



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

José Antonio
Parada Barcia

Tesis doctoral

Impacto de la insuficiencia renal
y de la hepatopatía crónica en el
manejo contemporáneo de la
fibrilación auricular

Santiago de Compostela, 2025



ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

TESIS DOCTORAL

IMPACTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL Y DE LA HEPATOPATÍA CRÓNICA EN EL MANEJO CONTEMPORÁNEO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Autor

José Antonio Parada Barcia

Directores:

Sergio Raposeiras Roubín

Emad Abuassi Alnakeeb

Tutor:

Arturo Gonzalez Quintela

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA



SANTIAGO DE COMPOSTELA
2025



DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Don José Antonio Parada Barcia declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con la Tesis Doctoral titulada:

Impacto de la insuficiencia renal y de la hepatopatía crónica en el manejo contemporáneo de la fibrilación auricular

En Santiago de Compostela, a 27 de abril 2025

Fdo. José Antonio Parada Barcia

“ Le vent se lève. Il faut tenter de vivre ”

Paul Valéry

“ Ós meus mortos, tan queridos e insistentes na memoria ”

Lois Pereiro

RELACIÓN DE PUBLICACIONES INCLUIDAS EN LA TESIS, CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO A LAS MISMAS Y AUTORIZACIÓN EDITORIAL

Este trabajo se corresponde con la modalidad de tesis con reproducción parcial de artículos. A continuación, se presentan los 3 artículos incluidos, referenciados, con afiliaciones de los autores, contribución del doctorando y métricas de las revistas científicas.

1. **Título del artículo:** “*Comparison of Stroke and Bleeding Risk Profile in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease*”

Parada Barcia JA, Raposeiras Roubin S, Abu-Assi E, et al. Comparison of Stroke and Bleeding Risk Profile in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. Am J Cardiol. 2023;196:31-37. doi:10.1016/j.amjcard.2023.03.018.

Afiliaciones: todos los autores pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.

Contribución del doctorando: idea original, conceptualización, análisis estadístico, redacción del manuscrito y revisión crítica del mismo.

Métricas:

Revista: American Journal of Cardiology (Estados Unidos de América).

Índices de calidad:

- Factor de impacto 2,3.
- SCImago Journal Rank (SJR): 0,93.
- Cuartil Q2 en Cardiología y medicina cardiovascular (104/222).
- H-Index 243

2. Título del artículo: “*Liver fibrosis and outcomes of atrial fibrillation: the FIB-4 index*”

Raposeiras-Roubín S, Parada Barcia JA, Lizancos Castro A, et al. Liver fibrosis and outcomes of atrial fibrillation: the FIB-4 index. Clin Res Cardiol. 2024;113(2):313-323. doi:10.1007/s00392-023-02330-0

Afiliaciones: todos los autores pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.

Contribución del doctorando: idea original, conceptualización, análisis estadístico, redacción del manuscrito y revisión crítica del mismo.

Métricas:

Revista: Clinical Research in Cardiology (Alemania).

Índices de calidad:

- Factor de impacto 3,8.
- SCImago Journal Rank (SJR) 1,51.
- Cuartil Q1 en Cardiología y medicina cardiovascular (51/222).
- H-Index 87.

3. Título del artículo: “*Comparison between beta-blockers and calcium channel blockers in patients with atrial fibrillation according to renal function*”

Parada Barcia JA, Raposeiras Roubin S, Fernández DG, et al. Comparison between beta-blockers and calcium channel blockers in patients with atrial fibrillation according to renal function. Clin Cardiol. 2024;47(5):e24257. doi:10.1002/clc.24257

Afiliaciones: todos los autores pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.

Contribución del doctorando: idea original, conceptualización, análisis estadístico, redacción del manuscrito y revisión crítica del mismo.

Métricas:

Revista: Clinical Cardiology (Estados Unidos de América).

Índices de calidad:

- Factor de impacto 2,4.
- SCImago Journal Rank (SJR) 0,83.
- Cuartil Q2 en Cardiología y medicina cardiovascular (98/222).
- H-Index 89

AGRADECIMIENTOS

Mi abuelo Arturo siempre tuvo la ilusión de que estudiase Medicina en Santiago de Compostela. Él había cursado Física, Química y Matemáticas en la misma ciudad, y guardaba gratos recuerdos de la vida estudiantil. Cada vez que mencionaba la casa de la Troya o la fuente de Platerías, en su rostro se dibujaba una sonrisa recordando las anécdotas vividas. Posteriormente, ejerció como profesor de Química y Matemáticas en A Coruña. Sus últimos alumnos fuimos sus nietos. Las lecciones se acompañaban de recuerdos que dejaron una gran huella en mí. Sus principales enseñanzas fueron el valor del esfuerzo y la perseverancia. Mi abuela Alicia también ha sido una inspiración constante: me animó a estudiar medicina, a especializarme en cardiología y a luchar por la oportunidad de presentar esta tesis doctoral. El gran cariño que siento por la ciudad que hoy nos reúne se debe en gran medida a los recuerdos que guardo con mi abuelo Juan aquí. Él no pudo tener la oportunidad de continuar sus estudios por la falta de oportunidades, motivo por el cual emigró a Río de Janeiro. Siempre me insistió en perseguir el camino de la excelencia a través del estudio. Hoy, tras haber seguido los consejos de mis abuelos, presento esta tesis doctoral.

Mis padres, José Antonio y Ana María, son también piezas fundamentales para entender cómo he logrado llegar hasta aquí. Del mismo modo mi hermano, y a la vez, mejor amigo, Adrián, y mi tío Arturo, ambos médicos de profesión. Por ello, para mi familia va dirigido mi primer agradecimiento.

Mi segundo agradecimiento va dirigido a todas aquellas personas que, a lo largo de mi formación escolar, universitaria y MIR, me ayudaron a creer en mí, me dedicaron su tiempo y contribuyeron a que hoy esté aquí presentando esta tesis doctoral. Me gustaría destacar a Francisco Gómez Sueiras (profesor de gallego del Colegio Obradoiro), al doctor Arturo González Quintela (tutor de la presente tesis doctoral), al doctor Sergio Raposeiras (director de la presente tesis), al doctor Manuel Barreiro Pérez y al doctor Andrés Íñiguez Romo.

A todos, gracias.

RESUMEN

Introducción. La prevalencia de fibrilación auricular (FA) está aumentando debido al envejecimiento poblacional. Identificar a los pacientes con FA que asocian peores resultados en el seguimiento resulta esencial, con el fin de optimizar el manejo terapéutico y los recursos disponibles. La enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad hepática son dos entidades interrelacionadas de prevalencia creciente que se asocian con el desarrollo de FA. Su presencia define un escenario complejo, en el que existe limitada evidencia en su correcto manejo terapéutico.

Objetivos. Analizar el manejo de la FA desde tres perspectivas: (1) análisis descriptivo de la magnitud de la ERC y hepatopatía en pacientes con FA en nuestro medio, conociendo el manejo terapéutico contemporáneo estos subgrupos; (2) evaluación del riesgo embólico y hemorrágico en ERC y hepatopatía. Análisis del impacto de la fibrosis hepática en los pacientes con FA; (3) Evaluación de la eficacia y seguridad de la terapia de control de frecuencia en ERC.

Material y métodos. Analizamos los datos procedentes del registro retrospectivo de pacientes de FA del área sanitaria de Vigo, con más de 18000 pacientes. Para cada artículo, se emplearon diferentes criterios de inclusión y exclusión, definiendo muestras diferentes, utilizando métodos estadísticos convencionales.

Resultados. El 36% de los pacientes presentaban ERC al momento del diagnóstico de FA. Asimismo, un 17% mostraba un FIB-4 de alto riesgo y un 1% cirrosis hepática. A pesar de que la gran mayoría de los pacientes con ERC y cirrosis hepática tenían indicación de anticoagulación oral, solo el 79% y el 50%, respectivamente, recibían tratamiento. A medida que disminuía la tasa de filtrado glomerular (TFG), se observó un aumento del riesgo de sangrado mayor y de ictus isquémico. La anticoagulación en pacientes con menor TFG se asoció a un mayor riesgo de sangrado mayor, sin evidenciar una reducción del riesgo embólico. Tanto los pacientes con FIB-4 de alto riesgo como aquellos con cirrosis hepática presentaron un incremento de riesgo de sangrado mayor, sin que se constatará un aumento en el riesgo isquémico. Además, los pacientes con FIB-4 de alto riesgo también mostraron un mayor riesgo de mortalidad y un incremento en la incidencia de insuficiencia cardíaca en el seguimiento. En cuanto al manejo sintomático, en pacientes con $TFG \geq 30$ mL/min/1,73 m², no se encontraron diferencias en hospitalizaciones por mal control de la frecuencia entre beta-bloqueantes (BB) frente a

calcio antagonistas no dihidropiridínicos (ND-CCB). Sin embargo, por debajo de este umbral de TFG, se evidenció una mayor incidencia de hospitalizaciones en el grupo tratado con ND-CCB.

Conclusiones. Tanto los pacientes con ERC, como los pacientes con cirrosis hepática de nuestro medio se encuentran infratratados con terapia anticoagulante, en comparación con las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Esta brecha observada en la práctica clínica, que refleja la incertidumbre del clínico en estos escenarios, se ve reforzada en base a nuestros hallazgos: en pacientes $\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, el tratamiento anticoagulante no se asoció a una reducción del riesgo isquémico, y sí a un incremento de sangrado mayor. Tanto el FIB-4 elevado como la cirrosis hepática incrementan el riesgo de sangrado mayor. En FIB-4 elevado, este riesgo está presente bajo antivitaminas-K, pero no bajo anticoagulante oral de acción directa, lo que plantea aun más si cabe su prescripción en este supuesto. El grupo con FIB-4 elevado también identifica un subgrupo de pacientes con FA con mayor mortalidad e incidencia de insuficiencia cardiaca.

Tanto los BB, como los ND-CCB son buenas opciones terapéuticas en $\text{TFG} \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, existiendo una mayor preocupación respecto a los ND-CCB por debajo de ese umbral.

RESUMO

Introdución. A prevalencia de fibrilación auricular (FA) está a aumentar debido ao envellecemento poboacional. Neste contexto, identificar os pacientes con FA que asocian peores resultados no seguimento resulta esencial. A enfermidade renal crónica (ERC) e a enfermidade hepática son dúas entidades interrelacionadas de prevalencia crecente que se asocian co desenvolvemento de FA. A súa presenza define un escenario complexo, no que existe limitada evidencia no seu correcto manexo terapéutico.

Obxectivos. Analizar o manexo da FA desde tres perspectivas: (1) análise descritiva da magnitude da ERC e hepatopatía en doentes con FA no noso medio, coñecendo o manexo contemporáneo nestes subgrupos na nosa área sanitaria; (2) avaliación do risco embólico e hemorráxico en ERC e hepatopatía. Análise do impacto da fibrosis hepática en pacientes con FA; (3) Avaliación da eficacia e seguridade da terapia de control de frecuencia en ERC.

Material e métodos. Analizamos os datos procedentes do rexistro retrospectivo de pacientes de FA da área sanitaria de Vigo, con máis de 18000 pacientes. Para cada artigo, empregáronse diferentes criterios de inclusión e exclusión, definindo mostras diferentes, utilizando métodos estadísticos convencionais.

Resultados. O 36% dos pacientes presentaban ERC ao momento do diagnóstico de FA. Así mesmo, un 17% mostraba un FIB-4 de alto risco e un 1% cirrose hepática. A pesar de que a gran maioría dos pacientes con ERC e cirrose hepática tiñan indicación de anticoagulación oral, só o 79% e o 50%, respectivamente, recibían tratamento. A medida que diminuíu a taxa de filtrado glomerular (TFG), observouse un aumento do risco de sangrado maior e de ictus isquémico. A anticoagulación en doentes con menor TFG asociouse a un maior risco de sangrado maior, sen evidenciar unha redución do risco embólico. Tanto os pacientes con FIB-4 de alto risco como aqueles con cirrose hepática presentaron un incremento de risco de sangrado maior, sen que se constatase un aumento no risco isquémico. Ademais, os pacientes con FIB-4 de alto risco tamén amosaron un maior risco de mortalidade e un incremento na incidencia de insuficiencia cardíaca. En canto ao manexo sintomático, en pacientes con $TFG \geq 30$ mL/min/1,73 m², non se atoparon diferenzas en hospitalizacións por mal control da frecuencia entre beta-bloqueantes (BB) fronte a calcio antagonistas non dihidropiridínicos (ND-CCB). Con todo, por baixo deste limiar de TFG, evidenciouse unha maior incidencia de hospitalizacións no grupo tratado con ND-CCB.

Conclusiones. Tanto os pacientes con ERC, como os doentes con cirrose hepática do noso medio atópanse infratratados con terapia anticoagulante, en comparación coas recomendacións das guías de práctica clínica. Esta fenda observada na práctica clínica, que reflicte a incerteza do clínico nestes escenarios, vese reforzada en base aos nosos achados: en pacientes $\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, o tratamento anticoagulante non se asociou a unha redución do risco isquémico, e si a un incremento de sangrado maior. Tanto o FIB-4 elevado como a cirrosis hepática incrementan o risco de sangrado maior. En FIB-4 elevado, este risco está presente baixo antivitaminas-K, pero non baixo anticoagulante oral de acción directa, o que expón aínda máis si cabe a súa prescrición neste suposto. O grupo con FIB-4 elevado tamén identifica un subgrupo de pacientes con FA con maior mortalidade e incidencia de insuficiencia cardíaca. Tanto os BB, como os ND-CCB son boas opcións terapéuticas en $\text{TFG} \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, existindo unha maior preocupación respecto dos ND-CCB por baixo dese limiar.

ABSTRACT

Introduction. The prevalence of atrial fibrillation (AF) is increasing due to the aging population. In this context, identifying AF patients who experience worse outcomes during follow-up is essential, with the aim of optimizing therapeutic management and available resources. Chronic kidney disease (CKD) and liver disease are two interrelated conditions with rising prevalence, both associated with the development of AF. Their presence defines a complex scenario, in which there is limited evidence to guide proper therapeutic management.

Objectives. To analyze the management of AF from three perspectives: (1) A descriptive analysis of the burden of CKD and liver disease among patients with AF in our setting; (2) Evaluation of embolic and hemorrhagic risk in CKD and liver disease, and analysis of the impact of liver fibrosis in AF patients; (3) Assessment of the efficacy and safety of rate control therapy in CKD.

Materials and Methods. We analyzed data from the retrospective registry of AF patients in the Vigo healthcare area, including more than 18,000 patients. For each article, different inclusion and exclusion criteria were applied, thus defining different study samples.

Results. At the time of AF diagnosis, 36% of patients presented with CKD. Additionally, 17% had a high-risk FIB-4 score, and 1% had cirrhosis. Despite the fact that the vast majority of patients with CKD and cirrhosis had indications for oral anticoagulation, only 79% and 50%, respectively, were receiving treatment. As the glomerular filtration rate (GFR) declined, an increased risk of major bleeding and ischemic stroke was observed. Anticoagulation in patients with lower GFR was associated with a higher risk of major bleeding without a corresponding reduction in embolic risk. Both patients with a high-risk FIB-4 score and those with cirrhosis showed an increased risk of major bleeding, without a significant increase in ischemic risk. Moreover, patients with a high-risk FIB-4 score also exhibited higher mortality rates and a greater incidence of heart failure onset. In patients with $\text{GFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, no differences were found in hospitalization rates due to poor rate control between beta-blockers (BB) and non-dihydropyridine calcium channel blocker (ND-CCB). However, below this GFR threshold, a higher incidence of hospitalizations was observed in the group treated with ND-CCB.

Conclusions. Both patients with CKD and those with liver cirrhosis in our setting are undertreated with anticoagulant therapy, compared to the recommendations in clinical practice guidelines. This gap observed in clinical practice reflects the persistent uncertainty among clinicians when managing these complex scenarios, and is further supported by our findings: in patients with a $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, anticoagulant treatment was not associated with a reduction in ischemic risk, but was linked to an increased risk of major bleeding. Both elevated FIB-4 scores and liver cirrhosis were associated with a higher risk of major bleeding. In patients with elevated FIB-4, this bleeding risk was present under vitamin K antagonists but not with direct oral anticoagulants, raising further considerations regarding the appropriateness in this setting. The group with elevated FIB-4 also identifies a subgroup of atrial fibrillation patients with higher mortality and increased incidence of heart failure. Both BB and ND-CCB are appropriate therapeutic options in patients with $\text{GFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, though greater caution is advised when using ND-CCBs below this threshold.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	11
RESUMEN	13
RESUMO	15
ABSTRACT	17
ÍNDICE DE FIGURAS	23
ÍNDICE DE TABLAS.....	25
ABREVIATURAS	27
1. INTRODUCCIÓN	31
1.1. Definición, epidemiología y clasificación de la fibrilación auricular.....	31
1.1.1. Definición	31
1.1.2. Cribado diagnóstico de FA en pacientes con ERC o hepatopatía crónica.....	31
1.1.3. Apunte histórico.....	32
1.1.4. Epidemiología	32
1.1.5. Clasificación de la FA.....	33
1.2. Comorbilidad: caracterización y optimización.	35
1.2.1. Comorbilidades generales	35
1.2.2. Comorbilidades específicas: ERC y hepatopatía crónica	37
1.3. Enfermedad renal crónica	38
1.3.1. Definición y clasificación	38
1.3.2. Relevancia de la ERC en contexto de FA.....	39
1.3.3. Relación fisiopatológica de la enfermedad renal crónica y la fibrilación auricular	40
1.3.4. Formas de calcular el filtrado glomerular	41
1.4. Hepatopatía crónica	48
1.4.1. Definición y clasificación	48
1.4.2. Relación fisiopatológica de la NAFLD y de la FA. Vínculo entre NAFLD, FA y ERC.	49
1.4.3. Métodos para la evaluación de la fibrosis hepática	50

1.5. Riesgo tromboembólico.....	53
1.5.1. Herramientas desarrolladas para la estimación del riesgo tromboembólico en pacientes con FA	53
1.6. Anticoagulación.....	56
1.6.1. Cascada de anticoagulación.....	56
1.6.2. Relación fisiopatológica: Incremento de riesgo protrombótico en ERC	59
1.6.3. Relación fisiopatológica: Incremento del riesgo protrombótico en NAFLD, fibrosis y cirrosis hepática.....	59
1.6.4. Anticoagulación oral.....	60
1.6.4.1. Anticoagulación oral en enfermedad renal crónica	61
1.6.4.2. Anticoagulación oral en hepatopatía crónica.....	65
1.7. Evaluación del riesgo hemorrágico	68
1.7.1. Riesgo hemorrágico en ERC	69
1.7.2. Riesgo hemorrágico en hepatopatía crónica.....	70
1.8. Control de síntomas	70
1.8.1. Clasificación de acuerdo a sintomatología	70
1.8.2. Estrategia terapéutica para control de síntomas	72
1.8.2.1. Control de frecuencia.....	73
1.8.2.2. Control de ritmo.....	73
2. OBJETIVOS.....	75
3. MATERIAL Y MÉTODOS	79
3.1. Población estudiada	82
3.2. Aspectos estadísticos comunes.....	82
3.3. Muestra y análisis específico por artículo	83
4. RESULTADOS	89
4.1. Análisis descriptivo	91
4.1.1. Prevalencia de comorbilidades específicas.....	91
4.1.2. Anticoagulación.....	92
4.1.3. Manejo sintomático	93
4.2. Balance isquémico-hemorrágico en pacientes con FA y ERC	95
4.3. Balance isquémico-hemorrágico en pacientes con FA y cirrosis hepática.....	103
4.4. Impacto de la presencia de fibrosis hepática en el riesgo embólico y hemorrágico de pacientes con FA	105
4.5. Eficacia y seguridad de la terapia control de frecuencia en ERC.....	113
5. DISCUSIÓN.....	121

5.1. Análisis descriptivo de aspectos relevantes	123
5.2. Riesgo tromboembólico y hemorrágico durante el seguimiento en pacientes con FA y ERC.....	127
5.3. Impacto de la fibrosis hepática en la mortalidad, ictus isquémico, sangrado mayor e insuficiencia cardíaca en pacientes con FA	131
5.4. Control de síntomas en ERC y FA	132
5.5. Nuevas alternativas	134
5.5.1. Cierre percutáneo de orejuela izquierda como alternativa a la anticoagulación	134
5.5.2. Fármacos anti factor XI	136
5.6. Limitaciones	137
6. CONCLUSIONES	139
7. BIBLIOGRAFÍA	143

ÍNDICE DE FIGURAS*

Lámina 1.	Relación epidemiológica	33
Lámina 2.	Línea temporal que ilustra las diferentes formas de clasificar la FA, integradas bajo el acrónimo AF-CARE actual.	34
Lámina 3.	Objetivos terapéuticos para el manejo de comorbilidades generales en pacientes con FA	37
Lámina 4.	Relevancia de la ERC en contexto de FA	40
Lámina 5.	Relación fisiopatológica entre la ERC y la FA	41
Lámina 6.	Métodos de cálculo de la TFG	42
Lámina 7.	Formas de medición de marcadores de evaluación renal	44
Lámina 8.	Clasificación histológica de la fibrosis hepática	50
Lámina 9.	Principales métodos para evaluar la fibrosis hepática.....	51
Lámina 10.	Cascada de anticoagulación	57
Lámina 11.	Balance trombótico en hepatopatía crónica	60
Lámina 12.	Distribución de la función renal de los ensayos pivotaes de ACOD.	62
Lámina 13.	Ajuste de ACOD en función de la tasa de filtrado glomerular.	64
Lámina 14.	Registro CardioCHUVI-AF.	82
Lámina 15.	Objetivo del primer estudio.....	84
Lámina 16.	Objetivos principales del segundo estudio.	86
Lámina 17.	Diagrama de flujo del tercer estudio incluido.	87
Lámina 18.	Objetivo del tercer estudio incluido.	88
Lámina 19.	Distribución de ERC en el registro CardioCHUVI-AF.	91
Lámina 20.	Tipo de anticoagulación en función de la TFG en el registro CardioCHUVI-AF.....	92

