictus en el seguimiento. No se encontraron diferencias en la aparición de ictus durante la evolución intrahospitalaria (0,6% vs 0%; $p=0,563$), ni de episodios catalogados como AIT (0,6% vs 0%; $p=0,479$). De igual forma, durante el seguimiento total de ambas cohortes, tampoco se constataron diferencias a este respecto (ACV 2,5% vs 1,2%; $p=0,481$) y AIT (0,4% vs 1,2%; $p=0,353$). Asimismo, no hubo diferencias en el riesgo de padecer estos eventos a 1 año (HR 1,22; IC 95%: 0,14-10,42; $p=0,861$) ni a 5 años (HR 0,60; IC 95%: 0,087-4,58; $p=0,594$). Estos hallazgos allanan el camino para afirmar que la técnica es igualmente eficaz en la prevención de eventos isquémicos, independientemente de la función renal. Ahuja et al. reportaron un porcentaje similar de eventos isquémicos en el conjunto de la ERC (1,7% ictus más AIT) y en pacientes en diálisis (1,7%); a pesar de ser un periodo de seguimiento corto (90 días) desde el cierre (486). De forma interesante, la incidencia anual de ictus fue de 0,57 x 100 pacientes/año en la cohorte global y 0,25 x 100 pacientes/año en el grupo ERCA, a pesar de un riesgo tromboembólico potencialmente mayor. Estos resultados suponen una reducción relativa del riesgo (RRR) del 95,5% respecto a la incidencia teórica predicha según la escala $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (para una puntuación de 4,5; la tasa anual es alrededor del 6%) (212). Además, esta última es inferior que la reportada en la mayoría de los trabajos dedicados a la población renal ya mencionados. Kefer et al. publicaron una tasa anual del 2,3% para pacientes con estadio ≥ 3 , aunque en el seguimiento no encontraron

ningún ictus en los pacientes de ERCA y sólo hubo un AIT (1,3%), para una total de 72 sujetos. Estos resultados se traducen en una reducción del riesgo del 60% (480). Datos procedentes de otro grupo de nuestro país sostienen una tasa anual superior a la nuestra (4,06 x 100 pacientes/año) para pacientes en el conjunto de toda la ERC (FG < 60 mL/min/1,73m²) (483). Luani et al. condujeron un registro específico de Watchman® comparando los resultados en pacientes con FG superior o inferior a 45 mL/min/1,73m². Al igual que nosotros, no encontraron diferencias entre los grupos, con unos valores de la tasa de eventos también más altos que los de nuestra población (1,6 ictus y 0,85 AIT x 100 pacientes/año). Este equipo arroja además una importante reducción de eventos respecto a lo predicho, aunque no tan cuantiosa como la nuestra (entre el 69% y el 75%) (482). Más en línea con nuestros resultados están los de Faroux et al., siendo ligeramente superiores: 0,7 x 100 pacientes/año de ictus en pacientes también con FG < 45 mL/min/1,73m² e igual de AIT (487).

Otro aspecto muy importante es el relativo a los sangrados, ya que supone una de las mayores limitaciones para el manejo de la población renal como se ha debatido con anterioridad. Casi en un cuarto del total de la población (23,1%) hubo sangrado durante el seguimiento, independientemente de la gravedad, lo que habla de la magnitud de este problema. A pesar de que la población ERCA presentó mayor riesgo de sangrados globales al seguimiento a 5 años (HR 1,82; IC 95%: 1,17-2,81; p=0,012); esta tendencia no se reprodujo cuando solamente se tuvieron en cuenta los sangrados mayores (BARC ≥ 3): HR a 1 año 1,34; IC 95%: 0,63-2,88; p=0,464 y a 5 años HR 1,30; IC 95%: 0,69-2,48; p=0,434. Cabe remarcar que lo habitual a la hora de analizar el impacto en sangrados en la literatura referente al cierre de orejuela es evaluar los sangrados mayores. Por tanto, no hay diferencias en la evolución de las cohortes a este respecto. La tasa anual de sangrados mayores fue del 2,75 x 100 pacientes/año en el total de pacientes mientras que ligeramente inferior 2,72 x 100 pacientes/año en el grupo ERCA, lo que supone una RRR respecto al teórico de la escala HASBLED del 56% en la cohorte global (riesgo estimado del 6,3% pacientes/año) y, aún superior, de hasta el 61% en la cohorte renal (riesgo estimado del 7% pacientes/año). Los resultados de nuestro centro prácticamente calcan la reducción mostrada en el estudio EWOLUTION del 54% (452).

De forma destacable, los enfermos renales obtienen un mayor beneficio de la técnica en la prevención hemorrágica, como ha podido comprobarse. Nuestra tasa anual es inferior a la de Kefer et al. en el conjunto de la ERC (5,6% en estadio 3 hasta 9,5% en estadio 5), si bien la RRR se mantenía constante entre 56-64%, lo que es superponible a nuestros hallazgos (56-60%) (480). El estudio de Watchman dedicado a la ERC encontró una reducción de eventos porcentualmente mayor (56-82%) (482). Faroux et al son los que llevan a cabo el análisis más completo. Partiendo de una muestra mayor, también encuentran diferencias significativas en el riesgo de sangrados totales entre los grupos definidos por un FG mayor o menor a 45 mL/min/1,73m²: HR 1,60 (IC 95%: 1,20-2,12; p=0,001). Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, ellos hallaron un mayor riesgo de sangrados mayores según la escala BARC en los pacientes con enfermedad renal significativa: HR 1,96 (IC 95%: 1,36-2,81; p<0,001). Su tasa de sangrados mayores anuales fue superior a la muestra (4,5 x 100 pacientes/año), alcanzando los 15,3 x 100 pacientes/año en diálisis (487).

El tratamiento tras el cierre de la orejuela es una de las piedras angulares en el manejo de estos enfermos. A pesar de ello, la estrategia a seguir con el mismo no está clara. La terapia más empleada por nuestro equipo fue la antiagregación simple en casi dos tercios de la muestra general (64,3%), sin encontrarse diferencias entre grupos. Estas sí se presentaron en la comparativa de la DAPT (5,3% vs 16,3%; p<0,001) y la toma de ACOD, ya que ningún paciente del grupo ERCA fue tratado con estos fármacos (p=0,003). El registro EWOLUTION parte de una mayoría de pacientes con DAPT (60%) y hasta un 27% se anticoagulación, aunque estos eran enfermos generales (452). Lo mismo ocurrió en el PRAGUE-17, donde más del 81% de los pacientes recibieron DAPT, aunque hasta un 13,8% de los enfermos recibieron Apixaban (293). La mayoría de los trabajos que se han ido referenciando para la ERC no detallan el tipo de tratamiento en el seguimiento. De estos, únicamente Faroux et al. identifican el tratamiento en el seguimiento. Aproximadamente una cuarta parte de sus pacientes recibieron antiagregación simple (27,6%), sin diferencias entre grupos (p=0,764). La distribución de los tratamientos es bastante equitativa entre todos los grupos. Llama la atención que hasta el 20,9% de los pacientes renales fueron tratados con tratamiento anticoagulante (487), lo que podría explicar la mayor tasa de sangrados de este trabajo respecto al nuestro. Además, otra

de las principales diferencias fue en aquellos pacientes que se mantuvieron sin ningún tipo de terapia. Estos alcanzaron el 13,8% en nuestro estudio, mientras que fue testimonial en el suyo (1,9%). A pesar de estas diferencias, la menor carga de tratamiento antitrombótico de nuestra muestra no tradujo un mayor riesgo embólico.

La importante comorbilidad de estos enfermos también se vio reflejada por la incidencia de rehospitalizaciones al seguimiento. Aunque en el global de la muestra, más de la mitad de los pacientes tuvieron algún tipo de rehospitalización (54,4%), estas no necesariamente estaban relacionadas con su patología cardíaca. La cohorte ERCA implicó un mayor riesgo de rehospitalización por cualquier causa desde el principio, que llegó a ser el doble a los 5 años (HR 2,05; IC 95%: 1,51-2,78; $p < 0,001$). Estos datos son congruentes con la evidencia de salud pública, donde las personas con ERC presentan una tasa de hasta 3 veces más hospitalizaciones que la población general; mientras que dentro de ella, los pacientes en RRT suelen tener el doble de rehospitalizaciones que aquellos sin necesidad de terapia renal (390). El estudio de Ahuja et al. sigue esta línea, donde encuentran una mayor tasa de rehospitalizaciones a 30 días (OR: 1,41; IC 95%: 1,25-1,58; $p < 0,001$) que casi duplican los pacientes en RRT (OR: 2,26), manteniéndose a los 90 días de la intervención (OR: 1,39; IC 95%: 1,25-1,59; $p < 0,001$) (486).

Los enfermos del grupo ERCA presentaron un mayor riesgo de muerte en el seguimiento a largo plazo (5 años) comparado con los pacientes que no tenían esta condición (HR 1,84; IC 95%: 1,18-2,87; $p = 0,012$). Este aspecto no es llamativo, desde que la ERC se ha connotado por ser un importante factor pronóstico cuya implicación aumenta en tanto el deterioro de la función renal también lo hace. Incluso, su impacto en la mortalidad parece ir en aumento (344). Por tanto, la mayor probabilidad de deceso asociada a este tipo de pacientes no sugiere ser una consecuencia del intervencionismo, si no de la condición que lidera este trabajo. Además, podría decirse que la reducción que el cierre de la orejuela produce en los sangrados mayores puede ejercer como una potencial protección, toda vez que se ha demostrado que los sangrados implican un aumento del riesgo de muerte en el seguimiento (370). El grupo de Freixa et al. reportó una mortalidad del 30,14% en una mediana de seguimiento de 567 días para los pacientes con $FG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (483). Esta incidencia se acerca a la de nuestra

población ERCA, a pesar de tener peor función renal, con una mortalidad del 25,9% a 1 año que alcanza el 51,3% a 5 años. El registro alemán LAARGE ofrece una mortalidad inferior a la nuestra para un año de seguimiento (19% estadio 4 y 20% en estadio 5) (485). Lo mismo ocurre con un trabajo común de China y Alemania, donde la mortalidad fue del 13,9% para pacientes con ERC estadio ≥ 3 en una media de seguimiento de 637 días, no encontrándose diferencias con el grupo control (481). Faroux et al. encontraron una incidencia del 40% de mortalidad en la cohorte renal de una mediana de seguimiento de 2 años, siendo el riesgo casi 3 veces superior respecto a los pacientes no renales (HR 2,84; IC 95%: 2,22-3,64; $p < 0,001$) (487).

7.2 Cierre percutáneo de la orejuela izquierda frente a tratamiento anticoagulante en pacientes con ERCA.

Una vez puesto en relieve la escasa solidez de la evidencia de la terapia anticoagulante en la enfermedad renal, más acuciada cuanto mayor es el fracaso del riñón; incluso, quedando dudas acerca de un posible efecto deletéreo en algunas situaciones concretas, decidimos basar el segundo pilar de nuestro trabajo en la evaluación de nuestros resultados de cierre de orejuela respecto a una población similar tratada mediante anticoagulación. Tras identificar una población de 102 pacientes que cumplían las características preespecificadas, se comparó su evolución respecto a los que fueron sometidos a la intervención. Posteriormente, se realizó un análisis a través de un *propensity score*, que nos permitió equiparar las poblaciones en riesgo para una comparativa más fidedigna. En una mediana de seguimiento de 19 meses, el *endpoint* combinado primario, que englobaba los eventos de interés real tras el cierre de la orejuela como eran los eventos embólicos (ictus, AIT y embolismo sistémico) y sangrados mayores, no presentó diferencias entre grupos (a 3 años: HR 0,63; IC 95%: 0,35-1,11; $p = 0,102$), aunque se observaba una tendencia mayor en los pacientes bajo tratamiento médico. La tasa de incidencia anual fue de 1,9 x 100 pacientes/año en el grupo intervención y 2,54 en el grupo control. El estudio Prague-17 también evaluó un *endpoint* combinado, en el que además de estas variables, añade muerte cardiovascular y

complicaciones relacionadas con el dispositivo. Con todo, no encuentran diferencias en el mismo en su seguimiento a 4 años (HR 0,81; IC 95%: 0,56-1,18; p=0,27) (293). Por otro lado, Faroux et al. sí que encontraron mayores diferencias en su *endpoint* combinado (muerte, ictus y sangrado mayor) entre la población no renal y la renal (HR 2,23, IC 95%: 1,80-2,27; p<0,001) (487). Tras el *propensity score matching*, las diferencias sí que se hicieron estadísticamente significativas a favor del grupo intervención en el seguimiento a 3 años (HR 0,47; IC 95%: 0,25-0,90; p=0,019). Este hallazgo se considera uno de los más importantes del trabajo, ya que no sólo aprecia una diferenciación específica entre las cohortes, si no que posiciona como más segura e igual de eficaz el cierre percutáneo de la orejuela izquierda, respecto a la terapia estándar, la anticoagulación oral, en pacientes con ERCA, quienes constituyen una población de alto riesgo isquémico y hemorrágico como se ha tratado de forma reiterada en este texto.

Otro de los *endpoints* planteados al inicio fue la valoración global de la eficacia, a través del estudio conjunto de ictus, AIT y embolismo sistémico. En población general, el PROTEC-AF mostró una tasa de 3,0 x 100 pacientes/año incluyendo la mortalidad, siendo no inferior al grupo control anticoagulado (448); el estudio PREVAIL también alcanzó la no inferioridad para la combinación de ictus y embolismo sistémico (diferencia de riesgo 0,0053) (449). De igual forma, Amulet® fue no inferior en la prevención de ACV respecto a Watchman®, presentando exactamente la misma tasa de eventos (2,8% vs 2,8%; p<0,001) (457). Por otro lado, Apixaban reporta una tasa anual de ictus o embolismo del 2,81% frente al 5,06% de warfarina, en pacientes con FG 25-30 mL/min/1,73m² bajo tratamiento anticoagulante únicamente (440). Asimismo, evidencia más reciente en ERC ≥ 4 sostiene unas tasas de ictus isquémico de 2,3 y 2,2 x 100 pacientes/año para warfarina y del 2,2 y 1,7 bajo tratamiento con ACOD, para estadios 4 y 5 + diálisis respectivamente (445). En nuestra población, a los 3 años de seguimiento, la incidencia del *endpoint* combinado de eficacia fue superior en el grupo anticoagulado (6,9% vs 3,7%) aunque no se alcanzó la significación estadística (p=0,35). El riesgo en el seguimiento tampoco arrojó diferencias (HR 0,54; p=0,355). Asimismo, la cohorte ERCA tuvo una reducción relativa del riesgo del 88% en el grupo intervención frente al 81% del grupo control. Este resultado otorga perspectiva del potencial mayor beneficio de los pacientes ERCA a la técnica y de su posible mayor impacto en la

reducción de eventos tromboembólicos respecto a la terapia anticoagulante. En el Prague-17, no se encontraron diferencias entre grupos en el riesgo (HR 1,14; IC 95%: 0,56-2,30; $p=0,67$), con una tasa anual que es ligeramente superior a la nuestra (2,08), a pesar de no incluir el embolismo sistémico (293). Hildick-Smith et al. reportaron una tasa anual similar empleando Amulet® (2,2%) (456). La experiencia específica hasta la fecha en pacientes nefrópatas ha sido debatida con anterioridad comparada con aquellos sanos desde el punto de vista renal. De forma destacada, Genovesi et al. analizaron la diferencia con pacientes bajo RRT que estaban anticoagulados o no recibieron ninguna terapia, realizando un *propensity score matching* para equiparar las muestras. Los pacientes sometidos a cierre de orejuela presentaron un menor riesgo en el seguimiento a dos años en comparación con aquellos que sin tratamiento antitrombótico (0% vs 8%; IC 95%: 4,3-14,6); $p=0,021$) y sin diferencias respecto a los anticoagulados, aunque estuvo cerca (0% vs 3,9%; IC 95%: 1,5-10,1; $p=0,0092$) (488). Un metaanálisis aplicado a pacientes renales confirma estos hallazgos, no encontrando diferencias en los ictus al seguimiento (489). Estos resultados, en conjunto con los mostrados en la comparativa de la técnica con controles sometidos a cierre de orejuela, asientan su eficacia en los pacientes con enfermedad renal, inclusive los de mayor riesgo como son aquellos con más evolución de la patología (ERCA).

Adicionalmente a la eficacia en la prevención tromboembólica, la reducción de los eventos hemorrágicos puede ser el principal resultado de este trabajo. Por este motivo, se constituyó el *endpoint* primario como la conjunción de eventos isquémicos y hemorrágicos mayores, y cuyos resultados, pormenorizados previamente, dependen en gran medida de los sangrados. Primeramente, se analizaron los sangrados globales, no encontrándose diferencias entre grupos en el seguimiento (HR 0,8; IC 95%: 0,51-1,26; $p=0,348$); si bien, se aprecia un cambio de tendencia en las curvas de supervivencia libre de sangrados a partir de los 18 meses. Algo similar, aunque con cambios sustanciales, ocurre con los sangrados mayores ($BARC \geq 3$). La magnitud de las diferencias disminuye precozmente cuando se investigan los sangrados con mayor trascendencia clínica, de forma que en el seguimiento a 1 año no se aprecian estas (HR 0,86; IC 95%: 0,40-1,83; $p=0,685$); pero sí que aparecen en el seguimiento a 3 años (HR 0,52; IC 95%: 0,28-0,96; $p=0,031$). Puede observarse en las curvas un mayor beneficio de la intervención a partir

del primer año de evolución, con la separación de ambas que muestran una estabilización en la aparición de eventos hemorrágicos en el grupo de cierre de orejuela mientras que los pacientes mantenidos bajo tratamiento anticoagulante persisten sangrando. Inicialmente, en los primeros 6 meses de seguimiento, los sangrados fueron más frecuentes en el grupo cierre de orejuela. Una de las posibles razones que justifican este hecho sería que la indicación fundamental de cierre son los sangrados (hasta en un 81,7%); sabiéndose que uno de los factores predictores principales para nuevos sangrados es el haber presentado previamente uno (281,286); por lo que estos pacientes estarían incluso ante un riesgo hemorrágico mayor durante este periodo. El grupo italiano que llevó a cabo el estudio en pacientes bajo RRT reportó una circunstancia similar, no encontrando diferencias en los primeros 3 meses de seguimiento ni con el grupo anticoagulado (HR 1,65; IC 95%: 0,43-6,33) ni con el grupo sin tratamiento (HR 0,57; IC 95%: 0,18-1,84); sin embargo, estas sí que se hicieron notorias y significativas a partir de estos primeros meses en la comparativa con ambos grupos: anticoagulados (HR 6,48; IC 95%: 1,32-31,72; p=,021) y, curiosamente, también con el grupo sin tratamiento (HR 4,87; IC 95%: 1,08-21,97; p=0,039) (488). Ahuja et al. también observan una tendencia en línea con lo expuesto: 5% sangrados (en todos los pacientes ERC) a los 30 días de la intervención, que llega al 9,2% en ERC y 7,2% en pacientes que reciben diálisis a los 90 días (486). Esta eventualidad no sólo aparece en los pacientes con ERC sometidos a cierre de orejuela, también se observa en la población general, tal y como Hildick-Smith et al. publicaron: 10,1 x 100 pacientes/año en los primeros 12 meses de seguimiento, reduciéndose al 4,0 x 100 pacientes/año en los siguientes 12 meses (456).

Otro de los motivos que explican esta coyuntura podría ser el tratamiento antitrombótico intensivo, con hasta un 21% de pacientes recibiendo DAPT y hasta un 6,25% algún tipo de anticoagulación, a pesar del alto riesgo hemorrágico y los antecedentes de sangrado. Los datos disponibles hasta la fecha del ensayo ADALA respaldan una mayor tendencia a los sangrados de la DAPT respecto al empleo de ACOD a dosis bajas. Además, es importante remarcar que tras el *propensity score matching*, las diferencias en los sangrados mayores no sólo no desaparecen, si no que se consolidan a 3 años: HR 0,37; IC 95%: 0,18-0,75; p=0,004). Este hallazgo confirma las bondades de la técnica para con su rol protector en la prevención de hemorragias. Este aspecto es

importante porque, si bien, inicialmente los ACOD parece que protegían a los pacientes con ERC frente a sangrados mayores (440,445) y hemorragias intracraneales (491) frente a warfarina, los resultados de Apixaban en ensayos aleatorizados en pacientes bajo RRT no se confirman estos datos (441) e, incluso, quedaría la duda sobre un efecto deletéreo (442). La tasa anual de sangrados fue de 4,21 x 100 pacientes/año en el grupo cierre de orejuela, mientras que alcanzó el 6,8% en aquellos bajo anticoagulación. Este hallazgo es especialmente importante, toda vez que la RRR en el grupo intervención fue del 39,9%; mientras que, de forma notoria, fue del -3% en el grupo control, traduciendo una mayor incidencia de sangrado que la esperada según el riesgo derivado de la escala HASBLED. Este resultado estaría en consonancia con las evidencias que sugieren el mayor riesgo al que son sometidos los pacientes con ERCA bajo terapia anticoagulante. Esta fue similar a la expuesta en el Prague-17 en los 4 años de seguimiento (4,3 x 100 pacientes/año) (293), aunque estos pacientes tenían un riesgo hemorrágico menor: HASBLED 3,1±0,9 vs 3,77±1,06. En el registro de Watchman® para la ERC, Luani et al. mostraron una incidencia ligeramente menor de sangrados (4,1 x 100 pacientes/año) (482). Aun así, los datos de registros en vida real arrojan tasas más elevadas. Faroux et al. registraron una tasa de 9,8 x 100 pacientes/año (487); mientras que Benini-Tapias et al, en otra cohorte española, alcanzó el 11,7 x 100 pacientes/año (483). Una aproximación más realista se obtiene si se observan los datos de sangrados en los pacientes sometidos a anticoagulación. La experiencia con Apixaban en pacientes con FG 25-30 mL/min/1,73m² ofrece una tasa anual de 3,42% frente al 11,1% de warfarina (440). Rivaroxaban, por su parte, puede alcanzar cotas que son incluso superiores a las de nuestro estudio, siendo de 8,44 x 100 pacientes/año en estadio 4 y 5 de ERC, comparado con el 9,39 de pacientes tratados con warfarina en este mismo estudio (492). Recientemente, Welander et al. publicaron su experiencia en el espectro de la ERC desde estadio 3 y bajo anticoagulación. Para los pacientes en estadio 4, la tasa anual fue de 8,2 para los que fueron tratados con warfarina, siendo inferior (5,6) en los tratados con ACOD. Por otro lado, para los pacientes en estadio 5 y diálisis, fue del 13,4 para la warfarina y del 17,4 para los ACOD (445). Puede apreciarse que, en el conjunto de la ERCA, los sangrados fueron más frecuentes que los reportados en nuestro trabajo. Después de esta vasta exposición, el cierre de la orejuela izquierda en la población renal y, con nuestros resultados, en la población ERCA, se posiciona como el tratamiento más

seguro en la prevención hemorrágica e igualmente eficaz a la terapia estándar, a la espera de ensayos clínicos randomizados que podrían alzarlo al primer escalón de tratamiento junto con la terapia antitrombótica.