Lámina 21.	Tipo de anticoagulación en cirrosis hepática en el registro CardioCHUVI-AF.....	93
Lámina 22.	Manejo antiarrítmico en cirrosis hepática en el registro CardioCHUVI-AF.	94
Lámina 23.	Incidencia de ictus isquémico de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular.	99
Lámina 24.	Incidencia de sangrado mayor de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular.	99
Lámina 25.	Incidencia de ictus isquémico frente a sangrado mayor de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular.	100
Lámina 26.	Eventos de ictus isquémico en pacientes con FA en función de la presencia de cirrosis hepática.	104
Lámina 27.	Eventos de sangrado mayor en pacientes con FA en función de la presencia de cirrosis hepática.....	104
Lámina 28.	Asociación entre el índice de FIB-4 y los end-points primarios.....	109
Lámina 29.	Curvas de Kaplan Meier para el end-point primario de acuerdo al FIB-4 índice.....	110
Lámina 30.	Curvas de Kaplan Meier para el end-point secundario de acuerdo al FIB-4 índice	111
Lámina 31.	Análisis multivariado para los objetivos primarios y secundarios de acuerdo a las categorías de FIB-4.	112
Lámina 32.	Incidencia del objetivo combinado de acuerdo a las categorías de FIB-4... ..	113
Lámina 33.	Incidencia de hospitalizaciones debido a pobre control de frecuencia de acuerdo a la TFG (BB frente a ND-CCB).....	117

ÍNDICE DE TABLAS*

Tabla 1.	Definición de enfermedad renal crónica.....	38
Tabla 2.	Clasificación de la ERC y definición de categorías de riesgo CV (KDIGO)	39
Tabla 3.	Principales ecuaciones para calcular el filtrado glomerular estimado	45
Tabla 4.	Definiciones de NAFLD de acuerdo a las principales sociedades científicas.....	48
Tabla 5.	Principales ecuaciones (no patentadas) para la estimación de la fibrosis hepática.....	52
Tabla 6.	Principales escalas de predicción de riesgo tromboembólico.....	54
Tabla 7.	Características farmacológicas de los anticoagulantes orales	60
Tabla 8.	Score de Child-Pugh.....	65
Tabla 9.	Recomendaciones EMA, EHRA y FDA sobre uso de anticoagulantes orales en función de la severidad de la hepatopatía crónica.....	66
Tabla 10.	Criterios de exclusión relacionados con hepatopatía en los estudios pivotales de ACOD.....	67
Tabla 11.	Score de HASBLED.....	69
Tabla 12.	FA según su patrón clínico de presentación	71
Tabla 13.	Escala EHRA para evaluar sintomatología en FA.....	71
Tabla 14.	Perfil farmacológico de los antiarrítmicos más empleados en FA	72
Tabla 15.	Criterios de sangrado de la ISTH	84
Tabla 16.	Tratamiento arrítmico de acuerdo a TFG	93
Tabla 17.	Tratamiento antiarrítmico en cirrosis hepática	94
Tabla 18.	Características basales de los pacientes.....	96
Tabla 19.	Análisis univariado para ictus isquémico y sangrado mayor de acuerdo a la categoría de TFG (sHR ajustada vs >60 mL/min/1.73 m2).....	97



* Todas las Tablas son de Elaboración Propia

Tabla 20.	Sub hazard ratios para ictus isquémico	97
Tabla 21.	Sub hazard ratios para sangrado	98
Tabla 22.	Análisis univariado para ictus isquémico	101
Tabla 23.	Análisis univariado para sangrado mayor	102
Tabla 24.	Características basales de los pacientes con cirrosis hepática.....	103
Tabla 25.	Características basales de acuerdo al FIB-4 index	107
Tabla 26.	Análisis multivariado (parsimonioso)	108
Tabla 27.	Características basales de los pacientes.....	115
Tabla 28.	Sub hazard ratios para el riesgo de hospitalizaciones por mal control de frecuencia (ingresos por FA con RVR, FA con RV lenta y necesidad de marcapasos).....	116
Tabla 29.	Análisis univariado del riesgo de hospitalizaciones por pobre control de frecuencia (ingresos por FA con RV rápida, por FA con RV lenta y necesidad de implante de MCP)	118
Tabla 30.	Características basales de acuerdo a la TFG y tratamiento farmacológico	119

ABREVIATURAS

ACO:	anticoagulación oral
ACOD:	Anticoagulante oral de acción directa
AIT:	accidente isquémico transitorio
ALT:	alanina aminotransferasa
APRI:	AST to Platelet Ratio Index
ARA-II:	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
AST:	aspartato aminotransferasa
AT III:	antitrombina III
AVK:	Antagonistas de la vitamina K
BB:	beta-bloqueante
BIS:	<i>Berlin Initiative Study</i>
CKD-EPI:	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CV:	Cardiovascular
ECA:	Enzima convertidora de angiotensina
ECG:	Electrocardiograma
EHRA:	<i>European Heart Rhythm Association</i>
EKFC:	<i>European Kidney Function Consortium</i>
ERA:	<i>European Renal Association</i>
ERC:	Enfermedad renal crónica
ERCA:	Enfermedad renal crónica avanzada
DM:	diabetes mellitus
FA:	Fibrilación auricular
FT:	factor tisular
FC:	frecuencia cardíaca

FIB-4:	fibrosis-4 index
GARFIELD:	Global Anticoagulant Registry in the FIELD–Atrial Fibrillation
GPC:	Guías de práctica clínica
HTA:	Hipertensión arterial
IC:	Insuficiencia cardíaca
IMC:	índice de masa corporal
iSGLT-2:	Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
ISTH:	Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia
IECA:	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
KDIGO:	Kidney Disease: <i>Improving Global Outcomes</i>
KDOQI:	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
kPA:	kilopascales
MAFLD:	<i>Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease</i>
MDRD:	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NAFLD:	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> (hepatopatía grasa no alcohólica)
NASH:	<i>Non-Alcoholic SteatoHepatitis</i> (esteatohepatitis no alcohólica)
ND-CCB:	calcio antagonistas no dihidropiridínicos
NFS:	<i>NAFLD Fibrosis Score</i>
NT-proBNP:	fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral
PA:	Presión arterial
PAS:	presión arterial sistólica
RV:	respuesta ventricular
SPAF:	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation
SRAA:	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TE:	elastografía transitoria
TFG:	Tasa de filtrado glomerular
TTPA:	tiempo de tromboplastin
VIH:	virus de inmunodeficiencia humana

1

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una patología de prevalencia creciente, íntimamente ligada a la comorbilidad. El estudio de la enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad hepática en este contexto ha adquirido gran interés. Su presencia define un escenario complejo, en el que existe limitada evidencia en su correcto manejo terapéutico. En este apartado abordaremos los aspectos más relevantes de la interrelación entre FA, ERC y hepatopatía crónica.

1.1. DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

1.1.1. Definición

La FA se define como una taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica auricular descoordinada y contracción auricular ineficiente (1). Resulta fácilmente reconocible en el electrocardiograma (ECG) ya que posee características definidas. Se distingue por la ausencia de ondas P, apareciendo en su lugar rápidas oscilaciones u ondas fibrilatorias (“ondas F”) que varían en tamaño, morfología y frecuencia de acuerdo a la descripción clásica de Bellet (2). Los intervalos R-R son típicamente irregulares, si bien a frecuencias elevadas o en FA con bloqueo aurículo-ventricular avanzado se puede observar regularidad de dichos intervalos.

Su diagnóstico se obtiene bien mediante registro en un ECG de 12 derivaciones, o bien a través de su detección en una única derivación durante al menos 30 segundos (1). El aumento de la utilización de dispositivos implantables y sobre todo, la llegada de los dispositivos con sensor óptico tipo “smartwatch”, que a través de la utilización de algoritmos que analizan la onda de pulso permiten determinar la presencia de FA (3), han generado debate sobre su inclusión como método diagnóstico. En las actuales guías de práctica clínica (GPC) de 2024 se acepta su uso como método de cribado, si bien para confirmar el diagnóstico es necesario un ECG.

1.1.2. Cribado diagnóstico de FA en pacientes con ERC o hepatopatía crónica

Si bien no existen recomendaciones específicas para el cribado de FA en pacientes con ERC o hepatopatía, su búsqueda activa en estos pacientes es habitual. En una encuesta

sobre manejo de FA y ERC realizada a miembros de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) y *European Renal Association* (ERA), un 45% de los facultativos consultados descartarían de forma rutinaria FA al diagnóstico de ERC (4).

1.1.3. Apunte histórico

La primera descripción de la FA se atribuye a William Harvey en 1628 (5). Mediante observación directa describió la presencia de contracción auricular irregular en modelos animales. Thomas Lewis, cardiólogo británico nacido en 1881, discípulo de Willem Einthoven (artífice de la primera descripción electrocardiográfica en 1909) (6), probablemente sea la figura que más contribuyó al entendimiento de la FA. Propuso como posible explicación al patrón irregular del ritmo ventricular de la FA la existencia de múltiples circuitos de reentrada auriculares. Desde principios del siglo XX, la búsqueda de una respuesta electrofisiológica al patrón irregular de la FA ha sido objeto de discusión y controversia. A día de hoy, por sorprendente que pueda parecer, no existe una definición electrofisiológica sencilla y precisa de la FA. Diferentes teorías planteadas, previamente excluyentes, se consideran hoy en día complementarias: la hipótesis focal de la FA resultó ser la teoría inicial, formulada en 1915. Esta sugería que la FA era el resultado de una activación de un foco auricular ectópico. Esta hipótesis fue abandonada hasta la publicación de los trabajos de Haïsaguerre a finales del siglo XX. Michel Haïsaguerre, electrofisiológico francés, situó el inicio de la FA en una activación de un foco ectópico a nivel del ostium de las venas pulmonares, destacando también la posibilidad menos frecuente del inicio de actividad auricular focal desde otras estructuras venosas y auriculares (7). Esta hipótesis, que justifica cómo se inicia la FA, se complementa con otras teorías que explican el mantenimiento de la FA, basadas en la existencia de focos de reentrada. Así pues, el grupo de Jalife (8) evidenció en estudios con mapeo óptico en modelos animales la existencia de focos de reentrada funcional responsables de perpetuar la arritmia. Por lo tanto, actividad auricular ectópica como factor desencadenante y reentrada como factor de mantenimiento son la base electrofisiológica sobre la que se sustenta el conocimiento actual de la FA.

1.1.4. Epidemiología

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en la práctica clínica. La prevalencia actual se sitúa entre 2 y un 4 % (1). Estas cifras probablemente sean significativamente mayores, debido a que no se consideró para la estimación ni la FA paroxística (que se calcula que representa dos tercios), ni la FA subclínica. Además, se espera un notable incremento en su prevalencia debido al envejecimiento, al incremento y mejoría de supervivencia de comorbilidad asociada, a su búsqueda activa por parte del clínico y a la presencia de nuevos dispositivos que permiten su detección.

A medida que se incrementa la edad, aumenta el riesgo de comorbilidad y paralelamente, el riesgo de FA. El riesgo a lo largo de la vida de padecer FA en mayores de 55 años se estima en un 37% (9). La incidencia de factores de riesgo modificables de FA también está aumentando. Un ejemplo de ello es el incremento de la obesidad. En las últimas tres décadas, la prevalencia a nivel mundial se ha incrementado en un 28% en adultos (10).

La prevalencia de ERC es todavía mayor que la de FA, y se estima que en los próximos años también continúe aumentando. Esta se sitúa, a nivel global, en un 9 %, con una mayor afectación en el estrato socioeconómico más bajo (34). En pacientes con ERC, la prevalencia de FA es dos a tres veces superior a la estimada en la población general, y es mayor a mayor estadio de ERC. En una cohorte de 26917 pacientes, el porcentaje que presentó FA de acuerdo a la clasificación de ERC fue el siguiente: en estadio 1-2, un 1%; en estadio 3, un 2,7%; y en estadio 4-5, un 4,2% (11). Asimismo, un 50% de los pacientes con FA presentan algún grado de ERC (12).

La hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) tiene una prevalencia que se estima en un 25% en la población general (13). Si bien la NAFLD es muy frecuente, su tasa de progresión es lenta. Menos de un 20% progresan a NASH (esteatohepatitis no alcohólica) con fibrosis hepática (14). De los que progresan a NASH, entre un 9 y un 25 % progresan a cirrosis hepática (15). Su prevalencia también se espera que aumentará en los próximos años, especialmente en jóvenes, presentando una asociación bidireccional con el síndrome metabólico. En pacientes con FA, la NAFLD es altamente prevalente, situando algunas series su prevalencia en un 40 % (16).

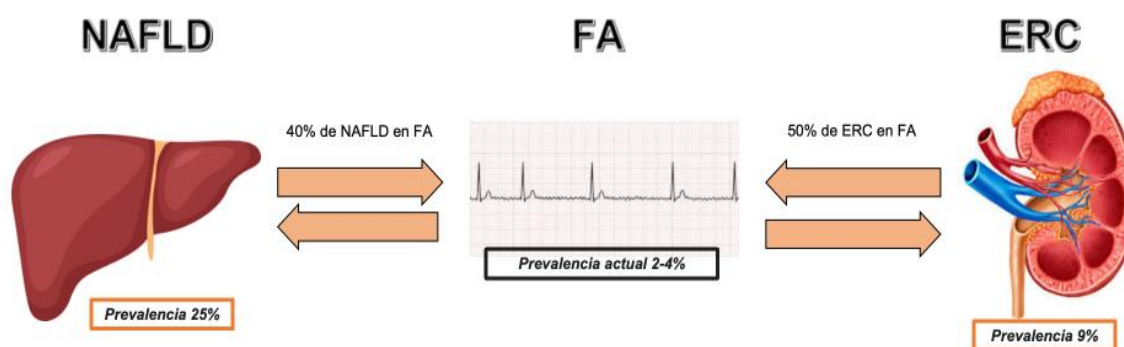


Lámina 1. Relación epidemiológica

1.1.5. Clasificación de la FA

Existen diferentes formas de clasificar la FA. Tradicionalmente se ha clasificado la FA en categorías independientes (Lámina 2). La problemática de la utilización de estas clasificaciones de forma aislada resultaba en no capturar de forma integral el manejo de la

FA. En las GPC previas de 2020, se realizó un esfuerzo por aunar dichas categorías bajo un mismo acrónimo denominado “4S” (*Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden and Substrate severity*). Una vez caracterizada la FA mediante el esquema “4S”, para el posterior abordaje se propuso otro acrónimo que integra la información previa, denominado “Atrial fibrillation Better Care Pathway (ABC)”: “A”, de “Avoid stroke/Anticoagulation”, “B”, de “Better symptom management” y “C” de “Comorbidity optimization”. Este modelo ha sufrido una ligera modificación en las recientes GPC, con la introducción del algoritmo “AF-CARE”. Este integra los dos algoritmos previos en un mismo paso (“C” “comorbidities”, “A” “avoid stroke”, “R”, “reduce symptoms”), sumando la “E”, que aboga por evaluación continua y dinámica de los pacientes con FA (1). La necesidad de un manejo integral, entendiendo la FA como enfermedad sistémica, se ha visto refrendada en los excelentes resultados observados tras la implantación del esquema “4S-ABC” en comparación con el manejo previo habitual (17). En este registro multicéntrico se observó que su aplicación es sencilla, y que se asocia a disminución de mortalidad por todas las causas.

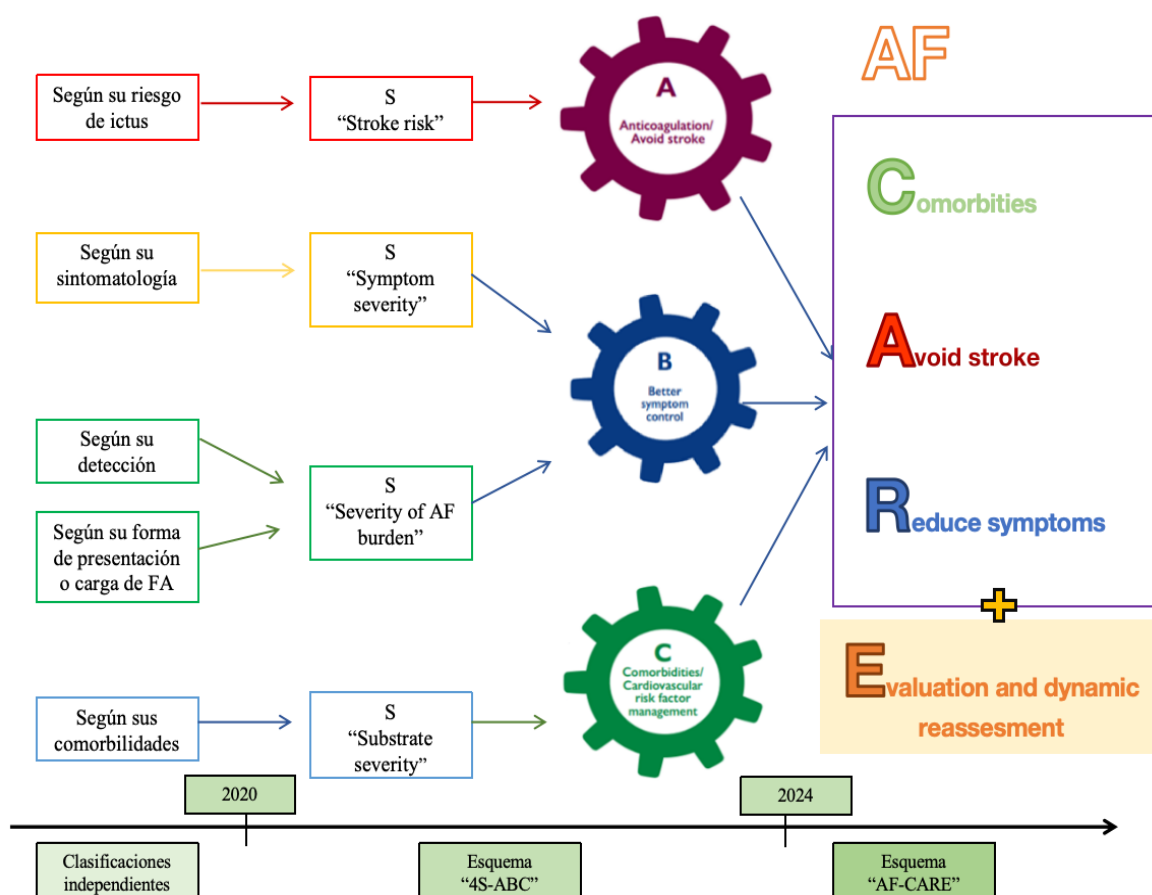


Lámina 2. Línea temporal que ilustra las diferentes formas de clasificar la FA, integradas bajo el acrónimo AF-CARE actual.

1.2. COMORBILIDAD: CARACTERIZACIÓN Y OPTIMIZACIÓN.

La identificación de las enfermedades concomitantes resulta fundamental, ya que, no solo su control modifica la carga de FA y su sintomatología, sino que dichas comorbilidades determinan el balance isquémico-hemorrágico, y con ello, el manejo terapéutico. Además, la comorbilidad tiene un gran peso en la mortalidad. En efecto, la mortalidad ha sido el evento adverso más frecuente descrito en grandes registros, por encima de los eventos embólicos o de sangrado mayor. En el registro GARFIELD-AF, en el que se recogen datos de 39898 pacientes, la mortalidad fue 4 veces más frecuente que los eventos tromboembólicos y de sangrado mayor (18). Actuar sobre la comorbilidad nos permitirá poder disminuir la mortalidad. Por todo ello, ha surgido la necesidad de redefinir la FA como enfermedad sistémica. Un reflejo de la creciente importancia de la comorbilidad es el lugar que ocupa en el algoritmo “AF-CARE” como primer paso de actuación, que contrasta con la posición en el algoritmo “4S-ABC”, en último lugar en este caso.

En primer lugar, revisaremos la relevancia e impacto de la hipertensión arterial (HTA), obesidad, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca (IC) en la FA, comorbilidades que han suscitado amplio análisis en este contexto en los últimos años. Tras ello, centraremos nuestro análisis en dos escenarios específicos en los cuales la incertidumbre diagnóstica es mayor: ERC y hepatopatía crónica.

1.2.1. Comorbilidades generales

La HTA es el factor más prevalente, que explica más casos de FA (19). Así pues, un 60-80% de los pacientes con FA presenta HTA (20). La HTA en los pacientes con FA incrementa de forma significativa el riesgo de complicaciones, observándose un notable incremento de riesgo de ictus, IC y eventos hemorrágicos, ejerciendo un papel fundamental en la determinación del balance isquémico-hemorrágico. Si bien se desconoce el umbral de presión arterial (PA) a partir del cual se incrementa el riesgo de padecer FA (21), existe evidencia a favor del adecuado control de PA en pacientes con HTA como medida preventiva de FA (22). El beneficio del control de la PA también ha sido demostrado en pacientes con FA, con una reducción pareja de eventos adversos a la observada en pacientes en ritmo sinusal (23). Una reducción de 5 mmHg en la PA sistólica reduce el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) mayores en un 9%. Por ello, las actuales GPC recomiendan cifras objetivo de control de PA sistólica 120-129 mmHg y 70-79 mmHg de PA diastólica.

La obesidad, definida como índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m², frecuentemente coexiste con otros factores asociados al desarrollo de FA (24). La obesidad favorece la aparición, el aumento de carga, progresión y recurrencia de FA. En un meta-análisis que recogía evidencia procedente de 51 estudios se observó que, por cada incremento de 5 puntos de IMC, aumentaba el riesgo de padecer FA en un 29% (25). Esta

relación impulsó a evaluar el impacto de la pérdida de peso en la FA. En un ensayo clínico liderado por Pathak y colaboradores se concluyó que pérdidas de peso de más del 10% se asociaron a 6 veces mayor probabilidad de tiempo libre de FA frente a aquellos con una reducción menor al 3% de peso (26). Un subanálisis del mismo identificó que aquellos con menor pérdida de peso presentan un mayor riesgo de progresión a FA persistente (27). La obesidad también tiene un notable impacto post-procedimiento. Tras ablación de venas pulmonares, por cada 5 puntos de incremento de IMC, aumenta el riesgo de recurrencia de FA en un 13% (28), por lo que pacientes obesos son sometidos a ablaciones repetidas con mayor frecuencia. Por todo ello se establece como objetivo fundamental en pacientes de FA con obesidad una reducción ponderal de un 10% y un IMC objetivo menor de 27 kg/m².

La diabetes mellitus es también un factor de riesgo establecido de FA. Hasta un 25% de los pacientes con diabetes presenta FA (29). La coexistencia de diabetes y FA confiere peor pronóstico, reflejado en los resultados del estudio ADVANCE (“Action in Diabetes and Vascular Disease”), que evidenció incremento de riesgo de ictus, IC, muerte CV y muerte por todas las causas (30), destacando su importancia en la determinación del riesgo embólico. Si bien niveles elevados o en rango de glucemia no han demostrado jugar un papel en la disminución de la carga arrítmica, la hipoglucemia sí que se asocia a incremento de la carga de FA (31). Por lo tanto, evitar la hipoglucemia resulta primordial. Además, la diabetes se relaciona con peores resultados tras ablación de venas pulmonares, al asociarse a incremento de recurrencias y aumento de la estancia hospitalaria (32).

La terapia farmacológica dirigida al tratamiento de la HTA y diabetes ha mostrado una débil reducción de la incidencia de FA. En la HTA, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-II (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) presentan cierto efecto protector en FA tanto en prevención primaria, como en prevención secundaria (33). En cuanto a los antidiabéticos orales, tan solo pioglitazona y metformina han demostrado también un débil efecto protector (34, 35).

La FA y la IC se encuentran íntimamente ligadas. Entre el 30 y el 60% de los pacientes con FA o IC desarrollarán la otra enfermedad en el seguimiento (36), actuando como predisponentes una de la otra condición. La aparición de IC antes que FA parece conllevar peor pronóstico (37). Así pues, la IC favorece la aparición, progresión y recurrencia de FA, además de conferir peor pronóstico (38, 39). Además, tiene un papel clave en la estimación del riesgo embólico, ya que su presencia se asocia con incremento del riesgo de ictus isquémico incluso a pesar de correcta anticoagulación (40). También su presencia conlleva un aumento de la mortalidad por todas las causas en un 25 % (41), resultando mayor en pacientes con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (VI). Un objetivo primordial en estos pacientes es el mantenimiento de la euvolemia con diurético, ya que la congestión se asocia a peor control de ritmo y frecuencia.



Lámina 3. Objetivos terapéuticos para el manejo de comorbilidades generales en pacientes con FA

1.2.2. Comorbilidades específicas: ERC y hepatopatía crónica

Las comorbilidades previamente mencionadas presentan una íntima relación con la ERC y hepatopatía crónica. En lo relativo a ERC, tanto la HTA como la diabetes mellitus constituyen las principales causas a nivel mundial de esta patología (11), mientras que la obesidad se sitúa como factor de riesgo (42). En cuanto a la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD; siglas en inglés de “*nonalcoholic fatty liver disease*”), la obesidad y la diabetes mellitus se sitúan como principales actores causales (43, 44). La HTA también se asocia a progresión de NAFLD, presentando estos pacientes con más frecuencia fibrosis hepática (45).

Estrategias dirigidas al manejo de las comorbilidades previamente mencionadas han demostrado beneficio sobre NAFLD y ERC. La reducción de peso se ha asociado a una mejoría significativa histológica de los hallazgos de NAFLD, con una llamativa reducción de esteatosis, inflamación e incluso regresión de fibrosis hepática en un 45% de los casos (46). La reducción ponderal también ha mostrado beneficio en ERC, con una reducción en la progresión de ERC (47). El nuevo arsenal terapéutico disponible en diabetes e IC ha mostrado un notable beneficio en las dos condiciones. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor de péptido similar a glucagón de tipo 1 (GLP-1) han demostrado resultados prometedores en reducción de fibrosis hepática (48, 49). Estos fármacos también han producido una revolución en el manejo de la ERC, mostrando una reducción en la progresión de ERC (50).

La reducción ponderal ha mostrado notable beneficio tanto, para la regresión de fibrosis hepática, como en la reducción de progresión de ERC^{46,47}

Una vez conocido el impacto de las comorbilidades generales y su íntima relación con la ERC y hepatopatía crónica, centraremos nuestro análisis en los dos escenarios específicos de ERC y hepatopatía crónica.

1.3. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

1.3.1. Definición y clasificación

Las guías actuales de práctica clínica definen la ERC como una alteración funcional (tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 ml/min/1.73 m²) y/o estructural renal (reflejada en la presencia de marcadores de daño renal) de al menos 3 meses de duración, independientemente de la causa subyacente (51) (Tabla 1). La definición de consenso y la clasificación actual de la ERC tienen un origen reciente. Surgen en Estados Unidos en 2002 gracias al impulso de la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI). Posteriormente, tras su adopción por la Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) en 2012, sufren pequeñas modificaciones, hasta la actualidad.

Tabla 1. Definición de enfermedad renal crónica	
Alteración de la función renal y/o	Tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m ²
Presencia de marcador de daño renal	Albuminuria (relación albúmina-creatinina ≥ 30 mg/g)
	Anormalidades en el sedimento urinario
	Anormalidades histológicas
	Anormalidades electrolíticas y/o anormalidades debidas a trastornos tubulares
	Anormalidades estructurales detectadas por estudio de imagen
	Historia de trasplante de riñón
* Durante al menos 3 meses	

El mejor indicador disponible de la función renal es la TFG, que equivale a la cantidad total de líquido filtrado a través de todas las nefronas en funcionamiento por unidad de tiempo. Una TFG normal puede situarse en jóvenes adultos en hasta 120-130 ml/min/1,73 m² (52).

La clasificación actual de ERC se basa en el cálculo de la TFG y de la medición de la albuminuria para estratificar a los pacientes en diferentes categorías, que definen a su vez el riesgo CV (Tabla 2). Tanto la disminución de la TFG como la albuminuria, se han asociado a incremento de incidencia de terapia por reemplazo renal, fallo renal agudo, muerte por todas las causas y muerte CV (53).

Tabla 2. Clasificación de la ERC y definición de categorías de riesgo CV (KDIGO)

			Albuminuria (mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Estadios función renal (ml/min/1,73 m ²)	G1	90	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
	G2	60-89	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
	G3a	45-59	Riesgo intermedio	Alto riesgo	Muy alto riesgo
	G3b	30-44	Alto riesgo	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo
	G4 ERCA	15-29	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo
	G5 ERC terminal	< 15	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo
Abreviaturas= CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; KDIGO: Kidney Disease-Improving Global Outcomes					

La validez de los puntos de corte actuales fue demostrada en una serie de meta-análisis publicados en 2011 (54). Se evaluó tanto el punto de corte actual de TFG <60 ml/min/1,73 m² como el umbral de ≥30 mg/g de cociente albúmina-creatinina en la predicción de riesgo de muerte por todas las causas y muerte CV. Se concluyó que el punto de corte que mejor identificaba dicho riesgo es el actual.

Bajo el término ERC avanzada (ERCA) se sitúan los pacientes con TFG <30 ml/min/1,73 m² (estadio G4) y mediante el término ERC terminal se reúnen aquellos con TFG < 15 ml/min/1,73 m² (estadio G5), en los que las toxinas, fluidos y electrolitos deben de ser excretados de manera artificial.

1.3.2. Relevancia de la ERC en contexto de FA

La ERC es un factor de riesgo de desarrollo de FA, y a su vez, la FA predispone al desarrollo de ERC, por lo que existe una relación bidireccional entre ambas entidades. Los pacientes con ERC y FA presentan mayor riesgo de ictus, morbilidad CV y mortalidad por todas las causas en comparación con los pacientes que padecen ERC o FA únicamente. Además, asocian mayor riesgo hemorrágico (55), por lo que el manejo terapéutico mediante anticoagulación supone un reto. Asimismo, el cálculo de la TFG resulta de gran importancia en pacientes con FA, ya que todos los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se eliminan en parte por depuración renal, precisando ajuste de dosis de acuerdo a la TFG.

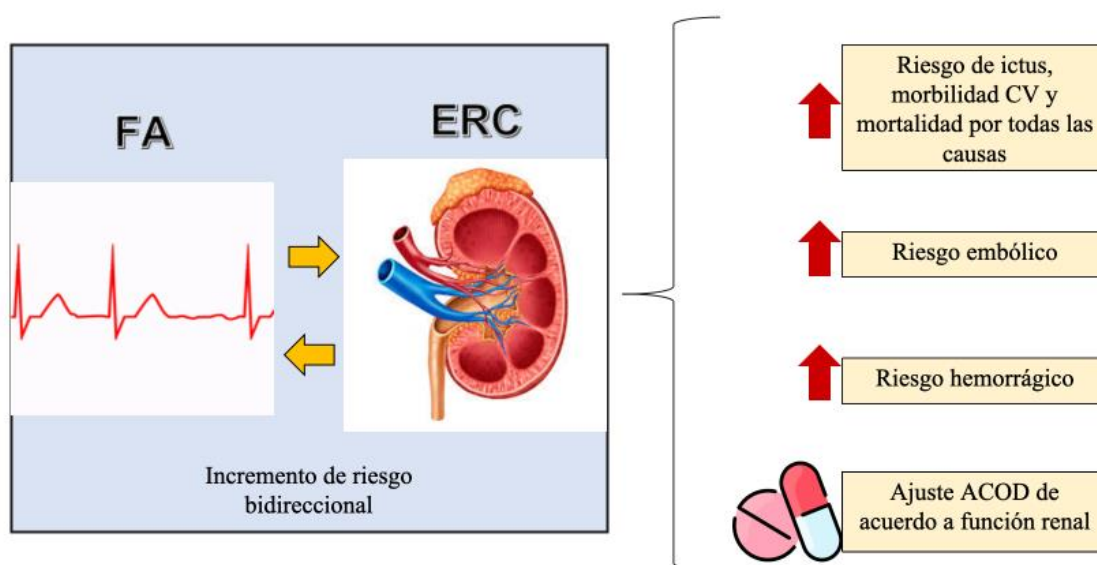


Lámina 4. Relevancia de la ERC en contexto de FA

1.3.3. Relación fisiopatológica de la enfermedad renal crónica y la fibrilación auricular

Si bien el término de ERC comprende un espectro amplio de patologías, todas ellas comparten una característica común final: la fibrosis renal. La fibrosis renal representa la cicatrización fallida del tejido renal después de una lesión crónica y sostenida. Existen múltiples vías entre las cuales la FA y ERC, y por ende, la fibrosis renal, se encuentran relacionadas. En este complejo mecanismo destacamos la vía de la inflamación, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la vía de las toxinas.

Inflamación

La inflamación está presente desde las etapas iniciales en ERC y FA. Los pacientes con ERC presentan marcadores de inflamación elevados, y dichos valores experimentan un incremento a mayor disminución de la TFG (56). El desarrollo y persistencia de FA también se ha relacionado con la inflamación (57).

La inflamación persistente estimula la fibrogénesis. Existe creciente evidencia de la existencia de conexiones a nivel molecular entre las señales de inflamación y el inicio de la fibrogénesis en una misma célula (58). La relación de la inflamación, tanto con la ERC como con la FA, viene refrendada a su vez por el efecto protector de estatinas y glucocorticoides en ambas entidades (59).

Activación sistema renina-angiotensina-aldosterona

El SRAA juega un papel crucial en la patogénesis y progresión de la ERC, a través de un complejo mecanismo en el que participan diferentes vías. Entre ellas, destaca la

producción de citoquinas proinflamatorias mediada por la angiotensina II, que ilustra la relación entre el SRAA y la inflamación (60). El SRAA también contribuye al desarrollo de FA al promover la sobrecarga de presión auricular y la fibrosis auricular (61). Bajo esta premisa, se comprobó mediante modelos de ratones transgénicos con sobreexpresión de la enzima convertidora de angiotensina cardíaca (ECA), la relación entre el SRAA y la FA, al desarrollar FA con dilatación auricular y fibrosis (62). La activación del SRAA induce la producción de TGF-beta1, involucrado en la generación de especies reactivas de oxígeno. Mediante modelos animales se observó que la sobreexpresión de TGF-beta1 se relaciona con fibrosis atrial y FA (63), además de estar relacionado con fibrosis renal y hepática. La inhibición del SRAA ha demostrado ser una estrategia eficaz en la prevención de FA y progresión de ERC (64). Asimismo, la pirfenidona, inhibidor de TGF-beta1, ha demostrado reducción de fibrosis, tanto a nivel cardíaco, como a nivel renal, hepático y pulmonar (65-67).

Rol de las toxinas: indoxyl sulfato

Esta toxina urémica, que se acumula en pacientes con ERC, se relaciona con incremento de riesgo de FA (68).

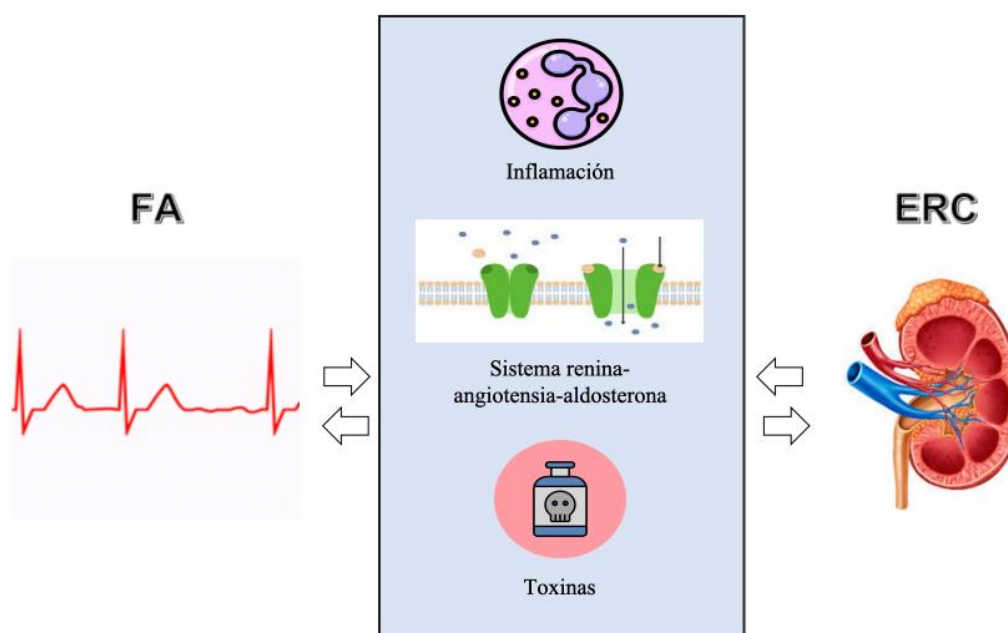


Lámina 5. Relación fisiopatológica entre la ERC y la FA

1.3.4. Formas de calcular el filtrado glomerular

La TFG se puede medir de forma indirecta o directa (estimada). La medición indirecta utiliza el aclaramiento renal de marcadores exógenos, de los cuales el más empleado es la inulina (si bien el marcador exógeno de elección es el EDTA de acuerdo a las actuales GPC de la KDIGO publicadas en 2024). La inulina es un marcador inerte que

no se une a las proteínas plasmáticas, que se filtra libremente por el riñón y no experimenta ni reabsorción ni secreción tubular. Su uso en práctica clínica no está extendido por su alto coste, por tanto su utilización resulta limitada. En las GPC se recomienda su uso por encima del método directo cuando es necesaria una mayor precisión, al constituir el método de medición de filtrado glomerular de referencia, incluyendo los siguientes supuestos: candidatura de donante de riñón, empleo de quimioterapia con quimiotóxico aclarado por vía renal, pacientes que precisen trasplante de un órgano y necesiten valoración de posible trasplante renal adicional; o bien en aquellos supuestos en los que la medición estimada resulte imprecisa, como puede suceder ante alto estado catabólico, altas dosis de glucocorticoides o bien en contexto de fragilidad severa (52).

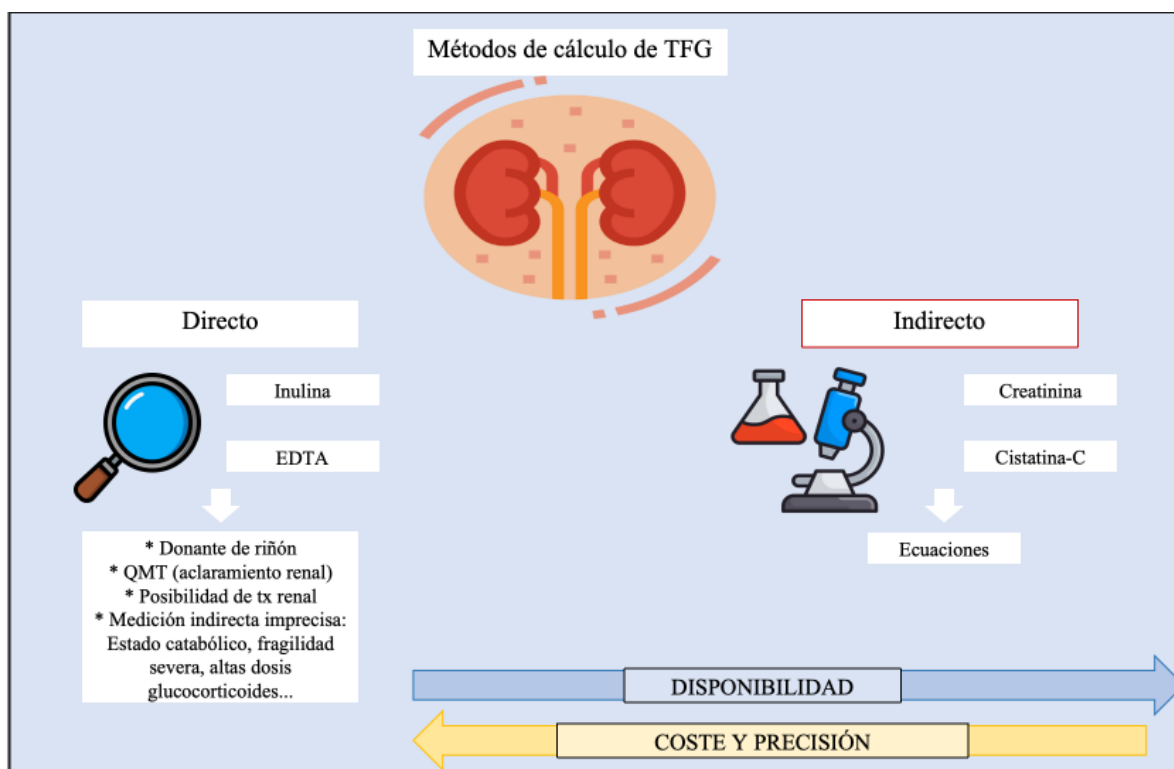


Lámina 6. Métodos de cálculo de la TFG

Un método más sencillo es utilizar un marcador de filtración endógeno para estimar la TFG a través de una ecuación, cuyos resultados generalmente se recogen bajo la denominación de TFG estimado. Los biomarcadores utilizados son la creatinina y la cistatina C. Se desaconseja la medición de creatinina en orina de 24 horas al ser propensa a error. Únicamente se recomienda su medición en determinación única en sangre. La creatinina es un subproducto del metabolismo muscular, generalmente producida a un ritmo bastante constante y filtrada libremente por el glomérulo. Las concentraciones aumentan al disminuir la TFG, pero también aumentan con el aumento de la masa muscular. En un intento por capturar la variabilidad en la creatinina debida a la masa muscular, las ecuaciones de estimación de la TFG incluyen variables como la edad, el sexo,

la etnia y la superficie corporal. Factores adicionales que influyen en la concentración de creatinina son la ingesta de carne, el uso de suplementos proteicos o la actividad física. Varios medicamentos, como el fenofibrato, pueden provocar concentraciones de creatinina falsamente elevadas debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina, o bien por interferencia con la técnica de ensayo, en el caso de las cefalosporinas. La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular producida en todas las células nucleadas y que se ve de forma significativa menos influenciada por la dieta y masa muscular que la creatinina. Sin embargo, la cistatina depende de la edad y el sexo y aumenta con el uso de corticosteroides, inflamación, tabaquismo e hipertiroidismo. El uso de una combinación de cistatina C y creatinina para la estimación podría mejorar la precisión de la TFG, especialmente en ERCA. Las GPC de la KDIGO introducen los escenarios donde se recomienda la medición de cistatina-C: pérdida de musculatura o gran musculatura, obesidad grado III, cirrosis hepática, hábito tabáquico o uso de anabolizantes.