La mortalidad sigue adquiriendo un papel relevante en los pacientes con ERCA, a pesar de ser sometidos a terapias potencialmente protectoras como es el cierre de la orejuela izquierda. A los 3 años de seguimiento, la mitad de los pacientes del grupo control (51,9%) fallecieron, mientras que en el grupo intervención fue del 41,9% ($p=0,18$). No hubo diferencias en el riesgo de muerte ($p=0,200$), apreciándose una vez más el cambio de tendencia a los 18 meses de evolución. La falta de diferencias significativas en mortalidad también se observa en el Prague-17, con una ligera tendencia también favorable al cierre, a pesar de ser pacientes sin ERCA (HR 0,81; IC 95%: 0,54-1,22; $p=0,31$) (293). Por otro lado, está claramente establecido que la ERC es un factor predictor independiente de mortalidad en los pacientes (493), que se sobreañade al resto de comorbilidad importante que suelen presentar este tipo de enfermos. De hecho, en un seguimiento de casi 2 años, el porcentaje de mortalidad de los pacientes con FG 25-30 mL/min/1,73m² fue del 32% tanto en el grupo apixaban como warfarina, sin diferencias entre ellos (440). Este mismo fármaco, en el ensayo clínico aleatorizado AXADIA-AFNET 8 mantiene una incidencia de muerte del 18,8%, frente al 24,5% de AVK ($p=0,782$) en una mediana de seguimiento de 462 días (441). Welander et al. también reportan una incidencia no desdeñable de muerte para aquellos con estadio 4 o superior, siendo del 26,8% para warfarina, aunque marcadamente inferior (10,7%) en aquellos bajo ACOD (445). De forma destacable, Genovesi et al. en su estudio enfocado a los pacientes en diálisis, identificaron que aquellos sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda tuvieron un menor riesgo de mortalidad en el seguimiento a 2 años, con una supervivencia global del 77,7%, respecto al 57,0% del grupo bajo tratamiento anticoagulante ($p=0,009$) y al 56,0% de los que no recibieron ningún tipo de tratamiento ($p=0,003$) (488). Por tanto, aunque los pacientes con ERCA tienen una esperanza de vida reducida, el cierre de la orejuela izquierda es al menos neutro en su impacto sobre esta variable clínica, con una potencial mejoría que pudiera derivarse de la reducción de los sangrados, así como de la falta de adherencia

terapéutica y mal control de INR, por lo que es otra vía a explorar en futuros ensayos dirigidos.

7.3 Capacidad de predicción evolutiva de las variables clínicas y de interés renal en los pacientes con ERCA sometidos a cierre percutáneo de la orejuela izquierda.

La amplia variedad de factores que convergen en la ERC hace necesaria una evaluación específica que permita dilucidar el peso de cada uno de ellos en los resultados que acontecen en estos enfermos. Tanto el FG como la albuminuria han sido relacionados con un mayor riesgo de muerte (333), mientras que la calcificación vascular, influenciada por la uremia, las alteraciones del metabolismo mineral óseo y el tratamiento con AVK, entre otros, se correlacionan con una mayor morbimortalidad (361). Por otro lado, estas variables ejercen influencia en la aparición de ictus, especialmente el deterioro de la función renal (65) y la albuminuria (374), que también se han visto relacionadas con los eventos hemorrágicos al seguimiento (377). Asimismo, está ampliamente establecido el impacto de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en la morbimortalidad de la población general y, más concretamente, en los pacientes con FA y ERC.

Se llevó a cabo un análisis univariante que esclareciera el rol de cada una de las variables clínicas de interés que incluían edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes cardiológicos, etc.; así como las variables de impacto renal (FG, proteínas en orina, inflamación o hiperparatiroidismo) y el tratamiento recibido. En la valoración de los sangrados mayores en el seguimiento de la cohorte con ERCA sometidos a cierre de orejuela, la diabetes, la hemoglobina basal, la disfunción ventricular izquierda y la albuminuria fueron las variables potencialmente predictoras de este tipo de eventos. Tras el análisis multivariable, ninguna de ellas consiguió alcanzar la significación estadística, si bien, la albuminuria quedó en el límite exacto de la significación estadística ($p=0,050$), probablemente influenciado por el tamaño muestral. Este hallazgo es congruente en tanto en cuanto la albuminuria ha sido demostrada con un factor

predictor independiente del FG en la aparición de sangrados (377). Faroux et al. evaluaron las diferentes variables clínicas en la aparición de sangrados mayores, identificando únicamente el $FG < 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ y el antecedente de sangrado como predictores independientes (487), si bien no tuvieron en cuenta la proteinuria en ninguna de sus manifestaciones. Ahuja et al. estudiaron el impacto únicamente de la función renal y la necesidad de RRT en la evolución a corto plazo, prediciendo la ERC en cualquiera de sus estadios un mayor riesgo de sangrados a 30 días, que desaparecían en el seguimiento posterior (90 días) (486). Además, en el estudio del *endpoint* combinado (ictus, AIT, embolismo sistémico y sangrado mayor) se reprodujeron los mismos hallazgos en el análisis univariante. Marcado por el importante peso relativo de la variable sangrados mayores en el seguimiento - pues la tasa de eventos isquémicos fue baja - el análisis multivariable arrojó el mismo resultado, con la albuminuria alcanzando el límite de la significación estadística.

En cuanto a la mortalidad, fueron las plaquetas basales, el valor de la escala CHA_2DS_2-VASc y de la escala HASBLED las que se identificaron como potenciales predictores. Tras el análisis multivariable, únicamente el valor en la escala HASBLED fue un predictor de decesos en el seguimiento. El grado de comorbilidad que nutre esta escala es la explicación principal que puede derivarse de este hallazgo. No en vano, ha demostrado ser un buen predictor de mortalidad en pacientes con FA (494), así como en aquellos sometidos a recambio valvular aórtico percutáneo (TAVI) (495). Por su parte, Benini-Tapias et al. identificaron la diabetes, la insuficiencia cardíaca y el $FG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ como predictores de mortalidad en su cohorte (483). Tanto Ahuja et al. como Munir et al. hallaron que los pacientes con necesidad de RRT presentaban una mayor mortalidad durante el ingreso (486,496).

Respecto a la eficacia de la técnica, medida con la aparición de ictus, AIT y embolismo sistémico al seguimiento, aunque ciertas variables pasaron el análisis univariante, ninguna de ellas alcanzó la significación tras el multivariable. La baja incidencia de estos eventos en el seguimiento sea responsable de ausencia de capacidad de predicción, toda vez que la reducción del FG ha sido demostrada como un factor de riesgo de ictus en un metaanálisis (65). En el estudio de Ahuja et al. la ERC asoció mayor

riesgo de ictus/AIT tanto a nivel intrahospitalario como en seguimiento precoz y a 90 días (486). Sin embargo, no especifican cuáles fueron las variables revisadas en su análisis, por lo que potenciales factores de confusión podrían interceder en este aspecto.

Por último, se estudiaron los factores que podrían predecir la necesidad de cierre de orejuela al seguimiento. Únicamente el grado de anemia según la Hb basal y el antecedente de sangrado fueron postulados tras el análisis univariante; comportándose el grado de anemia como factor predictor de sangrados y necesidad de intervención. Este hallazgo es importante, de manera que aquellos pacientes con ERCA y anemia progresiva, podrían beneficiarse precozmente del cierre percutáneo de la orejuela izquierda.

7.4 Limitaciones.

En primer lugar, el subestudio inicial corresponde a un registro observacional y retrospectivo, con las limitaciones inherentes a este tipo de trabajos. El proceso de la intervención del cierre percutáneo de la orejuela izquierda no estuvo influenciado por el protocolo del estudio, y se basó fundamentalmente en la discreción de los operadores así como las recomendaciones más relevantes mostradas en los resultados, respetándose el carácter observacional del estudio. Las pérdidas durante el seguimiento fueron escasas (< 5%), principalmente motivadas por la continuidad del mismo en instituciones privadas o en otros centros diferentes del conjunto que conforman nuestra red. Aunque este estudio constituye la cohorte más grande de pacientes con ERC de un centro único y el único focalizado en ERCA según nuestra definición, esta población es relativamente pequeña comparada con los pacientes que no padecen ERC y, por tanto, este aspecto podría limitar la interpretación de nuestros resultados.

En cuanto al segundo subestudio, además de las limitaciones que se derivan de su relación con el primero, cabe mencionar que la decisión del tipo de tratamiento que recibieron los pacientes fue realizada a discreción del médico responsable, derivando en el grupo al que se incluyeron posteriormente los pacientes, sin influencia del protocolo

que define este trabajo. Además, no se dispuso de un laboratorio central que analizara los eventos hallados en el seguimiento.

Por último, el tercer subanálisis en búsqueda de los factores que pudieran predecir la evolución de los pacientes puede verse limitado por el tamaño muestral, perdiendo potencia estadística para esta predicción. Asimismo, las modificaciones evolutivas de algunos de estos, como el control inadecuado o su aparición en el seguimiento, no fueron tomadas en cuenta más allá de su relación con los eventos previstos.

8 CONCLUSIONES

- El cierre percutáneo de la orejuela izquierda es un procedimiento seguro tanto en la población general como en los enfermos con patología nefrológica.
- Esta técnica es eficaz en la prevención tromboembólica, finalidad última de la misma, inclusive en pacientes con alto riesgo isquémico como son los aquellos con enfermedad renal.
- El cierre percutáneo de la orejuela izquierda reduce los sangrados mayores respecto al tratamiento anticoagulante en pacientes con ERCA, que son de alto riesgo hemorrágico.
- A pesar de un pronóstico vital reducido a consecuencia de la ERCA, estos enfermos se ven beneficiados tanto en términos de prevención cardioembólica (reducción tasa de ictus), como de seguridad (reducción tasa de sangrados) respecto al predicho por las escalas de riesgo, con el intervencionismo para el cierre de la orejuela
- La albuminuria podría ser un factor predictor de sangrados en el seguimiento, mientras que el grado de anemia se relacionó con la necesidad de cierre de orejuela. Por tanto, los pacientes con ambas características podrían beneficiarse precozmente de la intervención.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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). Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 373–498.
2. 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 Feb 25;129(8):837–47.
3. Fazekas T, Liskai G, Bielik H, Lüderitz B. Zur geschichte des vorhofflimmerns. Vol. 92, *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2003. p. 122–7.
4. Prystowsky EN. The history of atrial fibrillation: The last 100 years. Vol. 19, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008. p. 575–82.
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. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56–528.
6. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. Vol. 167, *International Journal of Cardiology*. 2013. p. 1807–24.
7. 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;34(35):2746–51.
8. 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 Aug 31;110(9):1042–6.
9. 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 Apr 1;27(8):949–53.
10. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: Cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018;361.
11. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: Results from the biomarcare consortium (Biomarker for cardiovascular risk assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588–97.
12. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006 Jul;114(2):119–25.
13. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *American Journal of Cardiology*. 2013 Oct 15;112(8):1142–7.
14. José Gómez-Doblas J, Antonio López-Garrido M, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Fibrilación auricular Epidemiología de la fibrilación auricular EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR Epidemiology of Atrial Fibrillation. Vol. 16, *Rev Esp Cardiol Supl*. 2016.
15. Gómez-Doblas JJ, Muñoz 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 Apr 1;67(4):259–69.
16. Martínez C, Katholing A, Wallenhorst C, Granziera S, Cohen AT, Freedman SB. Increasing incidence of non-valvular atrial fibrillation in the UK from 2001 to 2013. *Heart*. 2015 Nov 1;101(21):1748–54.
17. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PN, Hernandez AF, Heckbert SR, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among medicare beneficiaries: 1993–2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Jan;5(1):85–93.
18. Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, et al. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2009 Jul 1;158(1):111–7.

19. Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, Go AS. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Feb 4;43(3):429–35.
20. 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.
21. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994 Mar 16;271(11):840–4.
22. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998 Oct 16;82(7):2N–9N.
23. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. Vol. 136, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 583–96.
24. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJS, et al. Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Clinical Correlates and Prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Feb 23;55(8):725–31.
25. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D’Agostino RB, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *The Lancet.* 2009 Feb 28;373(9665):739–45.
26. Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, Guo WH, Jiang CX, Ma CS. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace.* 2014 Sep;16(9):1309
27. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, Glazer NL, Lumley T, Longstreth WT, et al. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens.* 2008 Oct 1;21(10):1111–6.
28. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 2;64(21):2222–31.
29. Barrios V, Calderón A, Escobar C, De La Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. *Estudio Val-FAAP. Rev Esp Cardiol* 2012 Jan 1;65(1):47–53.
30. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007 Feb 21; 297(7):709–15.
31. Rahman F, Yin X, Larson MG, Ellinor PT, Lubitz SA, Vasan RS, et al. Trajectories of risk factors and risk of new-onset atrial fibrillation in the framingham heart study. *Hypertension.* 2016 Sep 1;68(3):597–605.
32. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011 Jul 1;108(1):56–62.
33. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2010 Aug;25(8):853–8.
34. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, et al. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med.* 2006 Nov 27;166(21):2322–8.
35. Al-Rawahi M, Proietti R, Thanassoulis G. Pericardial fat and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms and interventions. *Int J Cardiol.* 2015 Jul 22;195:98–103.
36. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NAM. The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment. Vol. 91, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2016. p. 1778–810.
37. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R, et al. PREVENTion and regReSSive effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: The REVERSE-AF study. *Europace.* 2018 Dec 1;20(12):1929–35.
38. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004 Jul 27;110(4):364–7.
39. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunnington D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J.* 2008 Jul;29(13):1662–9.

40. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman K V., et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003 May 27;107(20):2589–94.
41. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011 Jul 1;108(1):47–51.
42. Khan SU, Duran CA, Rahman H, Lekkala M, Saleem MA, Kaluski E. A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(24):2291–2297b.
43. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman K V., et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003 May 27;107(20):2589–94.
44. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, Shah R V., Abbasi SA, Bakker JP, et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6).
45. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013 Mar;10(3):331–7.
46. Arias MA, Baranchuk A. Atrial fibrillation and obstructive sleep apnea: something more than a coincidence. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jul;66(7):529–31.
47. Sengul C, Cevik C, Ozveren O, Sunbul A, Oduncu V, Akgun T, et al. Acute alcohol consumption is associated with increased interatrial electromechanical delay in healthy men. *Cardiol J*. 2011;18(6):682–6.
48. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 22;64(3):281–9.
49. O’Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: The dose makes the poison or the remedy. *Mayo Clin Proc*. 2014 Mar 1;89(3):382–93.
50. Zhu W, Yuan P, Shen Y, Wan R, Hong K. Association of smoking with the risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 1;218:259–66.
51. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23):2920–5.
52. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, Spinale FG, Lakkireddy D, Olshansky B. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 13;66(15):1714–28.
53. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O-Neill J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5(4):632–9.
54. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *American Journal of Cardiology*. 2003 Mar 20;91(6 SUPPL. 1):2–8.
55. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2017 Aug 1; 5(8):565–74.
56. 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;77(1):96–8.
57. Sliwa K, Carrington MJ, Klug E, Opie L, Lee G, Ball J, et al. Predisposing factors and incidence of newly diagnosed atrial fibrillation in an urban African community: insights from the Heart of Soweto Study. *Heart*. 2010 Dec;96(23):1878–82
58. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014 Apr 25;114(9):1453–68.
59. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(6):1279–85.
60. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolaro A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001 Nov 20; 104(21):2517–24.

61. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2011 Jun 28;123(25):2946–53.
62. Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Marcus GM, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation*. 2013 Feb 5;127(5):569–74.
63. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4):629–36.
64. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Feb;4(1):26–32.
65. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: Meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2010 Oct 9;341(7776):767.
66. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004 Jun 16;291(23):2851–5.
67. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, Thorgeirsson G, Kristjansson K, Hakonarson H, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J*. 2006 Mar; 27(6):708–12.
68. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010 Nov 24;304(20):2263–9.
69. Zellerhoff S, Pistulli R, Mönning G, Hinterseer M, Beckmann BM, Köbe J, et al. Atrial Arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Apr;20(4):401–7.
70. Olson TM, Alekseev AE, Liu XK, Park S, Zingman L V., Bienengraeber M, et al. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Hum Mol Genet*. 2006 Jul 15;15(14):2185–91
71. Li Q, Huang H, Liu G, Lam K, Rutberg J, Green MS, et al. Gain-of-function mutation of Nav1.5 in atrial fibrillation enhances cellular excitability and lowers the threshold for action potential firing. *Biochem Biophys Res Commun* 2009 Feb 27;380(1):132–7.
72. Savio-Galimberti E, Weeke P, Muhammad R, Blair M, Ansari S, Short L, et al. SCN10A/Nav1.8 modulation of peak and late sodium currents in patients with early onset atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2014 Nov 1;104(2):355–63.
73. Shoemaker MB, Bollmann A, Lubitz SA, Ueberham L, Saini H, Montgomery J, et al. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Apr 20;8(2):296–302.
74. Parvez B, Vaglio J, Rowan S, Muhammad R, Kucera G, Stubblefield T, et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 7; 60(6):539–45.
75. Cao YY, Ma F, Wang Y, Wang DW, Ding H. Rs2200733 and rs10033464 on chromosome 4q25 confer risk of cardioembolic stroke: an updated meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013 Oct;40(10):5977–85.
76. Kao YH, Hsu JC, Chen YC, Lin YK, Lkhagva B, Chen SA, et al. ZFX3 knockdown increases arrhythmogenesis and dysregulates calcium homeostasis in HL-1 atrial myocytes. *Int J Cardiol*. 2016 May 1; 210:85–92
77. Ho SY, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):325–36.
78. Kléber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev*. 2004 Apr;84(2):431–88.
79. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Sánchez-Quintana D. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008 Feb 1;29(3):356–62.
80. Papez JW. Heart musculature of the atria. *American Journal of Anatomy*. 1920 Jul 1;27(3):255–85.
81. Betts TR, Roberts PR, Morgan JM. High-density mapping of left atrial endocardial activation during sinus rhythm and coronary sinus pacing in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004 Oct;15(10):1111–7.
82. Klos M, Calvo D, Yamazaki M, Zlochiver S, Mironov S, Cabrera JA, et al. Atrial septopulmonary bundle of the posterior left atrium provides a substrate for atrial fibrillation initiation in a model

- of vagally mediated pulmonary vein tachycardia of the structurally normal heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(3):175–83.
83. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 21;23(1):6
 84. Everett IV TH, Olgin JE. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007 Mar;4(3 Suppl).
 85. Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer EP, Schaper J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):361–79.
 86. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997 Aug 19;96(4):1180–4.
 87. Nattel S. How does fibrosis promote atrial fibrillation persistence: in silico findings, clinical observations, and experimental data. *Cardiovasc Res.* 2016 Jun 1;110(3):295–7.
 88. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(12):782–96.
 89. Tanaka K, Zlochiver S, Vikstrom KL, Yamazaki M, Moreno J, Klos M, et al. Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure. *Circ Res.* 2007 Oct;101(8):839–47.
 90. Samman Tahhan A, Sandesara PB, Hayek SS, Alkholder A, Chivukula K, Hammadah M, et al. Association between oxidative stress and atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017 Dec 1;14(12):1849–55.
 91. Sovari AA, Dudley SC. Reactive oxygen species-targeted therapeutic interventions for atrial fibrillation. *Front Physiol.* 2012;3.
 92. Kallergis E, Manios EG, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, Kolyvaki SG, Lyrarakis GM, et al. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart.* 2008 Feb;94(2):200–4.
 93. Rotter M, Jaïs P, Vergnes MC, Nurden P, Takahashi Y, Sanders P, et al. Decline in C-reactive protein after successful ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 21;47(6):1231–3.
 94. Gao G, Dudley SC. Redox regulation, NF-kappaB, and atrial fibrillation. *Antioxid Redox Signal.* 2009 Sep 1;11(9):2265–77.
 95. Maehama T, Okura H, Imai K, Saito K, Yamada R, Koyama T, et al. Systemic inflammation and left atrial thrombus in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2010 Jul;56(1):118–24.
 96. Kaski JC, Arrebola-Moreno AL. Inflammation and thrombosis in atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(7):551–3.
 97. Shantsila E, Lip GYH. The role of monocytes in thrombotic disorders. Insights from tissue factor, monocyte-platelet aggregates and novel mechanisms. *Thromb Haemost.* 2009 Nov;102(5):916–24.
 98. Arora R. Recent insights into the role of the autonomic nervous system in the creation of substrate for atrial fibrillation: implications for therapies targeting the atrial autonomic nervous system. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(4):850–9.
 99. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, Chen LS, Chen PS, Fishbein MC. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jul 4;48(1):132–43.
 100. Zhao Q, Zhang S, Zhao H, Zhang S, Dai Z, Qian Y, et al. Median nerve stimulation prevents atrial electrical remodelling and inflammation in a canine model with rapid atrial pacing. *Europace.* 2018 Apr 1;20(4):712–8.
 101. Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, Hu Y, Jackman WM, Nakagawa H, et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Mar 10;65(9):867–75.
 102. Stavrakis S, Stoner JA, Humphrey MB, Morris L, Filiberti A, Reynolds JC, et al. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): A Randomized Clinical Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020 Mar 1;6(3):282–91.
 103. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(1):62–73.
 104. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation.* 1995 Mar 1;91(5):1588–95.

105. Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh YH. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev.* 2007;87(2):425–56.
106. Vaquero M, Calvo D, Jalife J. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm.* 2008 Jun;5(6):872–9.
107. Caballero R, de la Fuente MG, Gómez R, Barana A, Amorós I, Dolz-Gaitón P, et al. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 25; 55(21):2346–54.
108. Wakili R, Yeh YH, Qi XY, Greiser M, Chartier D, Nishida K, et al. Multiple potential molecular contributors to atrial hypocontractility caused by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 Oct;3(5):530–41.
109. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(7):1535–40.
110. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998 Sep 3;339(10):659–66.
111. Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation.* 2003 Apr 8;107(13):1816–21.
112. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A COMPUTER MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION. *Am Heart J.* 1964;67(2):200–20.
113. de Groot N, van der Does L, Yaksh A, Lanters E, Teuwen C, Knops P, van de Woestijne P, Bekkers J, Kik C, Bogers A, Allessie M. Direct Proof of Endo-Epicardial Asynchrony of the Atrial Wall During Atrial Fibrillation in Humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 May;9(5):e003648
114. Calvo D, Atienza F, Jalife J, Martínez-Alzamora N, Bravo L, Almendral J, et al. High-rate pacing-induced atrial fibrillation effectively reveals properties of spontaneously occurring paroxysmal atrial fibrillation in humans. *Europace.* 2012 Nov;14(11):1560–6.
115. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 2000 Jan 18;101(2):194–9.
116. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev A V., Warren M, Vaidyanathan R, Auerbach D, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation.* 2006 Feb;113(5):626–33.
117. Zlochiver S, Yamazaki M, Kalifa J, Berenfeld O. Rotor meandering contributes to irregularity in electrograms during atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008 Jun;5(6):846–54.
118. Berenfeld O, Zaitsev A V., Mironov SF, Pertsov AM, Jalife J. Frequency-dependent breakdown of wave propagation into fibrillatory conduction across the pectinate muscle network in the isolated sheep right atrium. *Circ Res.* 2002 Jun 14;90(11):1173–80.
119. Gianni C, Mohanty S, Di Biase L, Metz T, Trivedi C, Gökoğlan Y, et al. Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016 Apr 1;13(4):830–5.
120. 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.
121. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, Qian H, Connolly SJ, Dorian P, et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017 Jun 1;14(6):801–7.
122. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace.* 2016 Oct 1;18(10):1455–90.
123. Hobbelt AH, Spronk HM, Crijns HJGM, Ten Cate H, Rienstra M, Van Gelder IC. Prethrombotic State in Young Very Low-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Apr 18;69(15):1990–2.
124. Habibi M, Samiei S, Venkatesh BA, Opdahl A, Helle-Valle TM, Zareian M, et al. Cardiac Magnetic Resonance-Measured Left Atrial Volume and Function and Incident Atrial Fibrillation: Results From MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016 Aug 1;9(8).

125. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Ciconte G, Sacchi S, et al. Atrial fibrillation progression and management: a 5-year prospective follow-up study. *Heart Rhythm*. 2008 Nov;5(11):1501–7.
126. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, et al. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*. 2018 May 1;20(5):747–57.
127. Deng H, Bai Y, Shantsila A, Fauchier L, Potpara TS, Lip GYH. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clin Res Cardiol*. 2017 Oct 1;106(10):813–23.
128. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, Cosio FG, Valverde I, Halperin JL, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J*. 2014 Jun 7;35(22):1448–56.
129. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008 May 1;29(9):1181–9.
130. Piccini JP, Passman R, Turakhia M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Varma N. Atrial fibrillation burden, progression, and the risk of death: a case-crossover analysis in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace*. 2019 Mar 1;21(3):404–13.
131. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4).
132. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8.
133. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760–4.
134. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996;27(10):1765–9.
135. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Møller H, Henneberg EW, Husted S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2001 Jan 22;161(2):272–6.
136. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, Adabag S, Duval S, Chrolavicius S, et al. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Circulation*. 2015 Sep 1;132(9):796–803.
137. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9(11).
138. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011 Mar 8;76(10):914–22.
139. Hara M, Ooie T, Yufu K, Tsunematsu Y, Kusakabe T, Ooga M, et al. Silent cortical strokes associated with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 1995;18(10):573–4.
140. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*. 2016 Feb 11;374(6):523–32.
141. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, et al. Atrial Fibrillation Patients Treated With Long-Term Warfarin Anticoagulation Have Higher Rates of All Dementia Types Compared With Patients Receiving Long-Term Warfarin for Other Indications. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jul 11;5(7).
142. 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.
143. De Bruijn RFAG, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BHC, Hofman A, et al. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol*. 2015 Nov 1;72(11):1288–94.
144. Walters TE, Wick K, Tan G, Mearns M, Joseph SA, Morton JB, et al. Symptom severity and quality of life in patients with atrial fibrillation: Psychological function outweighs clinical predictors. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 15;279:84–9.
145. Freeman J V., Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry

- for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Jul 23;8(4):393–402.
146. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, Ammann P, Erne P, Moschovitis G, et al. Prospective Assessment of Sex-Related Differences in Symptom Status and Health Perception Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 1;6(7).
 147. Randolph TC, Simon DJN, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016 Dec 1;182:135–43.
 148. Serpytis R, Navickaite A, Serpytiene E, Barysiene J, Marinskis G, Jatuzis D, et al. Impact of Atrial Fibrillation on Cognitive Function, Psychological Distress, Quality of Life, and Impulsiveness. *Am J Med*. 2018 Jun 1;131(6):703.e1-703.e5.
 149. Schnabel RB, Michal M, Wilde S, Wiltink J, Wild PS, Sinning CR, et al. Depression in atrial fibrillation in the general population. *PLoS One*. 2013 Dec 4;8(12).
 150. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2016 Feb 2;133(5):484–92.
 151. Schmidt M, Ulrichsen SP, Pedersen L, Bøtker HE, Nielsen JC, Sørensen HT. 30-year nationwide trends in incidence of atrial fibrillation in Denmark and associated 5-year risk of heart failure, stroke, and death. *Int J Cardiol*. 2016 Dec 15;225:30–6.
 152. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GYH. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15;203:660–6.
 153. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, Zhu J, Pais P, Wang J, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *The Lancet*. 2016 Sep 17;388(10050):1161–9.
 154. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung TK, Thorin E, Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res*. 2003 Nov 1;60(2):315–25.
 155. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 25;55(21):2299–307.
 156. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1).
 157. 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 Sep 8;98(10):946–52.
 158. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013 Apr 7;34(14):1061–7.
 159. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Sep 6;354:i4482.
 160. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019 Jan 1;5(1):35–42.
 161. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med*. 2013 Jan 14;173(1):29–35.
 162. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009;373:155–66.
 163. Leong DP, Joyce E, Debonnaire P, Katsanos S, Holman ER, Schaliq MJ, et al. Left Atrial Dysfunction in the Pathogenesis of Cryptogenic Stroke: Novel Insights from Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017 Jan 1;30(1):71-79.e1.
 164. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):835–41.
 165. Tiwari S, Løchen ML, Jacobsen BK, Hopstock LA, Nytnes A, Njølstad I, et al. CHA2DS2-VASc score, left atrial size and atrial fibrillation as stroke risk factors in the Tromsø Study. *Open Heart*. 2016 Sep 1;3(2):e000439.

166. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation*. 1991 Jul;84(1):223-31
167. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996 Feb;61(2):755-9.
168. Lee JM, Shim J, Uhm JS, Kim YJ, Lee HJ, Pak HN, et al. Impact of Increased Orifice Size and Decreased Flow Velocity of Left Atrial Appendage on Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014 Mar 15;113(6):963-9.
169. Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 17;74(24):3050-3065
170. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, et al. Pathophysiologic Correlates of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation: I. Reduced Flow Velocity in the Left Atrial Appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] Study). *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1999 Dec 1;12(12):1080-7.
171. Kamp O, Verhorst PMJ, Welling RC, Visser CA. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 1999 Jul 1;20(13):979-85.
172. Akoum N, Marrouche N. Assessment and impact of cardiac fibrosis on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2014 Aug 1;16(8).
173. 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 Aug 7;60(6):531-8.
174. Goldsmith IRA, Blann AD, Patel RL, Lip GYH. von Willebrand factor, fibrinogen, and soluble P-selectin levels after mitral valve replacement versus mitral valve repair. *Am J Cardiol*. 2000 May 15;85(10):1218-22.
175. Boldt A, Wetzell U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*. 2004;90(4):400-5.
176. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Ooneda G. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1993 Jan;422(1):67-71.
177. Lijnen HR. Molecular interactions between the plasminogen/plasmin and matrix metalloproteinase systems. *Fibrinolysis and Proteolysis*. 2000 Mar 1;14(2-3):175-81.
178. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res*. 2019 Jan 1;115(1):31-45.
179. Gramley F, Lorenzen J, Plisiene J, Rakauskas M, Benetis R, Schmid M, et al. Decreased plasminogen activator inhibitor and tissue metalloproteinase inhibitor expression may promote increased metalloproteinase activity with increasing duration of human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Oct;18(10):1076-82.
180. Burstein SA, Peng J, Friese P, Wolf RF, Harrison P, Downs T, et al. Cytokine-induced alteration of platelet and hemostatic function. *Stem Cells*. 1996;14 Suppl 1(SUPPL. 1):154-62.
181. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):972-8.
182. Amrani DL. Regulation of fibrinogen biosynthesis: glucocorticoid and interleukin-6 control. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1990 Oct 1;1(4-5):443-6.
183. Conway DSG, Buggins P, Hughes E, Lip GYH. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 2;43(11):2075-82.
184. Takagishi T, Murahashi N, Azagami S, Morimatsu M, Sasaguri Y. Effect of angiotensin II and thromboxane A2 on the production of matrix metalloproteinase by human aortic smooth muscle cells. *Biochem Mol Biol Int*. 1995 Feb 1;35(2):265-73.
185. Cai H, Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K, et al. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation*. 2002 Nov 26;106(22):2854-8.
186. Swiatkowska M, Cierniewska-Cieslak A, Pawlowska Z, Cierniewski CS. Dual regulatory effects of nitric oxide on plasminogen activator inhibitor type 1 expression in endothelial cells. *Eur J Biochem*. 2000;267(4):1001-7.

187. Turgut N, Akdemir O, Turgut B, Demir M, Ekuklu G, Vural Ö, et al. Hypercoagulopathy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation: hematologic and cardiologic investigations. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006 Jan;12(1):15–20.
188. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997;77(5):407–11.
189. Habara S, Dote K, Kato M, Sasaki S, Goto K, Takemoto H, et al. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007 Sep;28(18):2217–22.
190. Mahé I, Drouet L, Chassany O, Mazoyer E, Simoneau G, Knellwolf AL, et al. D-dimer: A characteristic of the coagulation state of each patient with chronic atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2002 Jul 15;107(1–2):1–6.
191. Vene N, Mavri A, Košmelj K, Stegner M. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 2003;90(6):1163–72.
192. Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, Ohta K, Matsubara H, Hamuro T, et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: Possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thromb Res*. 2003;111(3):137–42.
193. Conway DSG, Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Chin BSP, Hofman A, Witteman JCM, et al. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003 Feb 1;34(2):413–7.
194. Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH. Female Sex Is a Risk Modifier Rather Than a Risk Factor for Stroke in Atrial Fibrillation: Should We Use a CHA2DS2-VA Score Rather Than CHA2DS2-VASc? *Circulation*. 2018;137(8):832–40.
195. Lip GYH, Lane D, Van Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2006 Sep;37(9):2294–300.
196. Roldan V, Marin F, Marco P, Martinez JG, Calatayud R, Sogorb F. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1998;136(6):956–60.
197. Ortuño FM, Schilling VR, Vera PM, Martínez JGM, Noguera AT, De Burgos Rico FG, et al. Improvement in fibrinolytic function following anticoagulant treatment in chronic rheumatic atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(1):25–30.
198. Akar JG, Jeske W, Wilber DJ. Acute onset human atrial fibrillation is associated with local cardiac platelet activation and endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 6;51(18):1790–3.
199. Heeringa J, Conway DSG, Van der Kuip DAM, Hofman A, Breteler MMB, Lip GYH, et al. A longitudinal population-based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: the Rotterdam Study 1990-1999. *J Thromb Haemost*. 2006 Sep;4(9):1944–9.
200. Minamino T, Kitakaze M, Sanada S, Asanuma H, Kurotobi T, Koretsune Y, et al. Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: role of nitric oxide. *Circulation*. 1998 Oct 27;98(17):1721–7.
201. Kamath S, Blann AD, Chin BSP, Lanza F, Aleil B, Cazenave JP, et al. A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. 2002 Nov;23(22):1788–95.
202. Lip GYH, Lip PL, Zarifis J, Watson RDS, Bareford D, Lowe GDO, et al. Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation*. 1996;94(3):425–31.
203. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903–12.
204. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016 May 21;37(20):1591–602.
205. Lilli A, Di Cori A, Zacà V. Thromboembolic risk and effect of oral anticoagulation according to atrial fibrillation patterns: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017 Sep 1;40(9):641–7.
206. Go AS, Reynolds K, Yang J, Gupta N, Lenane J, Sung SH, et al. Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke in Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol*. 2018 Jul 1;3(7):601–8.

207. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2864–70.
208. 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.
209. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GYH. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: A nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012 Jun;107(6):1172–9.
210. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011 Jan 31 ;342(7792):320.
211. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GYH. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79 884 atrial fibrillation patients in general practice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011 Jan 1;9(1):39–48.
212. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1500-10.
213. Lip GYH. Implications of the CHA₂(2)DS₂-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2011;124(2):111–4.
214. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GYH. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ*. 2012 Jun 23;344(7862).
215. Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, Romiti GF, Romanazzi I, Raparelli V, et al. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. *Int J Cardiol*. 2018 Oct 15;269:182–91.
216. Mitchell LB, Southern DA, Galbraith D, Ghali WA, Knudtson M, Wilton SB. Prediction of stroke or TIA in patients without atrial fibrillation using CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores. *Heart*. 2014;100(19):1524–30.
217. Wu JT, Wang SL, Chu YJ, Long DY, Dong JZ, Fan XW, et al. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc Scores Predict the Risk of Ischemic Stroke Outcome in Patients with Interatrial Block without Atrial Fibrillation. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(2):176–84.
218. Parsons C, Patel SI, Cha S, Shen WK, Desai S, Chamberlain AM, et al. CHA₂DS₂-VASc Score: A Predictor of Thromboembolic Events and Mortality in Patients With an Implantable Monitoring Device Without Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2017 Mar 1;92(3):360–9.
219. Cha MJ, Cho Y, Oh IY, Choi EK, Oh S. Validation of Conventional Thromboembolic Risk Factors in a Korean Atrial Fibrillation Population - Suggestion for a Novel Scoring System, CHA₂DS₂-VAK. *Circ J*. 2018;82(12):2970–5.
220. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *J Am Heart Assoc*. 2013 Jun 19;2(3).
221. Hijazi Z, Investigators the A and S, Lindbäck J, Investigators the A and S, Alexander JH, Investigators the A and S, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016 May 21;37(20):1582–90.
222. Cha MJ, Park HE, Lee MH, Cho Y, Choi EK, Oh S. Prevalence of and Risk Factors for Silent Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation as Determined by Brain Magnetic Resonance Imaging. *Am J Cardiol*. 2014 Feb 15;113(4):655–61.
223. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan 16;71(2):122–32.
224. Chao TF, Chiang CE, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Reassessment of Risk for Stroke During Follow-up of Patients With Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2019;170(9):663–4.
225. Weijs B, Dudink EAMP, de Vos CB, Limantoro I, Tieleman RG, Pisters R, et al. Idiopathic atrial fibrillation patients rapidly outgrow their low thromboembolic risk: a 10-year follow-up study. *Neth Heart J*. 2019 Oct 1;27(10):487–97.
226. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, Albert CM, Anderson CS, Antoniou S, Benjamin EJ, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Chao TF, Conen D, Engdahl J, Fauchier