Se recomienda la medición de cistatina-C ante gran pérdida/ganancia de masa muscular, obesidad grado III, cirrosis hepática, tabaquismo y uso de anabolizantes.

Los adultos sanos pierden menos de 150 mg de proteína y menos de 30 mg de albúmina en la orina todos los días. Las pérdidas persistentes por encima de estos valores podrían implicar daño renal con aumento de la permeabilidad glomerular permitiendo la filtración de macromoléculas que deberían permanecer dentro de la circulación. Pueden ocurrir elevaciones discretas de albuminuria por contaminación de muestra (sangre menstrual en orina), infección del tracto urinario, tras ejercicio extenuante, proteinuria ortostática u otras afecciones que aumentan la permeabilidad vascular, como la sepsis. Se puede medir la proteína total en orina o solo la albúmina para calcular la pérdida total de albúmina o la pérdida total de proteínas, utilizando varios métodos diferentes. El estándar de referencia para medir la pérdida urinaria de proteínas es la recolección de albúmina en orina de 24 horas. El uso de tiras reactivas para detectar albuminuria tiene dos limitaciones principales: la no detección de albuminuria clínicamente relevante, ya que la mayoría de tiras no detectan albuminuria de 30 a 300 mg/g; y el hallazgo de falso positivo, particularmente frecuente tras uso de agentes de contraste yodados o en caso de hematuria manifiesta.

Además de evaluar la TFG y la proteinuria para identificar el alcance del daño renal, el examen microscópico manual o automatizado del sedimento urinario desempeña un papel central en la identificación de la causa subyacente de ERC. La orina normal tiene hasta cuatro glóbulos rojos y hasta cinco glóbulos blancos por campo microscópico. La presencia de células, cilindros y cristales en el sedimento urinario podría dar pistas sobre la causa de ERC. La enfermedad glomerular puede provocar la aparición de glóbulos rojos en la orina, ya sean visibles o invisibles a simple vista, mientras que los glóbulos blancos pueden aparecer en la nefritis tubulointersticial o, junto con la hematuria, en diversas formas de glomerulonefritis.

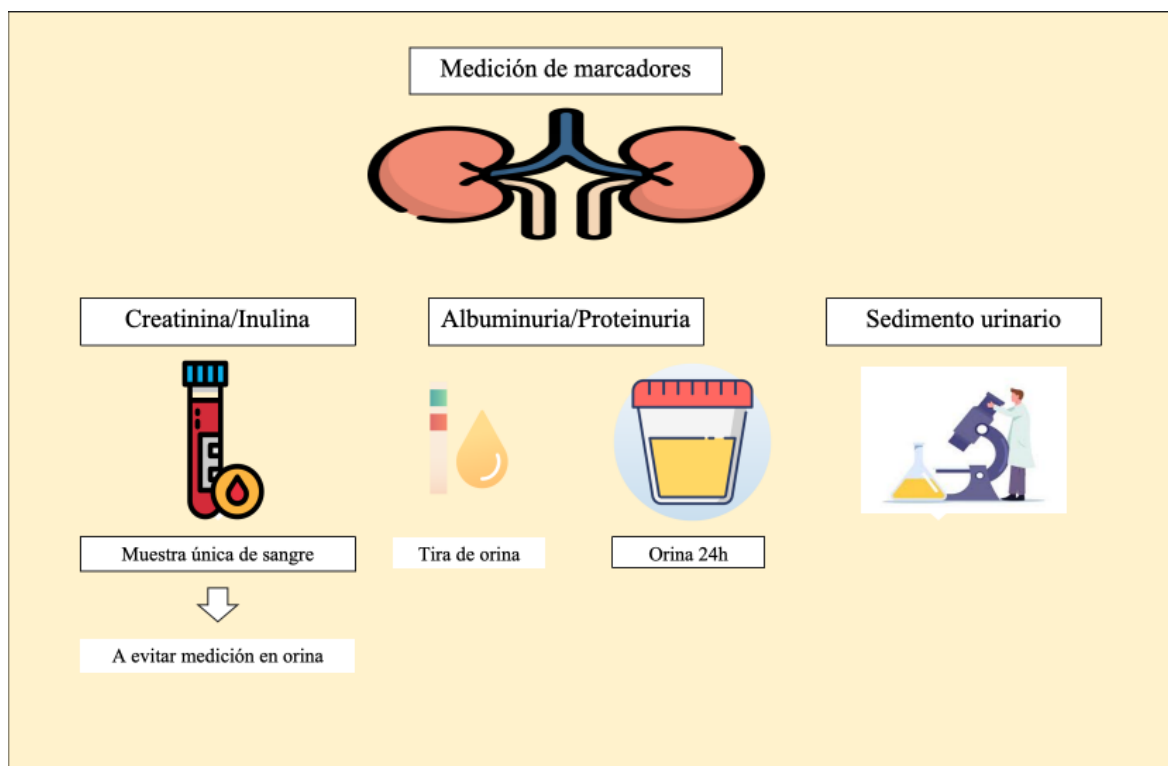


Lámina 7. Formas de medición de marcadores de evaluación renal

Hasta la fecha, más de 50 ecuaciones para la estimación de la TFG han sido propuestas (69). En la Tabla 3 se enumeran las principales ecuaciones.

Tabla 3. Principales ecuaciones para calcular el filtrado glomerular estimado

Año	Autores	Ecuaciones (ml/min/1.73 m ²)	N	Incluye > 70 años	Incluye pacientes sanos	Incluye pacientes con ERC	Paciente ingresado	Paciente ambulatorio
1971	Jelliffe	$TFG = 98 - (0.8 \times (edad - 20)) / Cr \text{ sérica} \times (masa \text{ corporal} / 1.73) \times (0.9 \text{ si mujer})$	15	No	No	Sí	Sí	No
1974	Kampmann	$TFG = Cr \text{ en orina (mg/kg/min)} \times peso \text{ (kg)} \times 100 / Cr \text{ sérica (mg/100 ml)}$	368	Sí	No	Sí	Sí	No
1976	Rowe	$TFG = 133 - 0.64 \times edad$	884	Sí	Sí	No	No	Sí
1976	Cockcroft	$TFG = ((140 - edad) \times peso (\times 0.85 \text{ si mujer})) / (Cr \text{ sérica} \times 72)$	249	Sí	No	Sí	Sí	No
1987	Keller	$TFG = 130 - edad$	386	Sí	Sí	No	No	Sí
1993	Walser	$TFG = 7.57 \times (Cr \text{ sérica mmol/L})^{-1} - 0.103 \times edad + 0.096 \times peso - 6.66$	85	Sí	No	Sí	No	Sí
1995	Nankivell	$TFG = 6.7 / Cr \text{ sérica (mmol/L)} + 0.25 \times peso - 0.5 \times urea - 0.01 \times altura^2 + 35 \text{ (25 si mujer)}$	146	No	No	Sí	Sí	No
1997	Baracskay	$TFG = 1/2 \times (100 / Cr \text{ sérica}) + 88 - edad$	41	Sí	Sí	No	No	Sí
1999	MDRD	$TFG = 170 \times Cr \text{ sérica}^{-0.999} \times edad^{-0.175} \times (0.762 \text{ si mujer}) \times (1212 \text{ si afroamericano}) \times (albúmina \text{ sérica})^{0.318} \times (BUN)^{0.170}$	1070	No	No	Sí	Sí	Sí
2007	Lund-Malmö	$e^X - 0.00705 \times edad + 0.0110 \times masa \text{ corporal magra (fórmula de Boer)}$ X: $4.93 - 0.0108 \times Cr \text{ sérica}$ (si $Cr \text{ sérica} < 150 \mu\text{mol/L}$) X: $7.78 - 0.0005 \times Cr \text{ sérica} - 0.902 \times \ln(Cr \text{ sérica})$ (si $Cr \text{ sérica} \geq 150 \mu\text{mol/L}$)	436	Sí	Sí	Sí	No	Sí
2009	CKD-EPI	$TFG = 141 \times \min(Cr \text{ sérica}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Cr \text{ sérica}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{edad} \times (1.018 \text{ si mujer})$ donde κ es 0.7 para mujer y 0.9 para hombre, $\alpha = 0.329$ para mujer y -0.411 para hombre	8254	Sí	Sí	Sí	No	Sí
2010	DAF	$TFG = 80 / Cr \text{ sérica (70 si mujer)}$	907	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2011	Gregori-Macias	$TFG = 480.7902 / (Cr \text{ sérica} \times 0.513288) \times (1.008072 \times edad) \times (peso \times 0.298963)$	250	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2012	BIS	$TFG = 3736 \times Cr^{-0.87} \times edad^{-0.95} \times (0.82 \text{ si mujer})$	610	Sí	Sí	Sí	No	Sí
2021	EKFC	4 ecuaciones diferentes en función de la edad y del cociente la creatinina sérica/mediana de creatinina sérica en su población para edad y sexo	19629	Sí	Sí	Sí	No	Sí

Abreviaturas= BUN: nitrógeno ureico en sangre; Cr: creatinina; TFG: tasa de filtrado glomerular

Describiremos a continuación con más detalle las más relevantes:

Cockcroft–Gault (1976)

Cockcroft y colaboradores estudiaron 249 adultos hospitalizados con ERC, de edades comprendidas entre 18 y 92 años (70). Sobre ellos diseñaron la ecuación, que resultó ser la primera en lograr una amplia aplicabilidad. Uno de los posibles motivos de su éxito fue la facilidad de realizar su cálculo. Incluye creatinina sérica, edad, sexo y peso corporal. Las limitaciones incluyen el haber incluido en la muestra pocas mujeres, y el no haber incluido pacientes de raza negra. Esta ecuación infraestima la TFG en ancianos, obesidad y en presencia de congestión. A pesar de haber sido demostrada su menor precisión en comparación con métodos más modernos (71) es la fórmula todavía utilizada en farmacología para el desarrollo de fármacos en fase de investigación.

MDRD (*the Modication of Diet in Renal Disease*) (1999–2007)

El grupo liderado por Levey diseñó una ecuación para estimar la TFG a partir de 1070 pacientes con ERC, hospitalizados y ambulatorios. Para su cálculo, no es preciso el peso corporal, pero sí la creatinina sérica, el sexo, la edad y la raza. Como limitaciones, la muestra sobre la cual se realizó la ecuación no incluyó pacientes sanos, diabéticos, mayores de 70 años, embarazadas o trasplante renal. En 2001, se rehizo la fórmula incluyendo trasplante renal y afroamericanos con nefroesclerosis, sin terminar de incluir sanos (72). La problemática de esta ecuación reside en haber incluido solo pacientes con ERC, por lo que tiende en la población general a infraestimar la TFG, sobreestimando la prevalencia de ERC. Se ha incorporado a su cálculo la albúmina y el nitrógeno ureico en sangre.

LUND-MALMÖ (2007)

Björk y colaboradores utilizaron para elaborar su ecuación una muestra de Lund (Suecia), de 436 sujetos. Incluyó sanos y pacientes con ERC de medio ambulatorio. Debido a que fue aplicada en una población concreta (suecos caucásicos), no está clara su utilidad en otra etnia (73). Una limitación relevante es la complejidad de la fórmula, que requiere empleo de calculadora específica.

CKD-EPI (2009)

El mismo grupo que lideró la obtención de la ecuación MDRD (Levey y colaboradores) ideó en 2009 una ecuación a partir de una muestra notablemente más grande que las previas. Esta constó de 8254 sujetos. El objetivo fue superar las limitaciones de los métodos de Cockcroft-Gault y MDRD. Incluyó sanos y afectados de ERC, si bien su gran limitación es haber incluido un número insuficiente de pacientes mayores de 70 años (74). La ecuación de CKD-EPI de 2009 ha sido el método de cálculo de TFG más empleado hasta la fecha. La adición de cistatina-C permite mejorar la estimación (75), en comparación con la medición única con creatinina. Surge en 2012, si bien actualmente el uso de CKD-EPI con la combinación de creatinina y cistatina-C queda reservada a test

confirmatorio, en un segundo nivel. Para eliminar el componente de la raza de la ecuación, tilidado como discriminatorio en Estados Unidos, una nueva modificación fue presentada en 2021. Su uso, sin el componente de la raza, no está avalado en Europa al demostrarse que esta nueva ecuación estima peor la TFG que el modelo de 2009 en europeos de raza blanca (76, 77).

BIS (2012)

Berlin Initiative Study (BIS) fue desarrollado en una muestra aleatoria de 610 pacientes de más de 70 años, a partir de la base de datos de una gran compañía de seguros. Dos ecuaciones fueron diseñadas: BIS-1 a partir de creatinina y BIS2 a partir de creatinina y cistatina C (78).

European Kidney Function Consortium (EKFC) (2021)

Este grupo incluyó la muestra más grande hasta la fecha sobre la cual se diseñó una ecuación, con 19629 sujetos, la mayor parte europeos. El objetivo de esta ecuación era superar las limitaciones CKD-EPI, fundamentalmente la edad y la raza. Su fortaleza reside en que estima mejor en jóvenes y en ancianos que CKD-EPI (79). También se ha desarrollado una ecuación que combina creatinina y cistatina-C. Una de sus limitaciones es no haber incluido raza negra, y la complejidad de su ecuación. Para su cálculo es necesario obtener el Q valor, que indica la mediana de creatinina sérica para edad y sexo en una determinada población. Además del Q valor, la ecuación incluye la edad y la creatinina sérica.

Hay que destacar que las ecuaciones mencionadas anteriormente tienen importantes limitaciones, ya que los estudios de los que se obtuvieron estas ecuaciones utilizaron individuos no del todo representativos de la población general. Tanto los métodos de Jelliffe, Kampmann, Cockcroft-Gault, Nankivell, Walser y MDRD no incluyeron personas sanas; mientras que los estudios de Rowe, Keller y Baracksky no incluyeron pacientes con ERC. En cuanto a hospitalización, el método de Lund-Malmö no incluyó pacientes ingresados; y sólo los estudios MDRD, DAF, Gregori-Macías y Cockcroft-Gault incluyeron población ambulatoria y hospitalizada. Finalmente, Jelliffe, Nankivell y MDRD no incluyeron sujetos mayores de 70 años, mientras que, por el contrario, la ecuación BIS incluyó solo a mayores de 70 años. Así, son los estudios DAF y Gregori-Macías aquellos que tuvieron en cuenta una población más representativa: sujetos jóvenes, ancianos, sanos, con ERC, ambulatorios y ingresados. Se considera que una ecuación ofrece una estimación lo suficientemente precisa cuando al menos un 75% de las estimaciones oscilan en menos de un 30% del valor de filtrado glomerular medido por método indirecto (mediante marcador exógeno). En el momento actual carecemos de estudios que comparen las diferentes ecuaciones para cálculo de TFG en una población representativa.

1.4. HEPATOPATÍA CRÓNICA

1.4.1. Definición y clasificación

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD; siglas en inglés de “nonalcoholic fatty liver disease”) es la enfermedad hepática más frecuente, afectando al 20-30% de la población general (80). Aunque afecta a 1 de cada 4 en la población general mundial, la NAFLD está infradiagnosticada en atención primaria (81). Menos del 10 por ciento de los pacientes diagnosticados son derivados al especialista de Digestivo, y menos del 5 por ciento de los pacientes con NAFLD son conscientes de su condición, conocen su enfermedad.

Por NAFLD incluimos un espectro amplio de enfermedades que van desde la esteatosis simple, pasando por la esteatohepatitis (NASH), fibrosis hepática avanzada y cirrosis hepática. Esta clasificación es histológica. Así pues, la esteatosis simple presenta un mínimo infiltrado inflamatorio en ausencia de degeneración del hepatocito, mientras que en la NASH se evidencia infiltrado inflamatorio con balonización del hepatocito. Por balonización se comprende la evidencia de tumefacción, con hepatocitos de mayor tamaño. Si bien la esteatosis simple es muy frecuente, menos de un 10% termina desarrollando fibrosis hepática avanzada (14). A pesar de su elevada prevalencia, no existe una definición de consenso de NAFLD entre las diferentes sociedades científicas, siendo el principal punto discordante el umbral de consumo de alcohol (Tabla 4) (82).

Menos del 10% de los pacientes con evidencia de NAFLD son derivados a atención especializada. Menos del 5% de los pacientes con NAFLD son conscientes de su condición

Tabla 4. Definiciones de NAFLD de acuerdo a las principales sociedades científicas

	EASL	NICE	Asia-Pacific	AASLD
Criterio necesario	- Esteatosis en >5% de los hepatocitos detectada por imagen o histología - No otra causa de hepatopatía - Resistencia a insulina	- Grasa excesiva en el hígado - No otra causa de esteatosis - No consumo significativo de alcohol	- Esteatosis hepática detectada por imagen o histología - No otra causa de esteatosis - No consumo significativo de alcohol	- Esteatosis hepática detectada por imagen o histología - No otra causa de esteatosis - No consumo significativo de alcohol
Consumo de alcohol en varón	30 g/día	30 g/día	140 g/semana	294 g/semana
Consumo de alcohol en mujer	20 g/día	20 g/día	70 g/semana	196 g/semana

Abreviaturas=AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; EASL: European Association for the Study of the Liver; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; NICE: National Institute for Health and Care Excellence

Para superar esta discordancia, en 2020 se introduce el término MAFLD (“metabolic dysfunction-associated fatty liver disease”), más amplio que el previo de NAFLD (“nonalcoholic fatty liver disease”) (83), si bien no ha tenido una amplia aceptación. El desarrollo de fibrosis hepática y su progresión son los marcadores más robustos de peor pronóstico en NAFLD (84). Con anterioridad, únicamente se creía que la fibrosis hepática en etapas avanzadas se relacionaba con incremento de mortalidad por todas las causas (85). Sin embargo, un meta-análisis reciente ha señalado que desde etapas iniciales de fibrosis ya existe incremento de mortalidad por todas las causas (86), si bien a mayor progresión, mayor mortalidad, por lo que la identificación precoz de fibrosis hepática se ha convertido en un objetivo cada vez más importante.

El marcador pronóstico más robusto en NAFLD es la presencia de fibrosis hepática⁸⁴

La cirrosis hepática es el desenlace común de la hepatopatía crónica. Se caracteriza por reemplazo del parénquima normal por fibrosis, con una consecuente y progresiva pérdida de la función renal, que conlleva la aparición de complicaciones: hipertensión portal, ascitis, encefalopatía hepática, ictericia y sangrado. En un intento por reparar el parénquima, aparecen los característicos nódulos de regeneración. Una vez alcanzada esta etapa, el daño es irreversible (87). La mayor parte de casos actuales de cirrosis hepática se deben a NAFLD (88). Para su diagnóstico no es precisa la biopsia, como veremos a continuación.

1.4.2. Relación fisiopatológica de la NAFLD y de la FA. Vínculo entre NAFLD, FA y ERC.

Existen múltiples vías entre las cuales la FA y la NAFLD, y por ende, la fibrosis hepática, se encuentran relacionadas. En este complejo mecanismo destacamos la vía de la inflamación y la resistencia insulínica.

Vía de la inflamación

La NAFLD se asocia a inflamación persistente de bajo grado (89). La vía de la inflamación conecta la NAFLD, la FA y la ERC, ya que en las tres entidades, la inflamación juega un papel destacado que permite explicar su asociación entre sí. La respuesta inflamatoria está estimulada por la lesión del hepatocito y por la acumulación de grasa. Los depósitos de grasa visceral también se asocian a producción de citoquinas pro-inflamatorias, por lo que la obesidad también se encuentra relacionada con las tres entidades previamente mencionadas a través de este mecanismo (90). Se ha demostrado que la pérdida de peso disminuye la producción de citoquinas pro-inflamatorias (91), y ello nos permite inferir que esta sea una excelente estrategia para el manejo de todas las entidades previamente descritas.

Resistencia insulínica

La resistencia insulínica en la NAFLD se explica por diferentes mecanismos: a destacar, la vía relacionada con el acúmulo de lípidos en el hígado, que suprimen la producción de glucosa en el hígado, estimulando la resistencia insulínica (92). Otras vías a través de las cuales se produce incremento de la resistencia insulínica son el incremento de diacilglicerol, que estimula a la proteincinasa C disminuyendo la señalización de insulina y la producción de especies reactivas de oxígeno en respuesta al acúmulo de ácidos grasos saturados en el hígado (93,94). La resistencia insulínica se asocia a FA mediante la hiperinsulinemia, que incrementa el tono simpático y reducción del tono vagal, mediante la propia inflamación, y mediante la disregulación de canales iónicos (95).