- L, Fitzmaurice DA, Friberg L, Gersh BJ, Gladstone DJ, Glotzer TV, Gwynne K, Hankey GJ, Harbison J, Hillis GS, Hills MT, Kamel H, Kirchhof P, Kowey PR, Krieger D, Lee VWY, Levin LÅ, Lip GYH, Lobban T, Lowres N, Mairesse GH, Martinez C, Neubeck L, Orchard J, Piccini JP, Poppe K, Potpara TS, Puererfellner H, Rienstra M, Sandhu RK, Schnabel RB, Siu CW, Steinhubl S, Svendsen JH, Svennberg E, Themistoclakis S, Tieleman RG, Turakhia MP, Tveit A, Uittenbogaart SB, Van Gelder IC, Verma A, Wachter R, Yan BP; AF-Screen Collaborators. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2017 May 9;135(19):1851-1867.
227. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015 May 1;128(5):509-518.e2.
 228. Martinez C, Katholing A, Freedman SB. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study. *Thromb Haemost*. 2014;112(2):276–86.
 229. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm*. 2016 Jul 1;13(7):1418–24.
 230. Petryszyn P, Niewinski P, Staniak A, Piotrowski P, Well A, Well M, et al. Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Mar 1;14(3).
 231. Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, Rajmane A, Talati N, Ferris T, et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. *Am Heart J*. 2019 Jan 1;207:66–75.
 232. Turakhia MP, Shafrin J, Bogner K, Goldman DP, Mendys PM, Abdulsattar Y, et al. Economic Burden of Undiagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation in the United States. *Am J Cardiol*. 2015;116(5):733–9.
 233. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): A randomised trial. *Lancet*. 2000 Nov 25;356(9244):1789–94.
 234. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1834–40.
 235. Blackshear JL, Safford RE. AFFIRM and RACE trials: implications for the management of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(4):366–9.
 236. Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2012 Jul 9;172(13):997–1004.
 237. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Feb;378(5):417–27.
 238. 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*. 2019 Apr 2;321(13):1261–74.
 239. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305–16.
 240. Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Maggioni AP, Camm AJ, et al. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *EP Europace*. 2012 May 1;14(5):666–74.
 241. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs*. 2004;64(24):2741-62
 242. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(3):588–92.
 243. Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, et al. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1499–508.
 244. Martínez-Marcos FJ, García-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernández-Gómez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 1;86(9):950–3.

245. Capucci A, Boriani G, Botto GL, Lenzi T, Rubino I, Falcone C, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol.* 1994 Sep 1;74(5):503–5.
246. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med.* 2004 Dec 2;351(23):2384–91.
247. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class IC drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jan 15;41(2):255–62.
248. Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003 Apr 14;163(7):777–85.
249. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2008 Mar;117(12):1518–25.
250. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrbach K, Phatak H, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012 Apr;26(2):167–79.
251. Calvo D, Filgueiras-Rama D, Jalife J. Mechanisms and Drug Development in Atrial Fibrillation. *Pharmacol Rev.* 2018 Jul 1;70(3):505–25.
252. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(6):597–605.
253. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Dec 15;365(24):2268–76.
254. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008 Jun 19;358(25):2678–87.
255. Van Gelder IC, Crijns HJGM, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HPM, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 1989 Dec 1;64(19):1317–21.
256. Chimienti M, Cullen MT, Casadei G. Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: Report from the flecainide and propafenone Italian Study Investigators. *American Journal of Cardiology.* 1996 Jan 25;77(3):60A-65A.
257. Aliot E, Denjoy I. Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital out-patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter. *American Journal of Cardiology.* 1996 Jan 25;77(3).
258. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart.* 2017 Mar 1;103(5):368–76.
259. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA.* 2014 Feb 19;311(7):692–9.
260. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation.* 2008 Dec 9;118(24):2498–505.
261. Verma A, Jiang C yang, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015 May 7;372(19):1812–22.
262. Gaita F, Scaglione M, Battaglia A, Matta M, Gallo C, Galatà M, et al. Very long-term outcome following transcatheter ablation of atrial fibrillation. Are results maintained after 10 years of follow up? *Europace.* 2018 Mar 1;20(3):443–50.
263. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9):934–41.
264. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2018 Jan 1;20(1):e1–160.

265. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1363–73.
266. Groenveld HF, Crijns HJGM, Van Den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JGP, et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 18;58(17):1795–803.
267. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J*. 2009 Jun;85(1004):303–12.
268. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013 Jan 15;111(2):225–30.
269. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 19;64(7):660–8.
270. Hallberg P, Lindbäck J, Lindahl B, Stenstrand U, Melhus H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Oct;63(10):959–71.
271. Andrey JL, Romero S, García-Egido A, Escobar MA, Corzo R, Garcia-Dominguez G, et al. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract*. 2011 Dec ;65(12):1250–8.
272. Flory JH, Ky B, Haynes K, Brunelli SM, Munson J, Rowan C, et al. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open*. 2012;2(2).
273. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
274. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018 Aug 1;39(32):2987–96.
275. Alkhouli M, Noseworthy PA, Rihal CS, Holmes DR Jr. Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Stakeholder Perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 19;71(24):2790-2801.
276. McGrath ER, Kapral MK, Fang J, Eikelboom JW, O’Conghaile A, Canavan M, et al. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. *Neurology*. 2013 Aug 27;81(9):825–32.
277. Henninger N, Goddeau RP, Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial Fibrillation Is Associated With a Worse 90-Day Outcome Than Other Cardioembolic Stroke Subtypes. *Stroke*. 2016 Jun 1;47(6):1486–92.
278. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 5;146(12):857–67.
279. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 Jan;4(1):14–21.
280. Proietti M, Lip GYH. Major Outcomes in Atrial Fibrillation Patients with One Risk Factor: Impact of Time in Therapeutic Range Observations from the SPORTIF Trials. *Am J Med*. 2016 Oct 1;129(10):1110–6.
281. Staerk L, Lip GYH, Olesen JB, Fosbøl EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2015 Nov 16;351.
282. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem*. 2017 Jan 1;63(1):152–64.
283. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost*. 2018 Apr 1;118(4):768–77.
284. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Kent DM, Shah ND, Abraham NS, et al. Comparison of the CHA2DS2-VASc, CHADS2, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA Risk Scores in Predicting Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants-Associated Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017 Nov 1;120(9):1549–56.

285. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost.* 2018;118(12):2171–87.
286. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, 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 Nov 1;138(5):1093–100.
287. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014 Sep 1;40(3):277–84.
288. Chang G, Xie Q, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G, et al. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: A network meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 1;18(4):791–801.
289. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Vicente V, Valdés M, Marín F, et al. Long-term bleeding risk prediction in “real world” patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost.* 2017;117(10):1848–58.
290. 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 Mar 1;151(3):713–9.
291. 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 Dec 7;36(46):3258–64.
292. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH. Regular Bleeding Risk Assessment Associated with Reduction in Bleeding Outcomes: The mAFA-II Randomized Trial. *Am J Med.* 2020 Oct 1;133(10):1195–1202.e2.
293. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jan 4;79(1):1–14.
294. Gross CP, Vogel EW, Dhond AJ, Marple CB, Edwards RA, Hauch O, et al. Factors influencing physicians’ reported use of anticoagulation therapy in nonvalvular atrial fibrillation: A cross-sectional survey. *Clin Ther.* 2003 Jun 1;25(6):1750–64.
295. Beyth RJ, Antani MR, Covinsky KE, Miller DG, Chren MM, Quinn LM, et al. Why isn’t warfarin prescribed to patients with nonrheumatic atrial fibrillation? *J Gen Intern Med.* 1996;11(12):721–8.
296. 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 23;5(2):1–12.
297. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 2002 Nov 20;288(19):2441–8.
298. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: Key messages for clinical practice from the European Heart Rhythm Association position statement. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(5):235–42.
299. 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. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008 Nov;1(2):84–91.
300. 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 Sep 17;361(12):1139–51.
301. Pollack C V, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):431–41.
302. 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 8;365(10):883–91.
303. 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 15;365(11):981–92.

304. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330–93.
305. 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 28;369(22):2093–104.
306. 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.
307. 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 Apr 1;198:55–63.
308. 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 Apr 7;37(14):1145–53.
309. 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.
310. 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 Aug 21;72(8):838–53.
311. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart*. 2014 Mar 1;100(5):396–405.
312. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jun 13;69(23):2779–90.
313. Själander S, Själander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace*. 2014;16(5):631–8.
314. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Mar 3;364(9):806–17.
315. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903–12
316. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Bella P Della, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation*. 2002 Apr 23;105(16):1887–9.
317. Li X, Wen SN, Li SN, Bai R, Liu N, Feng L, et al. Over 1-year efficacy and safety of left atrial appendage occlusion versus novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Heart Rhythm*. 2016 Jun 1;13(6):1203–14.
318. Lee R, Vassallo P, Kruse J, Malaisrie SC, Rigolin V, Andrei AC, et al. A randomized, prospective pilot comparison of 3 atrial appendage elimination techniques: Internal ligation, stapled excision, and surgical excision. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Oct 1;152(4):1075–80.
319. Aryana A, Singh SK, Singh SM, Gearoid O’Neill P, Bowers MR, Allen SL, et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*. 2015 Jul 1;12(7):1431–7.
320. Aryana A, Singh SK, Singh SM, Gearoid O’Neill P, Bowers MR, Allen SL, et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*. 2015 Jul 1;12(7):1431–7.
321. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, Zheng J, Malaisrie SC, Holmes DR, et al. Association Between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery. *JAMA*. 2018 Jan 23;319(4):365–74.
322. Kiankhooy A, Liem B, Dunnington GH, Pierce C, Eisenberg SJ, Burk S, et al. Left Atrial Appendage Ligation Using the AtriClip Device: Single-Center Study of Device Safety and Efficacy. *Innovations (Phila)*. 2022 May 1;17(3):209–16.

323. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90(3):286–92.
324. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 May;4(3):313–20.
325. 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.
326. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan 1;3(1):1–150.
327. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2022 May 1;42(3):233–64.
328. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nature Reviews Nephrology* 2019 16:1. 2019 Sep 16;16(1):51–64.
329. Montañés-Bermudez R, Gràcia-García S. Utilización de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular para el ajuste de dosis de fármacos. *Nefrología*. 2012 Mar 1;32(2):253.
330. Bover J, Fernández-Llama P, Montañés R, Calero F. Albuminuria: más allá del riñón. *Med Clin (Barc)*. 2008 Jan 1;130(1):20–3.
331. Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T. Early Change in Proteinuria as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression: An Individual Patient Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014 Jul 1;64(1):74–85.
332. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007;72(3):247–59.
333. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073–81.
334. De Lusignan S, Tomson C, Harris K, Van Vlymen J, Gallagher H. UK Prevalence of Chronic Kidney Disease for the Adult Population Is 6.76% Based on Two Creatinine Readings. *Nephron Clin Pract*. 2012 May 1;120(2):107.
335. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jan 1;41(1):1–12.
336. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765
337. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2018 Nov 1;38(6):606–15.
338. Llisterri JL, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Rodríguez-Roca GC, Prieto-Díaz MÁ, Martín-Sánchez V, et al. Prevalencia de la enfermedad renal crónica y factores asociados en la población asistida en atención primaria de España: resultados del estudio IBERICAN. *Med Clin (Barc)*. 2021 Feb 26;156(4):157–65.
339. González AO, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología (English Edition)*. 2010 Jan 1;30(1):78–86.
340. Epstein FH, Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*. 1982 Sep 9;307(11):652–9.
341. Levey AS, Catran D, Friedman A, Miller WG, Sedor J, Tuttle K, et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis*. 2009 Aug;54(2):205–26.

342. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 23;3.
343. Bertani T, Cuttillo F, Zoja C, Brogгинi M, Remuzzi G. Tubulo-interstitial lesions mediate renal damage in adriamycin glomerulopathy. *Kidney Int*. 1986;30(4):488–96.
344. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238–52.
345. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019 Jul 1;74(1):120–31.
346. Jabbari B, Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2018 Apr 1;22(2):150–60.
347. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008 Feb 2;73(4):391–8.
348. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A Malnutrition-Inflammation Score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001 Dec 1;38(6):1251–63.
349. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165–80.
350. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006 Jan;69(2):375–82.
351. Hsu CY, Vittinghoff E, Li F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2004 Jul 20;141(2).
352. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA*. 2004 Feb 18;291(7):844–50.
353. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2021 Apr 1;77(4 Suppl 1):A7–8.
354. Matsushita K, Ballew SH, Wang AYM, Kalyesubula R, Schaeffner E, Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Nov 1;18(11):696–707.
355. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260–72.
356. Vithian K, Hurel S. Microvascular complications: pathophysiology and management. *Clin Med (Lond)*. 2010;10(5):505–9.
357. Kashihara N, Haruna Y, K. Kondeti V, S. Kanwar Y. Oxidative stress in diabetic nephropathy. *Curr Med Chem*. 2010 Nov 13;17(34):4256–69.
358. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–63.
359. Lamprea-Montealegre JA, Staplin N, Herrington WG, Haynes R, Emberson J, Baigent C, et al. Apolipoprotein B, Triglyceride-Rich Lipoproteins, and Risk of Cardiovascular Events in Persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Jan 1;15(1):47–60.
360. Cobb AM, Yusoff S, Hayward R, Ahmad S, Sun M, Verhulst A, et al. Runx2 (Runt-Related Transcription Factor 2) Links the DNA Damage Response to Osteogenic Reprogramming and Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Apr 1;41(4):1339–57.
361. Shantouf RS, Budoff MJ, Ahmadi N, Ghaffari A, Flores F, Gopal A, et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2010 May;31(5):419–25.
362. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021 Mar 16;143(11):1157–72.
363. Eiros R, Romero-González G, Gavira JJ, Beloqui O, Colina I, Landecho MF, et al. Does Chronic Kidney Disease Facilitate Malignant Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction of Hypertensive Origin? *J Clin Med*. 2020 Feb 1;9(2).
364. Wang X, Shapiro JJ. Evolving concepts in the pathogenesis of uraemic cardiomyopathy. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Mar 1;15(3):159–75.
365. Cai QZ, Lu XZ, Lu Y, Wang AYM. Longitudinal changes of cardiac structure and function in CKD (CASCADE study). *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jul 1;25(7):1599–608.

366. Oe Y, Takahashi N. Tissue Factor, Thrombosis, and Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2022 Oct 28;10(11):2737
367. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015 Jul 1;30(7):1162–9.
368. Lau WL. Controversies: Stroke Prevention in Chronic Kidney Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Sep 1;30(9).
369. Kopel T, Kaufman JS, Hamburg N, Sampalis JS, Vita JA, Dember LM. Endothelium-dependent and -independent vascular function in advanced chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Oct 1;12(10):1588–94.
370. Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovasc Res*. 2021 Mar 21;117(4):1046–1059.
371. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GYH, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004 Feb 1;43(2):244–53.
372. Baaten CCFMJ, Schröer JR, Floege J, Marx N, Jankowski J, Berger M, et al. Platelet Abnormalities in CKD and Their Implications for Antiplatelet Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Jan 1;17(1):155–70.
373. Mercier E, Branger B, Vecina F, Al-Sabadani B, Berlan J, Dauzat M, et al. Tissue factor coagulation pathway and blood cells activation state in renal insufficiency. *Hematol J*. 2001;2(1):18–25.
374. Lee M, Saver JL, Chang KH, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2010 Oct;30(5):464–9.
375. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y, Merzeliak O, Toashi M, Orion D, et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke*. 2009 Apr 1;40(4):1296–303.
376. Lee JG, Lee KB, Jang IM, Roh H, Ahn MY, Woo HY, et al. Low glomerular filtration rate increases hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2013 Feb;35(1):53–9.
377. Molnar AO, Bota SE, Garg AX, Harel Z, Lam N, McArthur E, et al. The risk of major hemorrhage with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(9):2825–32.
378. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jan 1;29(1):29–40.
379. Sood P, Kumar G, Nanchal R, Sakhuja A, Ahmad S, Ali M, et al. Chronic kidney disease and end-stage renal disease predict higher risk of mortality in patients with primary upper gastrointestinal bleeding. *Am J Nephrol*. 2012 Mar;35(3):216–24.
380. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2007 Dec;38(12):3127–32.
381. Evans EP, Branch RA, Bloom AL. A clinical and experimental study of platelet function in chronic renal failure. *J Clin Pathol*. 1972;25(9):745–53.
382. Thekkedath UR, Chiranthavath T, Leypoldt JK, Cheung AK, Mohammad SF. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa. *Am J Hematol*. 2006 Dec;81(12):915–26.
383. Di Minno G, Martinez J, McKean ML, De La Rosa J, Burke JF, Murphy S. Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis. *Am J Med*. 1985;79(5):552–9.
384. Ronco C, Cruz D. Hemodiafiltration history, technology, and clinical results. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007 Jul;14(3):231–43.
385. Andrés A. Indicaciones y contraindicaciones de la donación renal de vivo. *Nefrología*. 2010 Dec 1;30(SUPPL. 2):30–8.
386. Nordio M, Limido A, Maggiore U, Nichelatti M, Postorino M, Quintaliani G. Survival in patients treated by long-term dialysis compared with the general population. *Am J Kidney Dis*. 2012 Jun;59(6):819–28.
387. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011 Oct;11(10):2093–109.
388. Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the

- European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 Jun 21
389. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov 1;102(5S):S1–127.
390. El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: The global challenge. *Lancet*. 2005 Jan 22;365(9456):331–40.
391. Smith DH, Gullion CM, Nichols G, Keith DS, Brown JB. Cost of medical care for chronic kidney disease and comorbidity among enrollees in a large HMO population. *J Am Soc Nephrol*. 2004 May;15(5):1300–6.
392. Conde Olasagasti JL, Garcia Diaz JE, Carrasco Benitez P, Mareque Ruiz MÁ, Parras Partido MP, Moreno Alia I, et al. Análisis de costes del programa integrado de tratamiento renal sustitutivo en la provincia de Toledo (2012-2013). *Nefrología*. 2017 May;37(3):285–92.
393. Vernooij RWM, Law W, Peters SAE, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, et al. The probability of receiving a kidney transplantation in end-stage kidney disease patients who are treated with haemodiafiltration or haemodialysis: a pooled individual participant data from four randomised controlled trials. *BMC Nephrol*. 2021 Dec 1;22(1):1–9.
394. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):173–81.
395. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, Ellerbeck EF, Mukhopadhyay P, Spertus JA, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int*. 2012 Mar 1;81(5):469–76.
396. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010 Jun 2;77(12):1098–106.
397. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA, Kasner SE, Passman RS, Pecoits-Filho R, Reinecke H, Shroff GR, Zareba W, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayr WC, Wanner C; Conference Participants. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J*. 2018 Jun 21;39(24):2314–2325.
398. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, Goldsmith D. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Oct 29;74(17):2204–2215.
399. Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, Agarwal R, Rossing P, Ruilope LM, et al. Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jul 13;78(2):142–52.
400. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2004 Jul;25(13):1100–7.
401. Heijman J, Voigt N, Ghezelbash S, Schirmer I, Dobrev D. Calcium Handling Abnormalities as a Target for Atrial Fibrillation Therapeutics: How Close to Clinical Implementation? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015 Dec 1;66(6):515–22.
402. Chen WT, Chen YC, Hsieh MH, Huang SY, Kao YH, Chen YA, et al. The uremic toxin indoxyl sulfate increases pulmonary vein and atrial arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Feb 1;26(2):203–10.
403. Umana E, Ahmed W, Alpert MA. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*. 2003 Apr 1;325(4):237–42.
404. Chen SC, Su HM, Hung CC, Chang JM, Liu WC, Tsai JC, et al. Echocardiographic parameters are independently associated with rate of renal function decline and progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Dec 1;6(12):2750–8.
405. Providência R, Fernandes A, Paiva L, Faustino A, Barra S, Botelho A, et al. Decreased Glomerular Filtration Rate and Markers of Left Atrial Stasis in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Cardiology*. 2013 Jan 1;124(1):3–10.
406. Budnik M, Gawałko M, Gorczyca I, Uziębło-życzkowska B, Krzesiński P, Kochanowski J, et al. Risk of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiol J*. 2022 Apr 7;29(2):205–15.
407. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 27;68(13):1452–64.

408. Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Garcia F, Castellano P, Garcia-Cortes MJ, Liebana A, et al. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2009 Aug;76(3):324–30.
409. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010 Jun 2;77(12):1098–106.
410. Olesen JB, Lip GYH, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012 Aug 16;367(7):625–35.
411. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009 Mar 17;119(10):1363–9.
412. Banerjee A, Fauchier L, Vourc’h P, Andres CR, Taillandier S, Halimi JM, et al. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest.* 2014;145(6):1370–82.
413. Guo Y, Wang H, Zhao X, Zhang Y, Zhang D, Ma J, et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 12;168(5):4678–84.
414. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernández S, Gallego P, Valdés M, et al. Renal Impairment in a “Real-Life” Cohort of Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation (Implications for Thromboembolism and Bleeding). *Am J Cardiol.* 2013 Apr 15;111(8):1159–64.
415. Stefil M, Nabrdalik K, Lip GYH. Renal Disease and Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Clin.* 2021 Mar;13(1):95-112
416. Carrero JJ, Trevisan M, Sood MM, Bárányi P, Xu H, Evans M, et al. Incident atrial fibrillation and the risk of stroke in adults with chronic kidney disease: The Stockholm CREAtinine measurements (SCREAM) project. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2018 Sep 7;13(9):1314–20.
417. Arnsón Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, Reges O, Balicer R, Leibowitz M, et al. Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Cardiology (Switzerland).* 2020 Mar 1;145(3):178–86.
418. Premužić V, Stevanović R, Radić P, Salvetti M, Lovrić-Benčić M, Jelaković A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation: European Society of Hypertension project - ESH A Fib. *Medicine.* 2021 Jan 15;100(2):e23975.
419. Ovbiagele B, Wing JJ, Menon RS, Burgess RE, Gibbons MC, Sobotka I, et al. Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2013 Sep;44(9):2409–13.
420. Huang KW, Leu HB, Luo JC, Chan WL, Hou MC, Lin HC, et al. Different peptic ulcer bleeding risk in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients receiving different dialysis. *Dig Dis Sci.* 2014;59(4):807–13.
421. Baigent C, Herrington WG, Coresh J, Landray MJ, Levin A, Perkovic V, Pfeffer MA, Rossing P, Walsh M, Wanner C, Wheeler DC, Winkelmayer WC, McMurray JJV; KDIGO Controversies Conference on Challenges in the Conduct of Clinical Trials in Nephrology Conference Participants. Challenges in conducting clinical trials in nephrology: conclusions from a Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017 Aug;92(2):297-305.
422. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, Perkovic V, Maddux FW, Piccini JP. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jun 21;67(24):2888-99
423. Kumar S, De Lusignan S, McGovern A, Correa A, Hriskova M, Gatenby P, et al. Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: a population based study from UK primary care. *BMJ.* 2018 Feb 14;360:342.
424. Chan KE, Michael Lazarus J, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2009 Oct;20(10):2223–33.
425. Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA, et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart.* 2017 Jun 1;103(11):818–26.