1.4.3. Métodos para la evaluación de la fibrosis hepática

La biopsia hepática continúa siendo el método “gold standard” para el diagnóstico de NASH y fibrosis hepática. En relación a la fibrosis hepática, existe una clasificación histológica que define 4 estadios: estadio 1 (fibrosis perivenular, perisinusoidal o periportal), estadio 2 (perivenular y periportal), estadio 3 (puentes de fibrosis; esto es, bandas de colágeno que unen varios espacios porta) y finalmente estadio 4 (cirrosis) (96).

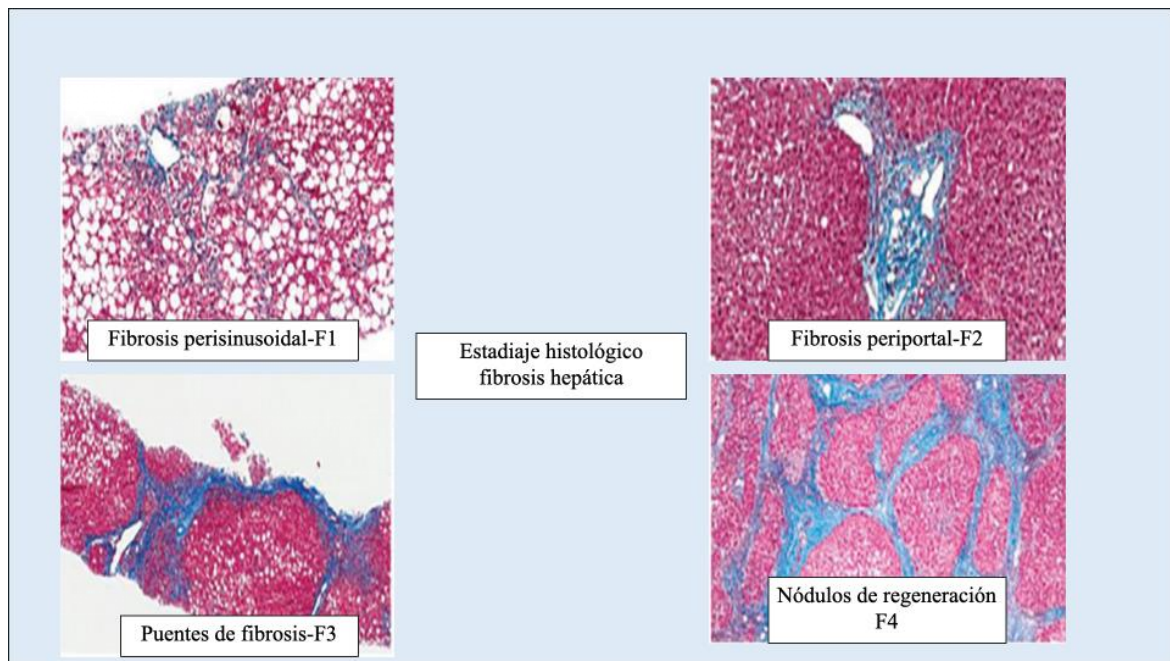


Lámina 8. Clasificación histológica de la fibrosis hepática

Sin embargo, la biopsia hepática presenta importantes limitaciones: alta morbilidad (dolor en 30% de los casos, hemorragias en 0.3% y muerte en un 0.01%), falsos negativos (debido a que la muestra solo representa 1 de 50000 de la masa total hepática, la cirrosis puede no ser diagnosticada en un 10-30% de las muestras, estando tan solo un 65% de las

muestras de 15 mm correctamente estadiadas) y coste (recordemos que un 20-30% presenta NAFLD, por lo que la biopsia no puede ser realizada a gran escala) (97).

Por biopsia hepática, hasta un 65% de las muestras pueden no estar correctamente estadiadas (alta tasa de falsos negativos)

Por ello, grandes esfuerzos se han realizado en el desarrollo de alternativas, no invasivas e invasivas, a la biopsia hepática. Debido a que lo que proporciona peor pronóstico es realmente la detección de fibrosis, los diferentes grupos de trabajo se han centrado en el diagnóstico no invasivo de fibrosis más que en la detección de esteatosis. En la figura 2 se resumen los métodos de cribado. En la Tabla 5 se adjuntan las principales ecuaciones de predicción de fibrosis hepática.



Lámina 9. Principales métodos para evaluar la fibrosis hepática

Tres importantes cuestiones serán relevantes para comparar cada método: la disponibilidad, el coste y la aplicabilidad.

Tabla 5. Principales ecuaciones (no patentadas) para la estimación de la fibrosis hepática					
Año	Nombre	Ecuaciones	N	Interpretación	Enfermedad hepática en la muestra
2003	APRI ⁹⁸	$APRI = ((AST \text{ (U/L)}/\text{Valor alto de normalidad de AST})) \times 100/\text{Plaquetas (10}^9\text{/L)}$	270	< 0.5: baja probabilidad >1.5: alta probabilidad >2: sugiere cirrosis	Hepatitis C
2006	FIB-4 index ⁹⁹ ; 100	$FIB-4 = (\text{Edad (años)} \times AST \text{ (U/L)}) / (\text{Plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{ALT \text{ (U/L)}})$	832	< 1.45: bajo riesgo 1.45 - 3.25: borderline >3.25: alto riesgo de fibrosis avanzada *	VIH/Hepatitis C
2007	NFS ¹⁰¹	$NFS = -1.675 + 0.037 \times \text{Edad} + 0.094 \times \text{IMC} + 1.13 \times \text{Diabetes} + 0.99 \times \text{AST}/\text{ALT ratio} - 0.013 \times \text{Plaquetas} - 0.66 \times \text{Albúmina}$	733	<-1.455: baja probabilidad de fibrosis avanzada -1.455 - 0.676: indeterminado >0.676: alta probabilidad de fibrosis avanzada	NAFLD
Abreviaturas= AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; APRI: AST to Platelet Ratio Index; IMC: índice de masa corporal; FIB-4: fibrosis-4 index; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; NFS: NAFLD Fibrosis Score; VIH: virus de inmunodeficiencia humana * Se han propuesto otros puntos de corte FIB-4 index ajustados por edad (para < 65 años): <2: bajo riesgo; 2-2.67: borderline; >2.67: alto riesgo. Para > 65 años: <1.30: bajo riesgo; 2-2.67: borderline; >2.67 alto riesgo de fibrosis avanzada					

En primer lugar mencionaremos las ecuaciones para predecir la fibrosis hepática, también denominadas biomarcadores, que se pueden dividir en dos grandes grupos, ecuaciones patentadas y no patentadas. Los biomarcadores patentados, por motivos de coste, tienen una disponibilidad limitada, habiendo sido superados por los biomarcadores no patentados. Las mínimas ventajas de los biomarcadores patentados con respecto a los no patentados no han favorecido su difusión en la práctica clínica (102).

Si bien el APRI y el FIB-4 index surgieron a partir de muestras que no incluían pacientes con NAFLD, estudios posteriores probaron su validez en este escenario. Un meta-análisis reciente comparó el APRI, FIB-4 index y NFS para el diagnóstico de fibrosis avanzada. El área bajo la curva fue de 0,77, 0,84 y 0,84 respectivamente, siendo tanto el FIB-4, como el NFS los más útiles (103). A mayor estadio de fibrosis, peor sensibilidad y mayor especificidad. Así pues, un resultado negativo de FIB-4 o de NFS se asocia a un valor predictivo negativo del 98 %. Por lo tanto, las principales ecuaciones de marcadores séricos son especialmente útiles para descartar fibrosis hepática. En lo relativo a aplicabilidad, el FIB-4 resulta más sencillo de calcular que el NFS, ya que este precisa analítica con albúmina, que no se obtiene de rutina.

En cuanto a las técnicas de elastografía, la técnica con más evidencia es el FibroScan (elastografía transitoria (TE)). El FibroScan emplea una sonda de tamaño similar a la empleada en ecografía que se posiciona en la piel, sobre el hígado. Mediante emisión de ondas de corte (un tipo específico de onda de baja frecuencia) se evalúa la rigidez hepática.

Un hígado más rígido transmite la onda más rápido. El resultado se transmite en kilopascales (kPa). A mayor kPa, mayor rigidez. A partir de 7 kPa hay evidencia de fibrosis hepática, y a partir de 12,5 kPa cirrosis hepática. Es la técnica no invasiva de elección. Dispone de dos sondas: con la sonda M, el área bajo la curva para el diagnóstico de fibrosis avanzada es del 0,88. Con la sonda XL, 0,80-0,83. El valor predictivo negativo es del 0,90 (87). En resumen, el fibroScan, el FIB-4 y el NAFLD score son los métodos no invasivos mejor validados.

Debido a la alta prevalencia de NAFLD, se está evaluando el uso de marcadores séricos y elastografía en la población general, como cribado de fibrosis hepática. En un estudio realizado en Francia en 1190 pacientes sanos de >45 años que acudían a Atención Primaria para un chequeo, 7,5 % presentaban fibrosis hepática (estableciendo el umbral a partir de 8 kPa) y 0,7% alta probabilidad de cirrosis (más de 13 kPa), siendo NAFLD la principal responsable en los dos escenarios (104). Es importante destacar que el hallazgo de fibrosis hepática llega en muchas ocasiones con enzimas hepáticas en rango. Las transaminasas por si solas son marcadores de baja sensibilidad de NAFLD. Por lo tanto, únicamente estaría indicada la biopsia hepática tras evaluación no invasiva y alta sospecha de fibrosis hepática.

1.5. RIESGO TROMBOEMBÓLICO

Como ya hemos introducido, la FA es un factor de riesgo independiente de ictus isquémico, incrementando este riesgo de 4 a 5 veces. (105). Para disminuir la incidencia de eventos embólicos, los pacientes con FA deben recibir anticoagulación, con la contrapartida del incremento de sangrado, el cual impacta de manera independiente en la mortalidad (106). Tanto la ERC como la hepatopatía crónica son dos escenarios de gran complejidad en la toma de decisiones que serán objeto de profundo análisis.

1.5.1. Herramientas desarrolladas para la estimación del riesgo tromboembólico en pacientes con FA

El beneficio de la anticoagulación está directamente relacionado con el riesgo absoluto de complicaciones tromboembólicas (ictus o embolismo sistémico). En prevención primaria el riesgo de ictus es menor que en prevención secundaria, por lo que la decisión de inicio de tratamiento anticoagulante debe de ir guiada tras una cuidadosa evaluación. Por ello, se han desarrollado calculadoras aplicables en la práctica clínica diaria para predecir y estratificar el riesgo de eventos tromboembólicos.

En la Tabla 6 se enumeran las principales escalas desarrolladas en los últimos años.

Tabla 6. Principales escalas de predicción de riesgo tromboembólico					
Escalas	Componentes	N	Pacientes incluidos	Eventos	Categorías de riesgo (tasa de eventos/año)
CHADS ₂ (2001) ¹⁰⁷	IC, HTA, edad ≥ 75 años, DM, ictus/AIT	1733	FA sin ACO	Ictus/AIT	0- bajo riesgo 1- riesgo intermedio ≥ 2- alto riesgo
CHA ₂ DS ₂ VASC (2010) ¹⁰⁸	IC, HTA, Edad ≥75 años, DM, Ictus/AIT /tromboembolismo, IAM/enfermedad arterial periférica/ placa aórtica, edad 65 a 74 años, sexo femenino	1084	FA sin ACO	Ictus/AIT/ embolismo periférico	0- bajo riesgo 1- riesgo intermedio ≥ 2- alto riesgo
R ₂ CHADS ₂ (2013) ¹⁰⁹	IR, IC, HTA, Edad , DM, Ictus/AIT	14264	FA con ACO	Ictus/AIT/ embolismo periférico	0- bajo riesgo 1- riesgo intermedio ≥ 2- alto riesgo
ATRIA (2013) ¹¹⁰	Ictus previo, Edad, Mujer, DM, IC, HTA, Proteinuria, FGe <45 ml/min o ERCA	10927	FA sin ACO	Ictus/AIT/ embolismo periférico	0-5 bajo riesgo 6- riesgo intermedio 7-15 alto riesgo
ABC stroke (2016) ¹¹¹	Ictus/AIT, edad, NT-pro-BNP (ng/L), Tn-T o I de alta sensibilidad (ng/L)	14701	FA con o sin ACO	Ictus/AIT/ embolismo periférico	0-2 bajo riesgo 3-5 riesgo intermedio ≥ 6- alto riesgo
GARFIELD-AF (2017) ¹¹²	Edad, Peso, Fc, PAS, Etnia Sexo, sangrado previo, IC o FEVI <40%, ictus/AIT, DM, Tabaquismo , demencia, AAG, Enfermedad oclusiva carotídea, ERC de moderada a grave, Historia de enfermedad arterial coronaria * La última actualización incluye AVK o ACOD	39898	FA con o sin ACO	Mortalidad por todas las causas, ictus/AIT/embolismo periférico, sangrado mayor	Bajo riesgo Intermedio-alto riesgo
AF11: Atrial Fibrillation Investigators; GARFIELD: Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation Siglas: ACO, anticoagulación oral; IC, insuficiencia cardíaca; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; AIT, accidente isquémico transitorio; FGe, filtrado glomerular estimado; ERC, enfermedad renal crónica; Tn, troponina; NT-proBNP, fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral, AAG, antiagregación; FC, frecuencia cardíaca; PAS, tensión arterial sistólica.					

Estos scores presentan dos problemas. El primero, una capacidad modesta para predecir eventos embólicos (113). El segundo, cuando estas son aplicadas a una misma cohorte de pacientes, el porcentaje de pacientes categorizados como bajo, intermedio y alto riesgo varía considerablemente entre los diferentes métodos. Además, la tasa de eventos al año entre las diferentes categorías de riesgo calculadas con cada ecuación varía notablemente (114).

El score CHA₂DS₂-VASc ofrece simplicidad y practicidad. Las actuales GPC recomiendan su utilización para la toma de decisiones, con una pequeña modificación omitiendo el género con el siguiente acrónimo: CHA₂DS₂-VA (1). Si bien ha demostrado, en la cohorte de validación de la Euro Heart Survey una modesta mejoría en la identificación de pacientes de alto riesgo con respecto a escalas previas, sí que se ha probado su valía para identificar adecuadamente como bajo riesgo a aquellos que realmente son de "riesgo verdaderamente bajo", esto es, libres de eventos embólicos al año (108). Así pues, con una clase de recomendación I y nivel de evidencia A, la anticoagulación oral (ACO) estaría indicada en individuos con una puntuación CHA₂DS₂-VA ≥ 2 , mientras que no lo estaría en puntuación de 0. En aquellos con una puntuación de 1, el beneficio de la anticoagulación sería ligeramente favorable, pudiendo ser considerado el inicio de terapia (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B). Esta escala no incluye ni la ERC ni la hepatopatía crónica entre sus componentes, a pesar de que, tal y como ya hemos introducido, estos presentan más probabilidades de desarrollar eventos tromboembólicos (115, 116, 117). En 2013, en un intento por capturar el incremento del riesgo embólico de la ERC, se publicó la escala R₂CHADS₂ (109), que añade 2 puntos al CHADS₂ convencional si el paciente presenta una TFG < 60 ml/min. Los resultados del estudio mostraban una mejoría con respecto a CHADS₂ y el CHA₂DS₂-VASc en cuanto a reclasificación, si bien su poder predictivo fue similar en términos de estadístico C (0,587 vs 0,575 y 0,578 respectivamente). Sin embargo, la principal limitación del estudio, y por tanto, de la escala, es la muestra de la que deriva, altamente seleccionada. Esa muestra incluía pacientes anticoagulados de alto riesgo con una puntuación de CHADS₂ ≥ 2 (CHADS₂ medio de 3,5, y $>50\%$ con ictus previo), en la que los pacientes con ERCA fueron excluidos. De esos pacientes de alto riesgo, contaba apenas con un 10% con un resultado CHADS₂=2. Debido a las limitaciones del R₂CHADS₂, en base a la ecuación CHA₂DS₂-VASc se intentó evaluar si la inclusión de ERC mejoraba el moderado poder de predicción de riesgo, no resultando su inclusión determinante (118). El motivo de no mejorar el rendimiento de estos modelos se relaciona con el hecho de que los pacientes con score alto CHA₂DS₂-VASc asocian peor TFG y mayor probabilidad de presencia de ERC (119). Debido a la capacidad predictiva moderada de CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, otros modelos fueron desarrollados posteriormente. Con un enfoque diferente, menos sencillo y práctico, pero más exhaustivo, incluyendo más factores de riesgo y biomarcadores (ya sean de sangre, orina o basados en técnicas de imagen), surge la escala GARFIELD-AF, también incluida en las últimas GPC. Deriva de la cohorte más amplia, con pacientes anticoagulados y sin tratamiento, consiguiendo predecir de forma simultánea mortalidad, riesgo embólico y riesgo hemorrágico (hemorragia mayor) (112). Analizando los componentes, la ERC tuvo una fuerte influencia en la predicción de muerte, eventos embólicos y sangrado mayor. Asimismo, no incluye la hepatopatía crónica. El score GARFIELD-AF ha obtenido un mejor rendimiento en la predicción de riesgo tromboembólico en comparación con las otras escalas, si bien esta mejora es modesta (120). Por ello, las GPC se siguen posicionando a favor de la utilización de CHA₂DS₂-VA debido

a su simplicidad y escasa diferencia predictiva con respecto a GARFIELD-AF, que resulta mucho más difícil de aplicar.

El componente común en todas las escalas es haber presentado un ictus previo, ya que este es el factor de riesgo que muestra mayor asociación para presentar un nuevo evento embólico (110). A pesar de que todavía existen grandes interrogantes en la estimación del riesgo tromboembólico y aplicabilidad de calculadoras de riesgo en pacientes con ERC y hepatopatía crónica, las GPC continúan recomendando la utilización de la calculadora CHA₂DS₂-VA en todos los individuos con FA.

Ningún score de estimación de riesgo tromboembólico recoge la hepatopatía, sí en cambio la ERC: R₂CHADS₂, ATRIA y GARFIELD-AF

Ninguna de las escalas de riesgo previamente descritas incluye la hepatopatía como componente en la predicción de riesgo embólico. Y es que la hepatopatía en la predicción del riesgo isquémico ha sido tradicionalmente poco estudiada, debido a que existía la creencia de que los pacientes con fases avanzadas de hepatopatía se encontraban “auto-anticoagulados”, debido a la reducción de la función plaquetaria, bajos niveles circulantes de factores procoagulantes y tendencia a sangrados (121). Sin embargo, recientemente se ha visto que esta creencia es falsa, asociándose la hepatopatía a incremento de riesgo tromboembólico (122).

1.6. ANTICOAGULACIÓN

Entre las opciones terapéuticas disponibles en FA están los fármacos antivitamina K (AVK) (warfarina y acenocumarol) y los ACOD (dabigatrán, edoxabán, apixabán y rivaroxabán). Para conocer su mecanismo de actuación, en primer lugar hablaremos del proceso de formación de trombo, del sistema de anticoagulación natural y ya posteriormente de la farmacoterapia.

1.6.1. Cascada de anticoagulación

La cascada de la coagulación consta de una serie compleja de eventos bioquímicos que ocurren en la superficie celular e incluye tres fases: activación, amplificación y propagación. Esta respuesta será contrarrestada por el sistema de anticoagulación, proceso resumido en la lámina 10.

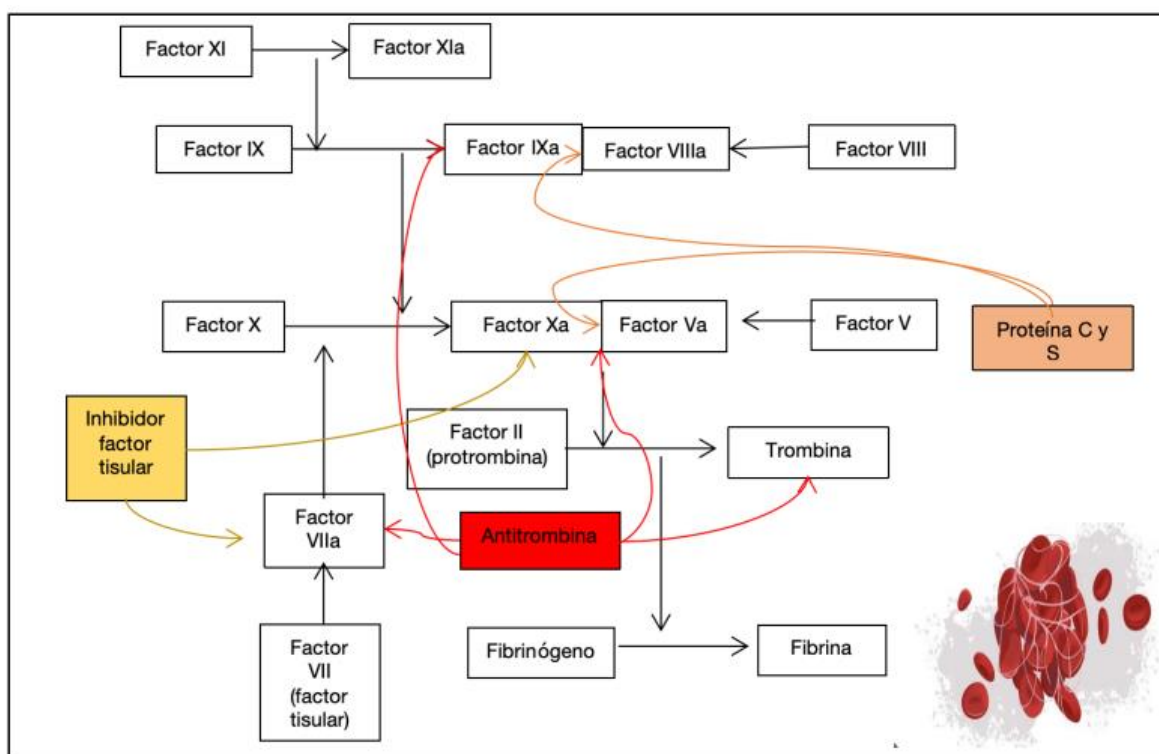


Lámina 10. Cascada de anticoagulación

La cascada de coagulación tiene dos vías principales: la vía extrínseca (o vía del factor tisular) y la vía intrínseca, que convergen en una vía común que lleva a la formación de trombina, con el fin de crear un trombo estable (Figura 3)

Vía extrínseca: Una vez que se produce daño en el vaso, las células endoteliales liberan una glicoproteína transmembrana denominada factor tisular (factor III; FT) que activa al factor VII. El factor VIIa activa el factor X, en el que se inicia la vía común. La actividad de esta vía se mide en laboratorio mediante el tiempo de protrombina (TP). Una escala basada en el TP es el INR, empleada para el ajuste de los AVK.

Vía intrínseca: tras daño vascular y consecuente exposición de colágeno endotelial, se activa el factor XII. Este a su vez activa al factor XI, al factor IX y finalmente al factor X. Esta vía se evalúa a través del tiempo de tromboplastina (TTPA).

Vía común: La activación del factor activa la protrombina (factor II), formando trombina. El factor V actúa como cofactor para la activación de la trombina. La trombina es la enzima central en el proceso de coagulación ya que a su vez activa las plaquetas, activa factores de coagulación y convierte el fibrinógeno en fibrina.

Tanto el TP (o el INR) como el TTPA han sido empleados para evaluar el riesgo de sangrado en hepatopatía crónica. Son además integrantes de escalas de uso cotidiano de evaluación hepática, como el MELD score o el score Child-Pugh, en el que uno de los

componentes es el INR. Sin embargo, el uso del TP y TTPA en la hepatopatía crónica es objeto de profunda discusión, ya que estos test muestran una pobre correlación con la aparición de sangrado gastrointestinal, paradigma de evento hemorrágico en este contexto (123).

La trombina generada en la fase inicial amplifica la coagulación a través de la activación de plaquetas y de factores de coagulación. La trombina se une a receptores presentes en la superficie de las plaquetas, provocando la liberación de mediadores procoagulantes. Estas plaquetas activadas exponen fosfolípidos cargados negativamente en sus membranas, lo que proporciona una superficie adecuada para que los complejos enzimáticos de la coagulación (como el complejo protrombinasa (Xa-Va) y tenasa) actúen. La trombina activa el factor V, el factor VIII y el factor XI, intensificando el proceso de coagulación.

Durante la fase de propagación, la formación de trombina continúa acelerándose, lo que resulta en una mayor conversión de fibrinógeno en fibrina. Una vez que se ha formado la red de fibrina, esta necesita ser estabilizada para formar un coágulo duradero y resistente. El factor XIII (activado por la trombina a factor XIIIa) cataliza la formación de enlaces covalentes entre las hebras de fibrina, transformando la red de fibrina en una estructura más estable. Esto le permite resistir la disolución prematura y proporcionar una estructura física sólida.

Si bien la vía extrínseca ha sido ampliamente estudiada, la vía intrínseca ha sido escasamente considerada en investigación durante muchos años, y esto probablemente se haya debido a la escasa repercusión clínica de los déficit congénitos asociados. Un ejemplo de ello es el déficit congénito del factor XI, también conocido como hemofilia C o enfermedad de Rosenthal. Estos pacientes tienen un menor riesgo de sufrir eventos tromboticos, aunque con una mínima tendencia hemorrágica (sangrado tras eventos traumáticos o menorragias abundantes). Durante años, se consideró que esta ligera propensión al sangrado de los pacientes con déficit de factor XI indicaba que este factor desempeñaba un papel secundario, menor, en la coagulación. Esto resultó ser falso, constituyendo en la actualidad una de las principales vías de investigación en el desarrollo de fármacos anticoagulantes (124).

El sistema de anticoagulación está formado por diferentes vías:

Vía dependiente de la antitrombina III: La antitrombina III (AT III) es una glicoproteína sintetizada principalmente en el hígado que actúa inhibiendo principalmente la trombina y el factor Xa. También inhibe a los factor IXa, factor XIa y factor XIIa.

Vía dependiente de la proteína C y proteína S: Este sistema, dependiente de vitamina K es otro regulador crítico de la coagulación y actúa principalmente sobre los factores

activados Va y VIIa. Para su activación, precisa la unión de la trombomodulina (glicoproteína de la superficie endotelial que actúa como regulador) a la trombina.

Vía dependiente del inhibidor del factor tisular: El inhibidor del factor tisular (FT) es una proteína que actúa inhibiendo directamente el complejo FT-FVIIa. Cuando se une a Xa, forma un complejo ternario con FT-FVIIa, bloqueando la activación de la coagulación por esta vía.

Una vez que el coágulo ha cumplido su función, el sistema fibrinolítico se activa para degradar la red de fibrina, a través de la plasmina. La conversión de plasminógeno en plasmina es mediada principalmente por dos activadores: el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y la uroquinasa (u-PA). Una vez activada, la plasmina digiere las hebras de fibrina en productos de degradación de fibrina, disolviendo el coágulo.

1.6.2. Relación fisiopatológica: Incremento de riesgo protrombótico en ERC

El estado protrombótico de la ERC ha sido ampliamente estudiado, y se relaciona con la tríada de Virchow, que incluye los siguientes componentes: estasis sanguínea, daño endotelial e hipercoagulabilidad. La FA condiciona un fracaso de la contracción auricular, situación de estasis sanguínea, que se acentúa de manera marcada a medida que disminuye la TFG, evidenciado por la mayor presencia de eco contraste espontáneo y velocidades bajas en la aurícula izquierda a medida que desciende la TFG (125). El segundo componente de la tríada de Virchow hace referencia a anomalías en la pared del vaso sanguíneo, fundamentalmente en forma de disfunción endotelial. El factor que resulta crucial es el incremento del factor de von Willebrand en ERC. Además, se han detectado niveles de endotelina-1 y AMPc incrementados en pacientes con ERC (126). El tercer componente refleja las anomalías en los constituyentes de la sangre, esto es, el incremento de factores procoagulantes, y activación plaquetaria, generando un estado pro-inflamatorio (127). La activación plaquetaria se produce desde etapas iniciales de ERC, y progresa a medida que disminuye la TFG (128).

1.6.3. Relación fisiopatológica: Incremento del riesgo protrombótico en NAFLD, fibrosis y cirrosis hepática

En circunstancias normales, el hígado desempeña un papel fundamental en el sistema de hemostasia al sintetizar la mayor parte de los factores pro y anticoagulantes. Los pacientes con cirrosis hepática se caracterizan por una resistencia a la acción de la trombomodulina, niveles bajos de proteína C y altos niveles de factor VIII, con un efecto neto procoagulante, resultando una falacia el concepto previo de “auto-anticoagulación en enfermedad hepática” (129). La plaquetopenia es compensada por niveles elevados de factor de von Willebrand (130). El efecto procoagulante no es exclusivo de fases avanzadas de hepatopatía crónica, sino que también se observa en estadios precoces, como

es en el caso de NAFLD (131). Este efecto procoagulante también se cree que estimula la fibrosis hepática (132). El intrincado mecanismo se resume en la lámina 11.

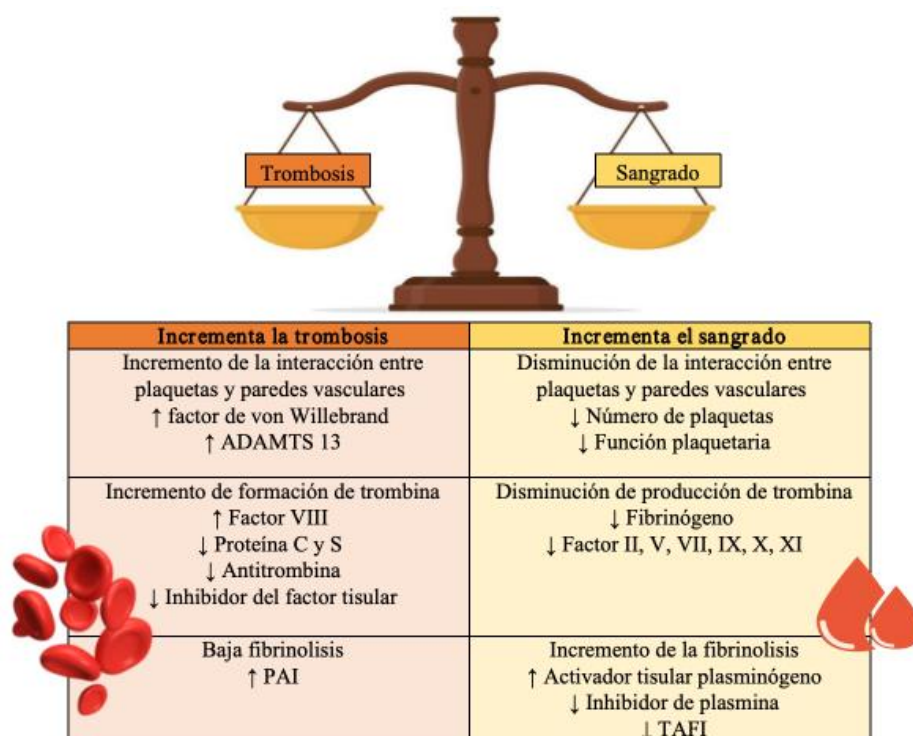


Lámina 11. Balance trombótico en hepatopatía crónica

1.6.4. Anticoagulación oral

Las características farmacológicas de los anticoagulantes orales se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Características farmacológicas de los anticoagulantes orales					
Fármaco	Warfarina	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Diana terapéutica	VKORC1	Factor Xa	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa
Semivida, horas	20-60	12	12-17	10-14	7-13
Biodisponibilidad oral, %	100	50	3-7	60	66
Aclaramiento renal, %	No	25	80	50	35
Aclaramiento hepático, %	100	75	20	50	65
Dializable	No dializable	No dializable	Parcialmente	No dializable	No dializable
Involucra a P450	Sí	Sí	No	Mínimamente	Sí
Se une a proteínas plasmáticas, %	99	87	35	55	95

Abreviaturas: VKOR1=vitamina K epóxido reductasa

Los AVK interfieren con la síntesis de los factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), y disminuyen la producción de proteína C y S. Si bien en nuestro medio es más frecuente la utilización de acenocumarol, la warfarina es el AVK más empleado en todo el mundo. Para su adecuado control se emplea el INR. Tanto en ERC como en hepatopatía crónica se evidencia dificultad para el mantenimiento de INR en rango terapéutico (133, 134), y esto se ve incrementado a medida que empeora la TFG. Ello tiene importantes implicaciones, ya que dos tercios de los eventos tromboembólicos suceden en INR en rango infraterapéutico (135). Por otra parte, en la hepatopatía crónica avanzada es común encontrar el TP prolongado, y este es uno de los motivos por los cuales no se considera adecuada la evaluación de riesgo hemorrágico mediante el TP en estos pacientes. Sin embargo, las recomendaciones actuales continúan estableciendo la medición de INR para el control de todos los pacientes bajo AVK. Los AVK son eliminados en el hígado, donde se degradan a un metabolito inactivo (mediante un mecanismo dependiente de citocromo P-450). No dependen por tanto del riñón para su eliminación (136).

Los AVK no dependen del riñón para su depuración.
El ACOD con mayor depuración renal es el dabigatrán, y el de menor, apixabán.

Los ACOD dirigen su acción hacia la vía común, inhibiendo el factor IIa (dabigatrán) y el factor Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán) respectivamente. El ACOD con mayor depuración renal es el dabigatrán, y el de mayor depuración hepática es el apixabán. Conforme progresa la hepatopatía crónica, disminuye la albúmina, hecho relevante en aquellos fármacos con mayor tendencia a unirse a proteínas plasmáticas, como la warfarina, el rivaroxabán o el apixabán, por lo que la fracción libre aumentará. Además, la actividad del citocromo P450 disminuye en la hepatopatía crónica, por lo que disminuirá la depuración de warfarina, apixabán y rivaroxabán, que dependen de este mecanismo.

La evidencia respecto a los anticoagulantes orales en ERC y hepatopatía crónica resulta limitada y contradictoria. Para revisar la evidencia analizaremos en primer lugar el contexto de ERC y a continuación el de hepatopatía crónica.

1.6.4.1. Anticoagulación oral en enfermedad renal crónica

A través de la TFG, diferenciaremos dos escenarios para el análisis de la evidencia sobre anticoagulación en ERC: $TFG \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ y ERCA ($TFG < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).

$$TFG \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$$

La mayoría de los estudios sobre AVK en pacientes con ERC son observacionales y retrospectivos. El Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) III fue un ensayo clínico controlado aleatorizado en pacientes con FA en ERC en estadio III, que comparó la

utilización de warfarina ajustada con objetivo INR entre 2 y 3 frente a la administración de aspirina más warfarina a dosis baja no ajustada. La warfarina con dosis ajustada se asoció a una reducción marcada de eventos tromboembólicos (ictus isquémico y embolia sistémica). El estudio no tuvo potencia suficiente para evaluar los eventos de sangrado (137). Dahal y colaboradores publicaron un metanálisis en 2016, incluyendo más de 48 000 pacientes con ERC y FA, de los cuales alrededor de 12000 se encontraban bajo tratamiento con warfarina. Encontraron en aquellos bajo warfarina y ERC no terminal una reducción del riesgo de eventos embólicos, sin un incremento del riesgo de sangrado. Cabe destacar que este metaanálisis no analizó de forma pormenorizada los eventos por estadio de ERC (138).

Los cuatro principales ACOD se estudiaron en ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego y de gran tamaño que incluyeron pacientes con ERC y demostraron la no inferioridad o superioridad de los ACOD sobre la warfarina para la prevención de eventos tromboembólicos. Se incluyeron pacientes con una TFG de al menos 25 ml/min en el ensayo pivotal de apixaban, y al menos 30 ml/min en el resto de ACOD (139-142). Si observamos las características basales de los pacientes incluidos, la proporción de pacientes con TFG < 50 mL/min/1.73 m² es baja, tal y como se representa en la figura 5.

El ensayo pivotal de apixabán incluyó pacientes con TFG >25 ml/min
El resto de ensayos de ACOD, TFG >30 ml/min

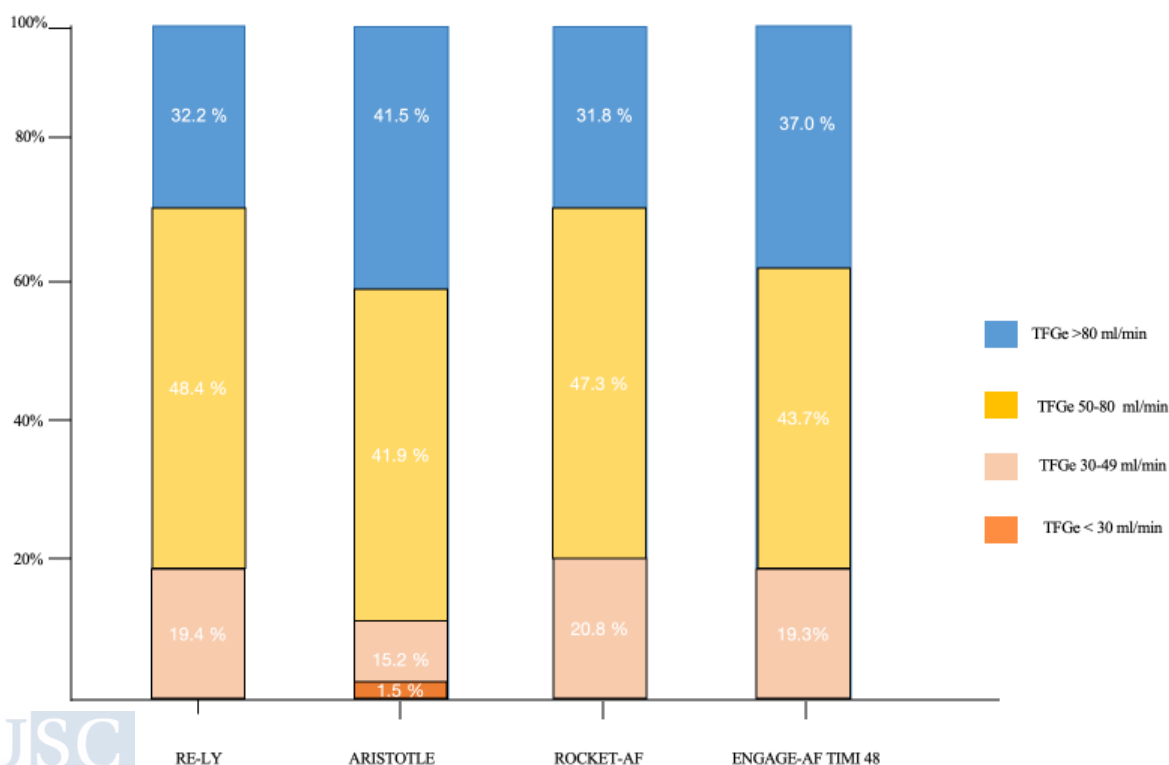


Lámina 12. Distribución de la función renal de los ensayos pivotaes de ACOD.

Debido a que en los ensayos pivotaes los pacientes con ERC no se encuentran adecuadamente representados, varios estudios a posteriori persiguieron refrendar la eficacia de los ACOD en pacientes con $\text{TFG} \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Un ejemplo es un subestudio del AVERROES, realizado en pacientes con ERC estadio III y FA, que comparó apixaban 5 mg frente a aspirina. El empleo de apixaban redujo significativamente el riesgo embólico sin aumentar el riesgo de sangrado mayor (143). En un subestudio del ARISTOTLE en pacientes con una TFG entre 30-50 ml/min, cuando se comparó apixabán con warfarina, apixabán fue más eficaz y seguro (144). Un subestudio del ENGAGE que comparó edoxabán con warfarina también observó reducción del riesgo embólico de edoxabán independientemente de la TFG en pacientes de al menos $\text{TFG} \geq 30 \text{ mL/min}$ (145). Un metanálisis que incluyó los estudios pivotaes de ACOD previamente comentados demostró la superioridad de los ACOD sobre warfarina en pacientes con $\text{TFG} \geq 30 \text{ mL/min}$ en la reducción de eventos tromboembólicos (146).

ERCA ($\text{TFG} \leq 29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)

Los datos para pacientes con ERCA que reciben warfarina son limitados, con evidencia contradictoria. Los estudios muestran resultados más dispares a medida que disminuye la TFG. Una de las principales limitaciones recae en el carácter de los estudios, retrospectivos y por intención a tratar, encontrando evidencia a favor de la anticoagulación y en contra su utilización.

Entre la evidencia a favor, destacamos un estudio de 532 pacientes con $\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, en el que el empleo de warfarina asoció menor riesgo embólico sin incremento del riesgo de sangrados (147). En un registro con 132 pacientes, se demostraron similares hallazgos (148). Bonde y colaboradores publicaron en 2016 un gran estudio observacional a partir de 17349 pacientes con ERC y FA, con interesantes conclusiones. Encontraron que en todos los estadios de ERC, la warfarina se asoció a incremento de sangrado, y que la disminución de riesgo embólico se produjo en pacientes con $\text{TFG} \geq 15 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$ (149).

Un importante porcentaje de pacientes en ERCA que inicia warfarina termina abandonando el tratamiento. De ahí a que el análisis por intención a tratar probablemente no sea el enfoque adecuado para analizar la eficacia de los anticoagulantes en este grupo. Esto fue corroborado en un estudio en el que fueron incluidos más de 12000 pacientes en hemodiálisis, en el que se observó que el 70% de los pacientes interrumpieron warfarina en el primer año. Si analizamos los resultados por intención a tratar, encontramos disminución de eventos embólicos, pero analizando por protocolo, no observamos diferencias (150). En contraste con estos estudios, dos grandes metanálisis no lograron demostrar beneficios en reducción de eventos embólicos o disminución de mortalidad asociado al uso de warfarina. Sin embargo, sí demostraron un aumento del riesgo de sangrado (151-152)

El 70% de los pacientes en hemodiálisis abandonó tratamiento con warfarina en el primer año de seguimiento¹⁵⁰

En un metanálisis con más de 9000 pacientes se evidenció en realidad un aumento del riesgo de ictus con warfarina (a expensas de sangrado intracraneal), además de un mayor riesgo de sangrado (153). Varios estudios de menor tamaño no demostraron ningún beneficio en términos de mortalidad o prevención de eventos embólicos (154-159).

En lo relativo a los ACOD, la evidencia sobre su uso en ERCA es limitada y las recomendaciones de dosificación se basan en pequeños estudios farmacológicos.