426. Jun M, James MT, Ma Z, Zhang J, Tonelli M, McAlister FA, et al. Warfarin Initiation, Atrial Fibrillation, and Kidney Function: Comparative Effectiveness and Safety of Warfarin in Older Adults With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Am J Kidney Dis*. 2017 Jun 1;69(6):734–43.
427. Shah M, Tsadok MA, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014;129(11):1196–203.
428. Providência R, Marijon E, Boveda S, Barra S, Narayanan K, Le Heuzey JY, et al. Meta-Analysis of the Influence of Chronic Kidney Disease on the Risk of Thromboembolism Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014 Aug 15;114(4):646–53.
429. Garlo KG, Steele DJR, Nigwekar SU, Chan KE. Demystifying the benefits and harms of anticoagulation for atrial fibrillation in chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019 Jan 7;14(1):125–36.
430. Shen JI, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayer WC. Outcomes After Warfarin Initiation in a Cohort of Hemodialysis Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 Oct 1;66(4):677–88.
431. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, Harel S, Dorian P, Yan AT, et al. Warfarin and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017 Jun 1;33(6):737–46.
432. Brodsky S V., Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al. Acute Kidney Injury During Warfarin Therapy Associated With Obstructive Tubular Red Blood Cell Casts: A Report of 9 Cases. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009 Dec 1;54(6):1121–6.
433. Pérez Cabeza AI, Górriz JL, Bravo Marqués R, Chinchurreta Capote PA, López Tejero S, González Correa JA, et al. Predictor factors of inappropriate rivaroxaban dosage using the Ckd-Epi equation. *Nefrologia*. 2021;41(2).
434. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131(11):972–9.
435. 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. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019 Feb 1;34(2):265–77.
436. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *American Journal of Medicine*. 2019 Sep 1;132(9):1078–83.
437. Chen C, Cao Y, Zheng Y, Dong Y, Ma J, Zhu W, Liu C. Effect of Rivaroxaban or Apixaban in Atrial Fibrillation Patients with Stage 4-5 Chronic Kidney Disease or on Dialysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Apr;35(2):273–281.
438. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017 Apr 1;37(4):412–9.
439. Miao B, Sood N, Bunz TJ, Coleman CI. Rivaroxaban versus apixaban in non-valvular atrial fibrillation patients with end-stage renal disease or receiving dialysis. *Eur J Haematol*. 2020 Apr 1;104(4):328–35.
440. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020;1384–92.
441. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff HH, Gerß J, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation*. 2023 Jan 24;147(4):296–309.
442. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignacco P, Mussina K, et al. Apixaban for Patients with Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2022 Dec 6;146(23):1735–45.
443. Fazio G, Dentamaro I, Gambacurta R, Alcamo P, Colonna P. Safety of Edoxaban 30 mg in Elderly Patients with Severe Renal Impairment. *Clin Drug Investig*. 2018 Nov 1;38(11):1023–30.
444. Shin JI, Secora A, Caleb Alexander G, Inker LA, Coresh J, Chang AR, et al. Risks and Benefits of Direct Oral Anticoagulants across the Spectrum of GFR among Incident and Prevalent Patients with Atrial Fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Aug 7;13(8):1144–52.

445. Welander F, Renlund H, Dimény E, Holmberg H, Sjölander A. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and CKD G3-G5D. *Clin Kidney J.* 2023 Jan 5;16(5):835-844.
446. Holmes DR, Korsholm K, Rodés-Cabau J, Saw J, Berti S, Alkhouli MA. Left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention.* 2023 Feb 1;18(13):E1038-65.
447. Freixa X, Martín-Yuste V. Cierre percutáneo de la orejuela izquierda. *Rev Esp Cardiol.* 2013 Dec 1;66(12):919-22.
448. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet.* 2009 Aug 21;374(9689):534-42.
449. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. 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.
450. 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.
451. Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, Dukkipati SR, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure Versus Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 8;76(23):2795-7.
452. Boersma L V, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm.* 2017 Sep 1;14(9):1302-8.
453. Freeman J V, Varosy P, Price MJ, Slotwiner D, Kusumoto FM, Rammohan C, et al. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 7;75(13):1503-18.
454. Kar S, Doshi SK, Sadhu A, Horton R, Osorio J, Ellis C, et al. Primary Outcome Evaluation of a Next-Generation Left Atrial Appendage Closure Device. *Circulation.* 2021 May 4;143(18):1754-62.
455. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention.* 2016 Feb 1;11(10):1170-9.
456. Hildick-Smith D, Landmesser U, John Camm A, Diener HC, Paul V, Schmidt B, et al. Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer™ Amulet™ device: full results of the prospective global observational study. *Eur Heart J.* 2020 Aug 1;41(30):2894-901.
457. Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, Swarup V, Sondergaard L, Carroll J, et al. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation.* 2021 Nov 9;144(19):1543-52.
458. Zhou X, Zhang W, Lv W, Zhou Q, Li Y, Zhang L, et al. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation for stroke prevention: A systemic review. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:55-9.
459. Park JW, Sievert H, Kleinecke C, Vaskelyte L, Schnupp S, Sievert K, et al. Left atrial appendage occlusion with lambre in atrial fibrillation: Initial European experience. *Int J Cardiol.* 2018 Aug 15;265:97-102.
460. Ali M, Rigopoulos AG, Mammadov M, Torky A, Auer A, Matiakis M, et al. Systematic review on left atrial appendage closure with the LAMBRE device in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 Feb 12;20(1).
461. Chen S, Chun KRJ, Bordignon S, Weise FK, Nagase T, Perrotta L, et al. Left atrial appendage occlusion using LAMBRE Amulet and Watchman in atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2019 Apr 1;73(4):299-306.
462. Wilkins B, Srimahachota S, de Backer O, Boonyartavej S, Lertsuwunseri V, Tumkosit M, et al. First-in-human results of the Omega left atrial appendage occluder for patients with non-valvular atrial fibrillation. *EuroIntervention.* 2021 Aug 1;17(5):376-9.
463. Amat-Santos IJ, Delgado-Arana JR, Cruz-González I, Gutiérrez H, García-Bolao I, Millán X, Tirado-Conte G, Ruiz-Nodar JM, Mohandes M, Palazuelos J, Torres Saura F, Del Valle R, Valero Picher E, Núñez García JC, Gómez I, Albarrán Rincón R, Arzamendi D, Nombela-Franco L, Korniioko L, Barrero A, Santos-Martínez S, Serrador A, San Román JA. Cardiac amyloidosis and left atrial appendage closure. The CAMYLAAC study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2023 Jul;76(7):503-510

464. Caneiro-Queija B, Estévez-Loureiro R, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, González-Ferreiro R, Cruz-González I, et al. Cierre de orejuela izquierda frente a ACOD en pacientes mayores: análisis con emparejamiento por puntuación de propensión. *REC Interv Cardiol.* 2022;4:304-310.
465. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - An update. *Europace.* 2020 Feb 1;22(2):184.
466. Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, Doshi SK, Swarup V, Gibson DN, et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes. *Circulation* 2018;138(9):874–85.
467. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *EuroIntervention.* 2020 Jan 1;15(13):1133–80.
468. Asmarats L, Rodés-Cabau J. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Current Devices and Clinical Outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017 Nov 1 [cited 2023 Aug 24];10(11).
469. Søndergaard L, Wong YH, Reddy VY, Boersma LVA, Bergmann MW, Doshi S, et al. Propensity-Matched Comparison of Oral Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy After Left Atrial Appendage Closure With WATCHMAN. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Jun 10;12(11):1055–63.
470. Cruz-Gonzalez1 I, Trejo-Velasco1 B. Percutaneous left atrial appendage occlusion in the current practice. *Kardiol Pol.* 2021 Mar 25;79(3):255–68.
471. Patti G, Sticchi A, Verolino G, Pasceri V, Vizzi V, Brscic E, et al. Safety and Efficacy of Single Versus Dual Antiplatelet Therapy After Left Atrial Appendage Occlusion. *American Journal of Cardiology.* 2020 Nov 1;134:83–90.
472. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, Lepillier A, Pierre B, Abbey S, et al. Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 10;71(14):1528–36.
473. Mesnier J, Cruz-González I, Arzamendi D, Freixa X, Nombela-Franco L, Peral V, et al. Early Discontinuation of Antithrombotic Treatment Following Left Atrial Appendage Closure. *Am J Cardiol.* 2022 May 15;171:91–8.
474. Korsholm K, Jensen JM, Nørgaard BL, Nielsen-Kudsk JE. Temporal changes and clinical significance of peridevice leak following left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022 Jun 1;99(7):2071–9.
475. Alkhouli M, Du C, Killu A, Simard T, Noseworthy PA, Friedman PA, et al. Clinical Impact of Residual Leaks Following Left Atrial Appendage Occlusion: Insights From the NCDR LAAO Registry. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022 Jun 1;8(6):766–78.
476. Landmesser U, Tondo C, Camm J, Diener HC, Paul V, Schmidt B, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. *EuroIntervention.* 2018 Aug 1;14(5):e590–7.
477. Alkhouli M, Busu T, Shah K, Osman M, Alqahtani F, Raybuck B. Incidence and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018 Dec 1;4(12):1629–37.
478. Sedaghat A, Vij V, Al-Kassou B, Gloekler S, Galea R, Fürholz M, et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Data on Thrombus Characteristics, Treatment Strategies, and Clinical Outcomes From the EUROCC-DRT-Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021 May 1;14(5):E010195.
479. Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, Piayda K, Pracoń R, Jackson GG, et al. Predictors of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jul 27;78(4):297–313.
480. Kefer J, Tzikas A, Freixa X, Shakir S, Gafoor S, Nielsen-Kudsk JE, et al. Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2016 Mar 15;207:335–40.
481. Xue X, Jiang L, Duenninger E, Muenzel M, Guan S, Fazakas A, et al. Impact of chronic kidney disease on Watchman implantation: experience with 300 consecutive left atrial appendage closures at a single center. *Heart Vessels.* 2018 Sep 1;33(9):1068–75.
482. Luani B, Genz C, Herold J, Mitrasch A, Mitusch J, Wiemer M, et al. Cerebrovascular events, bleeding complications and device related thrombi in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease and left atrial appendage closure with the WATCHMAN™ device. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 May 15;19(1).

483. Benini Tapias J, Flores-Umanzor E, Cepas-Guillén PL, Regueiro A, Sanchís L, Broseta JJ, et al. Impacto pronóstico de la enfermedad renal crónica sobre el cierre percutáneo de la orejuela izquierda en la fibrilación auricular: una experiencia unicéntrica. *Nefrología*. 2022 May;42(3):290–300.
484. Xipell M, Flores-Umanzor E, Ojeda R, Arias M, Cepas-Guillén PL, Regueiro A, et al. Percutaneous left atrial appendage closure, a safe alternative to anticoagulation for patients with nonvalvular atrial fibrillation and end-stage renal disease on hemodialysis: A single center experience. *Artif Organs*. 2020 May 1;44(5):513–21.
485. Fastner C, Brachmann J, Lewalter T, Zeymer U, Sievert H, Borggrefe M, et al. Left atrial appendage closure in patients with chronic kidney disease: results from the German multicentre LAARGE registry. *Clinical Research in Cardiology*. 2021 Jan 1;110(1):12–20.
486. Ahuja KR, Ariss RW, Nazir S, Vyas R, Saad AM, Macciocca M, et al. The Association of Chronic Kidney Disease With Outcomes Following Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Aug 23;14(16):1830–9.
487. Faroux L, Cruz-González I, Arzamendi D, Freixa X, Nombela-Franco L, Peral V, et al. Effect of Glomerular Filtration Rates on Outcomes Following Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *American Journal of Cardiology*. 2021 Apr 15;145:77–84.
488. Genovesi S, Porcu L, Slaviero G, Casu G, Bertoli S, Sagone A, et al. Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis. *J Nephrol*. 2021 Feb 1;34(1):63–73.
489. Zhang HF, Zhang QX, Zhang YY, Yang D, Xu Z, Jiao Q Bin, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 21, *Reviews in Cardiovascular Medicine*. IMR Press Limited; 2020. p. 443–51.
490. 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 Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9;74(1):104–32.
491. 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 Apr 1;3(4):e202175.
492. Weir MR, Ashton V, Moore KT, Shrivastava S, Peterson ED, Ammann EM. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2020 May 1;223:3–11.
493. Levey AS, Grams ME, Inker LA. Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 2;386(22):2120–8.
494. Morrone D, Kroep S, Ricci F, Renda G, Patti G, Kirchhof P, et al. Mortality Prediction of the CHA2DS2-VASc Score, the HAS-BLED Score, and Their Combination in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *J Clin Med*. 2020 Dec 1;9(12):1–17.
495. Albabtain MA, Arafat AA, Alghasoon H, Abdelsalam W, Almoghairi A, Alotaiby M. HAS-BLED Score for Prediction of Bleeding and Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2023;38(1):37.
496. Munir MB, Khan MZ, Darden D, Nishimura M, Vanam S, Pasupula DK, et al. Association of chronic kidney disease and end-stage renal disease with procedural complications and in-hospital outcomes from left atrial appendage occlusion device implantation in patients with atrial fibrillation: Insights from the national inpatient sample of 36,065 procedures. *Heart Rhythm O2* 2021 Oct 1;2(5):472–9.