Dabigatrán es el único ACOD no recomendado en estadio IV de función renal

Dabigatrán es el ACOD con mayor eliminación renal, y el que genera más preocupación su utilización. Es el único ACOD no recomendado en estadio IV de función renal (Este posicionamiento es en Europa, en Estados Unidos sí es permitido su uso). Un pequeño estudio en pacientes en hemodiálisis evidenció mayor mortalidad y mayor riesgo de sangrado con dabigatrán en comparación con warfarina (160). Si bien en este estudio rivaroxabán también asoció peores resultados frente a warfarina, Weir y colaboradores compararon rivaroxabán frente a warfarina en una cohorte mayor de 781 pacientes con ERCA estadio IV y V, no evidenciándose diferencias ni en ictus ni en sangrados (161). Existe también evidencia a favor de la utilización de edoxabán y apixabán en ERCA (162, 163). En la figura 6 se resume el posicionamiento de las GPC sobre uso de ACOD en ERC.

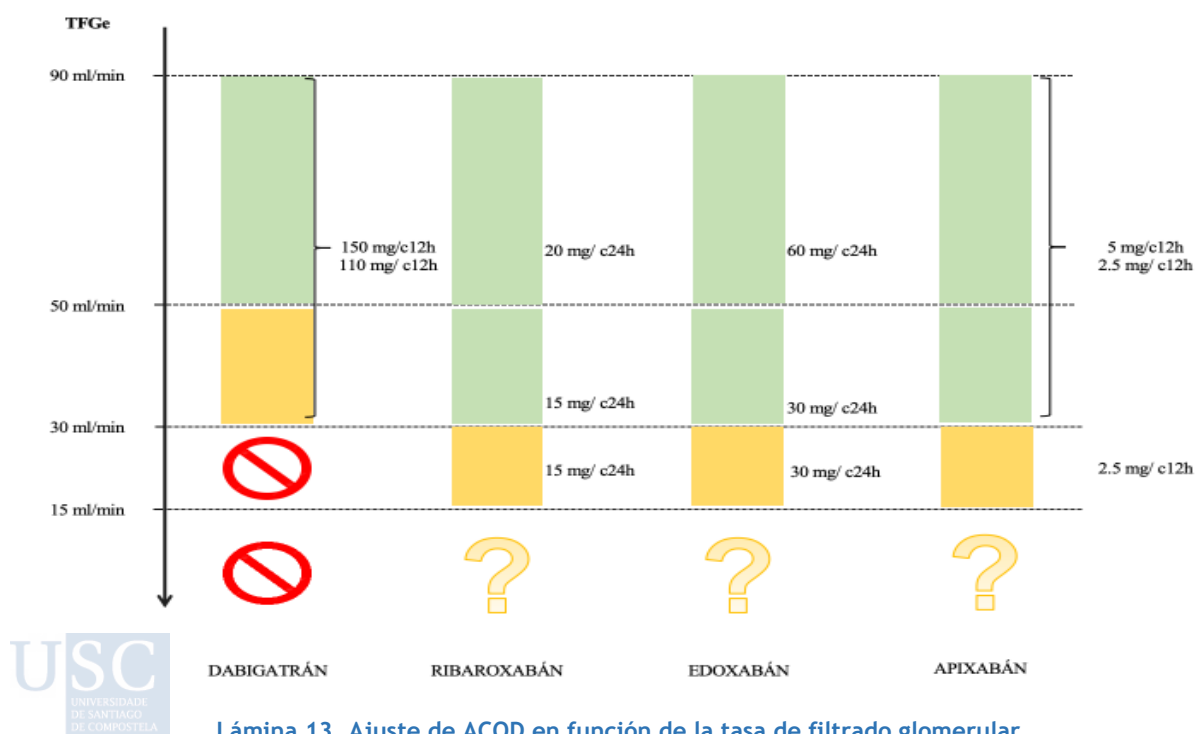


Lámina 13. Ajuste de ACOD en función de la tasa de filtrado glomerular.

Apixabán es el ACOD con menor eliminación renal, y es por tanto en el que más se está investigando su utilización en ERCA. Existe cierta evidencia a favor de su utilización en ERCA. Un estudio retrospectivo de 146 pacientes (40 en diálisis) que comparó apixaban frente a warfarina demostró tendencia a menor sangrado, sin diferencias en eventos embólicos (164). Otro estudio reciente comparó 74 pacientes en diálisis con apixabán con 50 pacientes en diálisis con warfarina, y demostró una menor incidencia de sangrados con apixabán (165). Sin embargo, faltan comparaciones entre los diferentes ACOD en ERCA.

1.6.4.2. Anticoagulación oral en hepatopatía crónica

Las agencias de regulación del medicamento (FDA y EMA) recomiendan el empleo del score de Child-Pugh para clasificar el grado de disfunción hepática para ajuste farmacológico (166, 167). Esta escala se basa en el empleo de variables clínicas (ascitis y encefalopatía), bioquímicas (albúmina, bilirrubina y INR) para evaluar la severidad de la hepatopatía en tres grados: leve (A), moderado (B) y severo (C) (Tabla 8).

Tabla 8. Score de Child-Pugh			
Puntuación	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina total, mg/dl	< 2	2-3	> 3
Albúmina sérica, g/dL	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ascitis	Ninguno	Leve	Moderado/severo
Encefalopatía	Ninguno	Grado I-II	Grado III-IV
Puntuación: Child Pugh A (5-6); Child Pugh B (7-9); Child Pugh C (10-15)			

Siguiendo estas directrices, el documento de consenso de la EHRA sobre utilización de ACOD, establece unas recomendaciones de empleo de ACOD en hepatopatía crónica en base a este score (168) (Tabla 9). Además, se recomienda antes el inicio de la terapia la realización de pruebas de función hepática, recuento de plaquetas y perfil de coagulación, evitando su inicio en presencia de plaquetopenia grave.

Tabla 9. Recomendaciones EMA, EHRA y FDA sobre uso de anticoagulantes orales en función de la severidad de la hepatopatía crónica

Anticoagulante oral	Child-Pugh	FDA	EMA	EHRA
Warfarina	A	INR terapéutico	INR terapéutico	INR terapéutico
	B			
	C			
Apixabán	A	No ajuste de dosis	Utilizar con cautela No ajuste de dosis	No ajuste de dosis
	B	Utilizar con cautela No ajuste de dosis		Utilizar con cautela
	C	No recomendado	No recomendado	No recomendado
Dabigatrán	A	No ajuste de dosis	No recomendado si AST/ALT >2 veces el límite superior de la normalidad	No ajuste de dosis
	B	Utilizar con cautela No ajuste de dosis		Utilizar con cautela
	C	No recomendado		No recomendado
Edoxabán	A	No ajuste de dosis	Utilizar con cautela No ajuste de dosis	No ajuste de dosis
	B	No recomendado		Utilizar con cautela
	C		No recomendado	No recomendado
Rivaroxabán	A	No ajuste de dosis	No ajuste de dosis	No ajuste de dosis
	B	No recomendado	No recomendado	No recomendado
	C			
Abreviaturas= ALT: alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; EMA: Agencia Europea de Medicamento; FDA: Food and Drug Administration; INR: international normalized ratio.				

Aunque la warfarina se ha utilizado tradicionalmente en la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática que requieren ACO, los ACOD podrían considerarse alternativas seguras en determinados pacientes.

Apixabán y rivaroxabán se eliminan principalmente por el hígado, siendo dabigatrán el que menos se elimina por esta vía. También es necesario tener en cuenta la disminución de la síntesis de albúmina en el hígado a mayor grado de hepatopatía, por lo que se puede asociar a incremento de fracción libre del fármaco. Los ACOD con menor metabolización hepática (ya que su metabolismo no depende prácticamente del citocromo P-450) son dabigatrán y edoxabán. En comparación con los AVK, los ACOD son menos dependientes del aclaramiento hepático y tienen una vida media más corta. Rivaroxabán, debido a ser el único en el que en su metabolismo está involucrado el citocromo P-450, es el único ACO no recomendado en estadio Child-Pugh B. El resto de los ACOD pueden emplearse con cautela en este estadio. En estadio Child-Pugh C, el único ACO permitido es AVK.

**El único ACOD no permitido en Child-Pugh B: rivaroxabán
En Child-Pugh C únicamente se recomienda AVK**

El uso de AVK en hepatopatía crónica plantea varias dificultades. Si bien el INR objetivo para la población general se sitúa entre 2 y 3, muchos pacientes con hepatopatía crónica presentan prolongación del mismo en ausencia de AVK, lo que dificulta establecer un INR objetivo terapéutico específico en esta población (169). Hasta la fecha, ningún estudio prospectivo ha evaluado la seguridad y eficacia de AVK en hepatopatía crónica, y la evidencia actual procede de estudios retrospectivos observacionales. En un análisis de 10.336 pacientes con cirrosis hepática y una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 en Taiwán, la warfarina se asoció con una reducción del riesgo tromboembólico en un 24% en comparación con no emplear ninguna terapia antitrombótica. La terapia antiagregante no consiguió reducción de eventos isquémicos. No se objetivó aumento de sangrado intracraneal, si bien este estudio presenta notables limitaciones, al no disponer de datos sobre INR terapéutico y el escaso número de pacientes bajo AVK (un 7% de la muestra) (170). En la misma dirección, en un estudio danés también se observaron hallazgos similares en individuos con enfermedad hepática y FA, aunque solo en el caso de una puntuación CHA₂DS₂-VASc de ≥ 2 para hombres y ≥ 3 para mujeres (171). Este estudio utilizó una definición más amplia de hepatopatía, incluyendo pacientes con y sin cirrosis hepática.

Los pacientes con hepatopatía han sido excluidos de los ensayos pivotaes de ACOD (Tabla 10), por lo que la evidencia disponible de su utilización es limitada, y procede de registros observacionales. Una limitación importante de estos registros se encuentra en la heterogeneidad en la definición de enfermedad hepática.

Tabla 10. Criterios de exclusión relacionados con hepatopatía en los estudios pivotaes de ACOD	
ROCKET-AF	Enfermedad hepática conocida o ALT >3 veces el límite superior de la normalidad
ARISTOTLE	ALT o AST >2 veces el límite superior de la normalidad o bilirrubina total $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad
ENGAGE-AF TIMI 48	Hepatopatía en momento actual, ALT o AST >2 veces el límite superior de la normalidad o bilirrubina total $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad
RE-LY	Hepatopatía
Abreviaturas= ALT: alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa;	

Un metanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de los ACOD frente a la warfarina concluyó que los ACOD son al menos no inferiores al tratamiento con warfarina en pacientes con enfermedad hepática, incluso en aquellos que han progresado a cirrosis hepática (172). El problema de este estudio reside en su gran heterogeneidad, probablemente debida al incluir hepatopatía en diferentes grados de severidad, por lo que sus resultados deben de ser interpretados con cautela. Un gran registro coreano de individuos con FA y enfermedad hepática comparó ACOD frente AVK. El tratamiento con ACOD se asoció a un menor riesgo embólico y de sangrados en comparación con la

warfarina (173). En este estudio debemos destacar el el alto porcentaje de pacientes con dosis reducida de ACOD. Ni las agencias de regulación ni el documento de consenso de la EHRA recomiendan la utilización de dosis reducida de ACOD, a pesar de que existe una tendencia a su empleo por la percepción de disminución del riesgo hemorrágico con esta posología (174).

Por lo tanto, los ACOD parecen tener un mejor desempeño en términos de eficacia y seguridad que los AVK en hepatopatía crónica, si bien esta evidencia es limitada.

1.7. EVALUACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO

El inicio de la anticoagulación supone un incremento de los eventos hemorrágicos, suceso que puede llegar a ser mortal. Son muchos los factores de riesgo hemorrágico identificados (modificables y no modificables), entre los que se incluyen factores clínicos, biológicos y genéticos. La complicación hemorrágica más temida es el sangrado intracraneal. Los ACOD han demostrado una reducción de alrededor el 50% de este riesgo respecto a los AVK en los ensayos pivotaes. Como herramienta de cribado de riesgo hemorrágico, las GPC actuales proponen la utilización de la escala HASBLED (175). Esta escala sigue una filosofía similar a la escala CHA₂DS₂VASC, apostando por la simplicidad, en detrimento de la capacidad predictiva, que también resulta moderada. De forma similar a CHA₂DS₂VASC, una de sus fortalezas es la capacidad de identificar a los individuos de bajo riesgo. Tiene como finalidad evaluar el riesgo a un año de hemorragia mayor, definida como sangrado intracraneal, hospitalización por sangrado, caída de la hemoglobina >2g/dL o necesidad de transfusión. Una puntuación elevada en la calculadora HAS-BLED, o en cualquier otra calculadora de riesgo hemorrágico, no obliga a suspender la ACO. En aquellos pacientes identificados como de alto riesgo hemorrágico debemos centrar nuestra atención en los factores de riesgo modificables con el objetivo de suprimirlos.

La escala HASBLED incluye la anomalía en la función renal o hepática como factor de riesgo.

La definición de anomalía en la función renal abarcó la diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica superior a 200 mmol/L (2,26 mg/dl). De forma práctica, para un varón de 50 años, dicha creatinina correspondería a un FGe de 33 ml/min/1,73 m² empleando CKD-EPI. La definición de anomalía de la función hepática incluyó la presencia de hepatopatía crónica o evidencia bioquímica de alteración hepática significativa, una definición poco concreta y amplia, sujeta a interpretación.

Tabla 11. Score de HASBLED

Letra	Factor de riesgo	Puntuación
H	Hipertensión arterial (PAS $\geq$ 160 mm Hg)	+1
A	Anomalía en la función hepática o renal	+ 1 o 2
S	Ictus previo	+1
B	Tendencia a sangrados o predisposición	+1
L	Tiempo en intervalo terapéutico INR $<$ 60%; o INR lábil	+1
E	Edad avanzada $\geq$ 65 años	+1
D	Fármacos (tratamiento concomitante con AAS o AINEs) o consumo excesivo alcohol	+1 o 2

Anomalía en la función renal: diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica superior a 200 mmol/L (2,26 mg/dl).

Anomalía en la función hepática: hepatopatía crónica o evidencia bioquímica de alteración hepática significativa

Consumo excesivo de alcohol: $\geq$ 8 unidades semanales.

Existen otras escalas de cribado no incluidas en las actuales GPC, con valores predictivos en sus estudios originales similares a HASBLED (Estadístico C 0,72). Estas fueron la escala ATRIA (Estadístico C 0,74) (176), HEMORR2HAGES (estadístico-C 0,67) (177) y ORBIT (estadístico C de 0,67) (178). No se considera que aporten valor añadido a HASBLED.

En el ATRIA se incluyeron como factor de riesgo pacientes con ERCA, en ORBIT y en HEMORR2HAGES pacientes con enfermedad renal o hepática con una definición similar a HASBLED.

A pesar de que no se realizan recomendaciones específicas de su empleo en ERC, estas escalas no muestran una adecuada predicción del sangrado en ERC, particularmente en estadio terminal en diálisis (179, 180). En general, la capacidad predictiva de estas escalas en ERC es pobre (181).

1.7.1. Riesgo hemorrágico en ERC

El incremento del riesgo hemorrágico en ERC se reflejó en un estudio practicado en una cohorte de 516197 pacientes con ERC, no anticoagulados, en el que se observó que por cada 10 ml/min/1,73 m² de disminución de TFG, se incrementó el riesgo hemorrágico en un 9% tras ajuste por otros factores de riesgo. También se observó incremento del riesgo hemorrágico en relación a incremento de albuminuria (182). Los eventos hemorrágicos en ERC son importantes, ya que conllevan un significativo incremento de la mortalidad, por lo que su prevención es importante (183). El incremento del riesgo hemorrágico en ERC se debe principalmente a disfunción plaquetaria (184). El sangrado en ERC no solo se debe a sangrado gastrointestinal, sino que el sangrado intracraneal también se ve incrementado en este subgrupo. En este sentido, en un estudio japonés se

describió que la incidencia de ictus hemorrágico en pacientes con hemodiálisis es hasta 10 veces superior a la población general (185).

1.7.2. Riesgo hemorrágico en hepatopatía crónica

La cirrosis hepática no solo se asocia a incremento de sangrado gastrointestinal, también a incremento de sangrado intracraneal. Existe evidencia sobre un riesgo significativamente mayor de hemorragia intracraneal en personas con cirrosis hepática o enfermedad hepática alcohólica no cirrótica (186, 187). En estadios precoces, en NAFLD, existe incertidumbre a este respecto. Los mecanismos que generan este incremento del riesgo hemorrágico ya han sido comentados anteriormente.

Siguiendo el modelo AF-CARE, una vez evaluada la comorbilidad y el riesgo tromboembólico en ERC y hepatopatía crónica, el siguiente paso es el manejo sintomático, que comentaremos a continuación.

1.8. CONTROL DE SÍNTOMAS

Los pacientes con FA presentan gran variabilidad en cuanto sintomatología, ya que puede cursar la FA asintomática o bien causar gran repercusión clínica. Las GPC recomiendan estratificar la FA de acuerdo al patrón clínico de presentación y a la sintomatología para establecer la estrategia terapéutica más adecuada (estrategia de control de frecuencia o bien estrategia control de ritmo).

1.8.1. Clasificación de acuerdo a sintomatología

El patrón clínico de presentación atiende a la duración de la FA, que define la “carga de FA”. En el año 2003 se publica el primer documento de consenso sobre la nomenclatura y clasificación de la FA (188). Desde dicha publicación, en las sucesivas actualizaciones del documento se mantuvo la definición de primer episodio, persistente de larga duración y permanente (189, 190, 191). Desde el año 2016, el modo de terminación (ya sea espontáneo, mediante cardioversión eléctrica o farmacológica), ya no se tiene en cuenta para la estratificación. Si coexisten dos patrones, la FA será clasificada según el patrón predominante (Tabla 12). La mayoría de los pacientes con FA de primer episodio presentan cardioversión espontánea (192). Y también la mayoría van a presentar recurrencias. Tan solo un pequeño porcentaje (2-3%) permanecen sin recurrencias (193). La distinción entre paroxística y persistente muchas veces resulta difícil de determinar. Además, existe discordancia entre la valoración clínica a través de la anamnesis del paciente y la del registro a través de la monitorización continua del ritmo para clasificar la FA. En un estudio reciente se refleja una ínfima concordancia (Coeficiente Kappa de Cohen de 0,12) entre la sintomatología y lo reflejado por los dispositivos para clasificar la

FA de acuerdo al patrón clínico de presentación (194). Esta forma de clasificar la FA se ha utilizado como estadiaje del grado de progresión de la enfermedad. Sin embargo, en el mismo estudio previamente reflejado, se destaca que en una misma categoría de FA definida por la clínica podemos encontrar pacientes con diferente grado de progresión de la enfermedad, por lo que esta clasificación puede no reflejar de manera adecuada el grado de progresión de la enfermedad, y que se debe abordar esta asunción con cautela. A pesar de ello, esta clasificación de la FA ha sido ampliamente empleada en investigación para estratificar pacientes en los ensayos clínicos. Un objetivo habitual en estudios de FA que evalúan tratamientos es la recurrencia de FA o la FA persistente. Habitualmente estos objetivos son evaluados en base a lo que refleja el paciente a través de su sintomatología, o bien a través de periodos cortos de monitorización, lo cual se ha demostrado ser impreciso (195). Esta clasificación sustenta la base sobre la que se establece la estrategia de control de ritmo en nuestra práctica clínica. Por lo tanto, la única recomendación que se establece en la actualidad en base a esta clasificación es la terapia de control de ritmo.

Tabla 12. FA según su patrón clínico de presentación	
Patrón clínico de presentación	Descripción
Primer episodio	FA no diagnosticada con anterioridad, independientemente de la duración del episodio.
Paroxística	FA que revierte espontáneamente o tras intervención en los primeros 7 días.
Persistente	FA de más de 7 días de duración.
Persistente de larga duración	FA de más de 12 meses de duración, siempre que se haya optado por continuar estrategia de control de ritmo.
Permanente	Traduce la decisión compartida por parte del médico y del paciente de no restablecer el ritmo sinusal.
Abreviaturas: FA= fibrilación auricular	

Para evaluar la sintomatología y el impacto en la actividad diaria, la escala European Heart Rhythm Association (EHRA) fue publicada y validada (Tabla 13) (196).

Tabla 13. Escala EHRA para evaluar sintomatología en FA		
EHRA score	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	No causa síntomas
2a	Leves	Los síntomas no afectan al día a día
2b	Moderados	Los síntomas no afectan al día a día, pero preocupan al paciente
3	Severos	La actividad diaria se ve afectada
4	Incapacitantes	Los síntomas impiden la actividad
Abreviaturas: FA= fibrilación auricular; EHRA: European Heart Rhythm Association		

Cabe destacar que el 25-40% de los pacientes con FA no presenta síntomas. A pesar de ello, un tercio de los pacientes sin sintomatología declaran un nivel de calidad de vida inferior a los controles en ritmo sinusal (197). Un 15-30% de los pacientes con FA sitúan su sintomatología en EHRA 3-4, lo que refleja el impacto en la calidad de vida de la enfermedad (198). Por lo tanto, tanto en asintomáticos como en sintomáticos, la FA impacta de forma negativa en la calidad de vida. Y es que la calidad de vida es un concepto más amplio que el recogido por la sintomatología. El EHRA score no recoge las impresiones del paciente sobre el tratamiento, sus preocupaciones y satisfacción, que también resultan de importancia. Existen cuestionarios de calidad de vida específicos para FA, validados, como el AFEQT score, posteriormente denominado AF-QoL-18 (199), que incluye 7 ítems de la esfera psicológica y 11 sobre la esfera física. Debido a la subjetividad de la calidad de vida, el problema fundamental de esta herramienta es su reproducibilidad, además de su dificultad en su implementación en la práctica clínica diaria debido a su minuciosidad.

1.8.2. Estrategia terapéutica para control de síntomas

La estrategia de control de frecuencia es la más empleada, tanto en pacientes con ERC (200), como en pacientes con hepatopatía crónica. De hecho, los antiarrítmicos más empleados para control de ritmo, como son la flecainida, propafenona y amiodarona, están contraindicados en hepatopatía crónica (Tabla 14).

Tabla 14. Perfil farmacológico de los antiarrítmicos más empleados en FA				
	Eliminación hepática/renal (%)	Unión a proteínas (%)	Recomendaciones específicas en ERC	Recomendaciones específicas en hepatopatía
Flecainida	10/85	50	Reducción de dosis si TFG < 35 ml/min	Contraindicada
Propafenona	95/5	95	Inicio de tratamiento en ERCA supervisado en medio hospitalario	Contraindicada
Amiodarona	99/1	99	No requiere ajuste, no dializable	Contraindicada
Dronedarona	84	98	No requiere ajuste	Contraindicada
Bisoprolol	50/50	30	La dosis puede tener que ser reducida; no dializable	No recomendaciones específicas
Propranolol	99/1	90	No recomendaciones específicas	No recomendaciones específicas
Atenolol	1/99	5	Puede ser necesario ajuste de dosis; no dializable	No recomendaciones específicas
Carvedilol	84/16	99	Solo ajuste de dosis en ERCA; no dializable	No recomendaciones específicas
Digoxina	20/80	25	Reducción de dosis	No recomendaciones específicas
Diltiazem	65/35	80	Utilizar con cautela	Utilizar con cautela
Verapamilo	15/80	90	Reducción de dosis si TFG < 10 ml/min No dializable	No recomendaciones específicas
Abreviaturas: ERC= enfermedad renal crónica; ERC= enfermedad renal crónica avanzada; TFG= tasa de filtrado glomerular; TFG= tasa de filtrado glomerular				

En ERC, existe escasa evidencia relativa a seguridad y eficacia, tanto de la estrategia de control de ritmo, como de la estrategia de control de frecuencia (201)

1.8.2.1. Control de frecuencia

La evidencia sobre el control de la frecuencia en el tratamiento de la FA es limitada. Las GPC establecen una recomendación de clase II para un control laxo de la frecuencia (<110 lpm) en pacientes asintomáticos con FA, basada en los resultados del ensayo RACE II, que mostró que una estrategia de tratamiento de control laxo de la frecuencia (<110 lpm) no era inferior a una estrategia de tratamiento de control estricto de la frecuencia (<80 lpm) en términos de control de los síntomas y mortalidad (202). En este estudio no se compararon resultados entre diferentes grupos farmacológicos. Todavía no se han realizado estudios aleatorizados que comparen las diferentes clases de medicamentos para el control de frecuencia. Los calcio antagonistas no dihidropiridínicos (ND-CCB), contraindicados en fracción de eyección reducida, y los beta-bloqueantes (BB) son los fármacos de primera línea para el control de frecuencia. Aunque se recomiendan igualmente en las GPC, los ND-CCB se utilizan con menos frecuencia que los BB. La farmacocinética de los ND-CCB (verapamilo y diltiazem) no se altera en pacientes con ERC (203). En cuanto a los BB, existen BB que se eliminan preferentemente por vía renal y otros por vía hepática (204). Los BB hidrofílicos son atenolol y sotalol, y se eliminan fundamentalmente por vía renal. Los BB lipofílicos (bisoprolol, carvedilol, metoprolol y propranolol) son metabolizados hepáticamente y su concentración puede por tanto aumentar en pacientes con hepatopatía crónica. Aunque no existen recomendaciones específicas en hepatopatía crónica o ERC ni estudios sobre eficacia de una u otra clase, se debe emplear con cautela aquellos fármacos que son metabolizados por vía hepática en caso de hepatopatía crónica, metabolizados por vía renal en caso de ERC.

La digoxina, fármaco de segunda línea para el control de frecuencia, es eliminada fundamentalmente por vía renal. Este fármaco presenta muchas interacciones y tiene un margen terapéutico estrecho. Niveles plasmáticos de digoxina supratrapéuticos se asocian a incremento de la mortalidad (205). Es por ello que se prefiere en ERC empleo de BB o ND-CCB como objetivo de control de Fc. Si se llega a emplear, se recomienda un uso cauteloso, con reducción de dosis y control analítico estrecho.

El control de la frecuencia puede resultar en frecuencias ventriculares lentas o bloqueo cardíaco, existiendo mayor incertidumbre en ERC, ya que en ERC son frecuentes los trastornos de la conducción cardíaca (206).

1.8.2.2. Control de ritmo

Las alternativas terapéuticas destinadas a restablecer y mantener el ritmo sinusal incluyen los fármacos antiarrítmicos y procedimientos como la cardioversión eléctrica y la

ablación por catéter. Como comentamos previamente, los antiarrítmicos más utilizados (amiodarona, flecainida y propafenona), están contraindicados en hepatopatía crónica. En ERC, los efectos secundarios de flecainida y propafenona tienden a potenciarse, por lo que no es frecuente su uso. Amiodarona parece una alternativa terapéutica segura en este ERC.

Como alternativa al empleo de antiarrítmicos, se ha estudiado el empleo de ablación de venas pulmonares en pacientes con ERC, observándose mejorías significativas de la función renal tras terapia (207). A pesar de este optimismo inicial, pequeños estudios sugieren que la técnica podría no ser tan efectiva como en la población general, con alta tasa de recurrencia (208). Además, presentan más complicaciones vasculares que la población general (209). También en el contexto de fibrosis hepática, existe asociación con mayor recurrencia tras ablación (210, 211).

2

Objetivos

2. OBJETIVOS

En la práctica clínica, establecer el balance neto embólico-hemorrágico, tanto en el paciente con ERC, como en el paciente con hepatopatía crónica, supone un gran reto que dificulta la actitud terapéutica, tanto en el inicio, como en la continuación de terapia anticoagulante. El potencial efecto beneficioso de la terapia anticoagulante puede verse mitigado, no existiendo suficiente evidencia en la literatura al respecto sobre su utilización en este contexto.

Así pues, los objetivos planteados se enmarcarán en el esquema AF-CARE:

Comorbidities:

Análisis descriptivo de la magnitud de la ERC y hepatopatía crónica en pacientes con FA en nuestro medio. Manejo anticoagulante y sintomático actual en estos subgrupos.

Prevalencia de ERC y estadiaje.

Distribución de la muestra mediante el FIB-4 score. Prevalencia de cirrosis hepática.

Utilización y tipo de anticoagulante de acuerdo a función renal.

Utilización y tipo de anticoagulante de acuerdo a FIB-4 score.

Utilización y tipo de anticoagulante en pacientes con cirrosis hepática.

Utilización y tipo de antiarrítmico de acuerdo a función renal.

Utilización y tipo de antiarrítmico en pacientes con cirrosis hepática.

Avoid stroke:

Balance isquémico-hemorrágico en pacientes con FA y ERC

Analizar el riesgo tromboembólico y hemorrágico durante el seguimiento en pacientes con FA y ERC

Impacto de la presencia de fibrosis hepática en el riesgo embólico y hemorrágico de pacientes con FA

Analizar el riesgo tromboembólico y hemorrágico durante el seguimiento en etapas previas al desarrollo de cirrosis hepática, donde la incertidumbre diagnóstica es mayor.

Reduce symptoms:

Eficacia y seguridad de la terapia control de frecuencia en ERC

¿Existen diferencias entre calcio-antagonistas y beta-bloqueantes en ERC y FA?

3

Material y Métodos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar el estudio, se han empleado datos procedentes del registro CardioCHUVI-AF (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT04364516). Se trata de un registro unicéntrico y retrospectivo del área Sanitaria de Vigo (población aproximada de 430.000 personas), que incluye pacientes diagnosticados de FA entre enero de 2014 y diciembre de 2019. Los pacientes fueron inicialmente identificados a través de bases de datos administrativas, en las cuales parámetros clínicos, de laboratorio, terapéuticos y eventos en el seguimiento fueron analizados. Para la inclusión se exigió confirmación mediante ECG. El registro fue realizado respetando los principios éticos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético Autonómico de Investigación de Galicia (código HACACO-2018-01, registro 2018/258).

Los datos obtenidos fueron codificados (seudonimizados). Para el análisis no se incluyó ninguna referencia que pudiera identificar al paciente. Los datos fueron almacenados en sistemas diseñados para dicho fin. No fue preciso consentimiento informado de acuerdo con el Comité Ético debido al carácter retrospectivo del registro, asumiendo beneficio global sobre los pacientes.

El manejo de los datos procedentes del estudio cumple los requisitos marcados en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016), la normativa española de protección de datos de carácter personal vigente, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Personales y garantía de los derechos digitales, la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el RD 1716/2011.

Para asegurar la precisión y el rigor científico de la información, además de proteger su confidencialidad, se utilizaron únicamente datos que fueron depurados, verificados y validados. No se ha utilizado inteligencia artificial para la elaboración de los trabajos incluidos, obtención de resultados o análisis. Las publicaciones siguen la normativa del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

3.1. POBLACIÓN ESTUDIADA

De los 18285 pacientes con FA incluidos en el registro, para cada estudio se aplicaron criterios de inclusión/exclusión que se detallarán a continuación, con el objetivo de analizar la muestra idónea para cada trabajo.

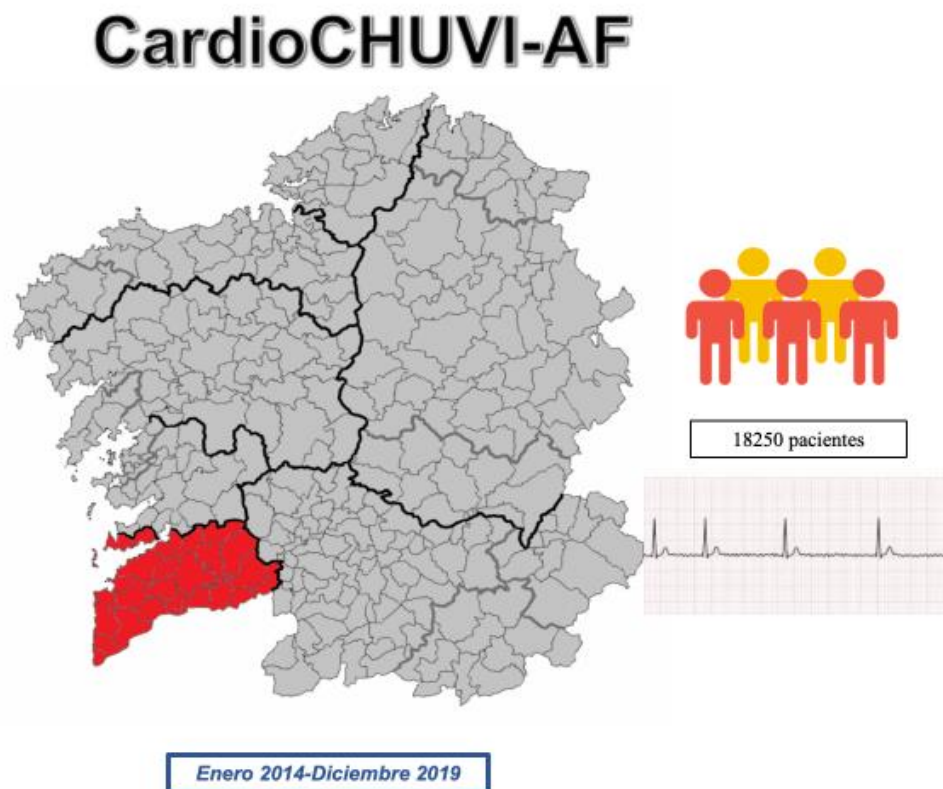


Lámina 14. Registro CardioCHUVI-AF.

3.2. ASPECTOS ESTADÍSTICOS COMUNES

Las variables continuas se representaron como media $\pm$ desviación estándar y se compararon usando pruebas t de student no pareadas cuando la variable seguía una distribución normal y con una prueba no paramétrica en caso contrario. En el supuesto de comparar más de dos medias, se empleó análisis de la varianza (ANOVA). Los datos categóricos se presentaron como frecuencia (proporciones) y se compararon usando, bien la prueba de Chi-cuadrado si la distribución era normal, bien prueba no paramétrica si no cumplía este supuesto. Se empleó el test de Shapiro-Wilk para contrastar la normalidad. Para evaluar la igualdad de varianzas se utilizó el test de Levene. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando el P valor era $< 0,05$.



Para el análisis estadístico y elaboración de gráficos se utilizó el siguiente programa: Stata-BE software, versión 16.1 (Stata Corp, College Station, Texas, EE. UU.).

3.3. MUESTRA Y ANÁLISIS ESPECÍFICO POR ARTÍCULO

Reproducción parcial del primer artículo:

Parada Barcia JA, Raposeiras Roubin S, Abu-Assi E, et al. Comparison of Stroke and Bleeding Risk Profile in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol.* 2023;196:31-37. doi:10.1016/j.amjcard.2023.03.018

Afiliaciones: Hospital Álvaro Cunqueiro Vigo

Para este estudio fueron excluidos pacientes con prótesis mecánica y estenosis mitral al menos moderada ($n= 350$). También fueron excluidos aquellos pacientes en los que no fuese posible el cálculo de la TFG ($n= 249$). Finalmente fueron analizados 15457 pacientes. La TFG fue obtenida al diagnóstico, con el valor de creatinina más próxima al diagnóstico de FA. La TFG estimada fue calculada mediante CKD-EPI.

La muestra se estratificó en tres grupos: ausencia de enfermedad renal (TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m²), ERC no avanzada (TFG 30–59 ml/min/1,73 m²) y ERCA (< 30 ml/min/1,73 m²). De este modo, identificamos 4840 (31,3%) pacientes con ERC no avanzada (TFG de 30-59 ml/min/1,73 m²) y 696 (4,50%) con TFG <30 ml/min/1,73 m². Finalmente, 9921 no presentaban ERC (64,2%) al diagnóstico de FA.

Eventos analizados

El objetivo de este estudio fue analizar, en pacientes con FA, el riesgo de sangrado mayor e ictus isquémico en función de la TFG (Figura 15). El sangrado mayor se definió utilizando el consenso de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) (212), que incluye los siguientes criterios: sangrado fatal, y/o; sangrado sintomático en un área u órgano crítico: intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular o pericárdico, o intramuscular con síndrome compartimental y/o sangrado que causa una caída en el nivel de hemoglobina de 20 g L⁻¹ (1,24 mmol L⁻¹) o más, o que conduce a la transfusión de dos o más unidades de sangre completa o glóbulos rojos (Tabla 15). El accidente cerebrovascular isquémico se confirmó empleando estudio de imagen.

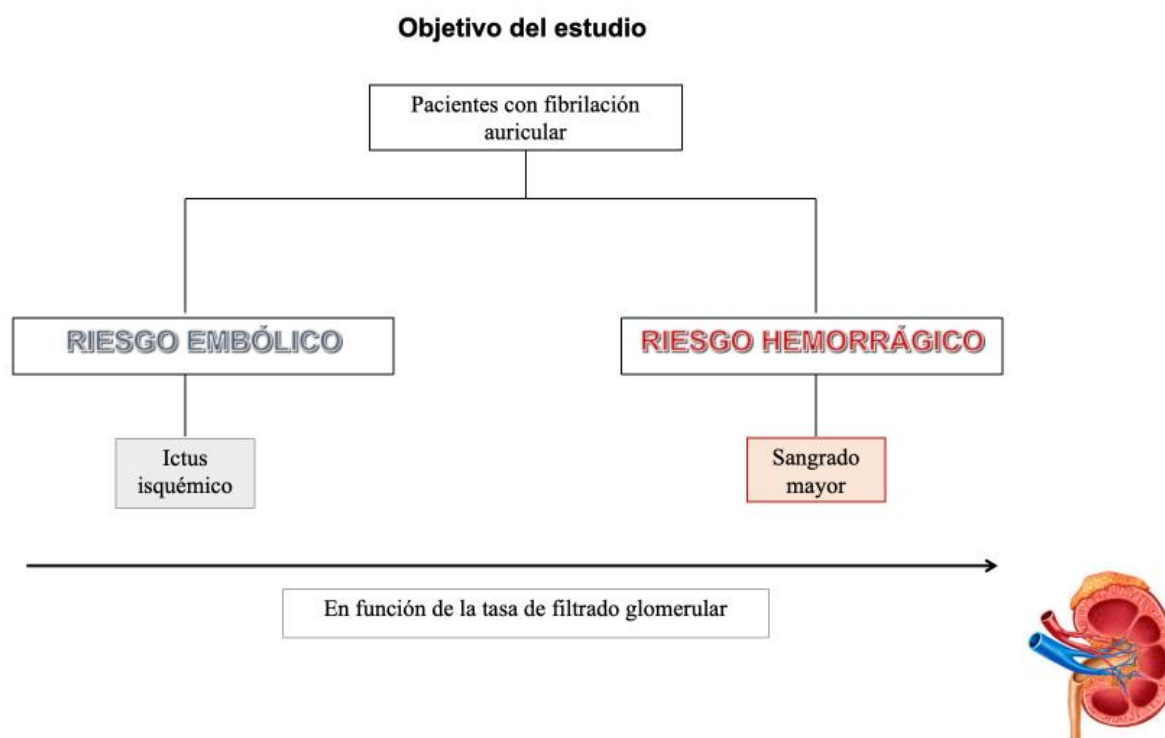


Lámina 15. Objetivo del primer estudio.

Tabla 15. Criterios de sangrado de la ISTH
Sangrado Mayor
Sangrado en lugares anatómicos críticos: intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental.
Caída de hemoglobina ≥ 2 g/dL atribuida al sangrado.
Requiere transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado eritrocitario debido al sangrado.
Necesita intervención quirúrgica o tratamiento médico urgente para controlar el sangrado.
Cualquier sangrado que resulte en muerte.
Sangrado relevante clínicamente no mayor
Cualquier sangrado que no cumple los criterios de sangrado mayor pero cumple con al menos uno de los siguientes:
Requiere intervención médica para detener o tratar el sangrado
Conlleva contacto con profesional de salud
Interfiere con la vida diaria del paciente
Sangrado menor
Todo sangrado que no cumple con los criterios de sangrado mayor ni con los de sangrado clínicamente relevante no mayor

Análisis estadístico

El riesgo de ictus isquémico y sangrado mayor en función de la TFG fue analizado mediante análisis de riesgos competitivos (modelo de Fine and Gray), siendo el evento muerte el evento competitivo. Los resultados fueron expresados como una subdistribución HR (sHR) y un IC del 95%, representados gráficamente mediante curvas de incidencia acumulada.

El modelo multivariable se ajustó incluyendo todas aquellas variables con significación clínica y aquellas que se habían asociado con mayor riesgo de ictus y sangrado mayor en el análisis univariado. De este modo, el riesgo de ictus isquémico se ajustó por edad, sexo femenino, diabetes, tratamiento antitrombótico, antecedentes de ictus o embolia sistémica, IECA o ARA II, estenosis aórtica, índice de masa corporal (IMC), puntuación CONUT, abuso de alcohol, hepatopatía, cáncer previo, demencia y FA permanente. Se desarrollaron análisis similares para estimar el riesgo de sangrado, con el uso de edad, sexo femenino, antecedentes de sangrado, HTA, ingreso previo por IC, uso de AINEs o abuso de alcohol, tratamiento antitrombótico, anemia, estenosis aórtica, insuficiencia mitral, puntuación CONUT, hábito tabáquico, hepatopatía, cáncer previo, demencia, IECA o ARA II y FA permanente.

Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos hasta la ocurrencia de alguno de los eventos contemplados en el estudio o hasta la finalización del periodo de seguimiento. La adjudicación de los eventos fue realizada por personal sanitario, entre los cuales formaron parte cardiólogos. La duración media del seguimiento fue de $4,29 \pm 1,82$ años.

Reproducción parcial del segundo artículo:

Raposeiras-Roubín S, Parada Barcia JA, Lizancos Castro A, et al. Liver fibrosis and outcomes of atrial fibrillation: the FIB-4 index. Clin Res Cardiol. 2024;113(2):313-323. doi:10.1007/s00392-023-02330-0

Afiliaciones: Hospital Álvaro Cunqueiro Vigo

Para este estudio fueron excluidos pacientes con cirrosis hepática conocida (n=182), aquellos en los que se carecía de datos para el cálculo del FIB-4 score (n=5087), y aquellos sin evaluación en el seguimiento (n=146). Finalmente fueron analizados 12870 pacientes.

Se emplearon los puntos de corte FIB-4 index ajustados por edad propuestos por McPherson y colaboradores¹⁰⁰. Para < 65 años: <2: bajo riesgo; 2-2.67: borderline; >2.67: alto riesgo. Para > 65 años: <1.30: bajo riesgo; 1.30-2.67: borderline; >2.67 alto riesgo de fibrosis avanzada. De este modo, 7860 (61,1%), 2834 (22,0%) y 2176 (16,9%) fueron clasificados como de riesgo bajo, moderado y alto de fibrosis hepática, respectivamente.

Eventos analizados

El objetivo primario del estudio fue evaluar la mortalidad por todas las causas, ictus isquémico y sangrado mayor en función del FIB-4 score. Un segundo objetivo fue determinar el riesgo de infarto agudo de miocardio e ingresos por IC (Figura 16).

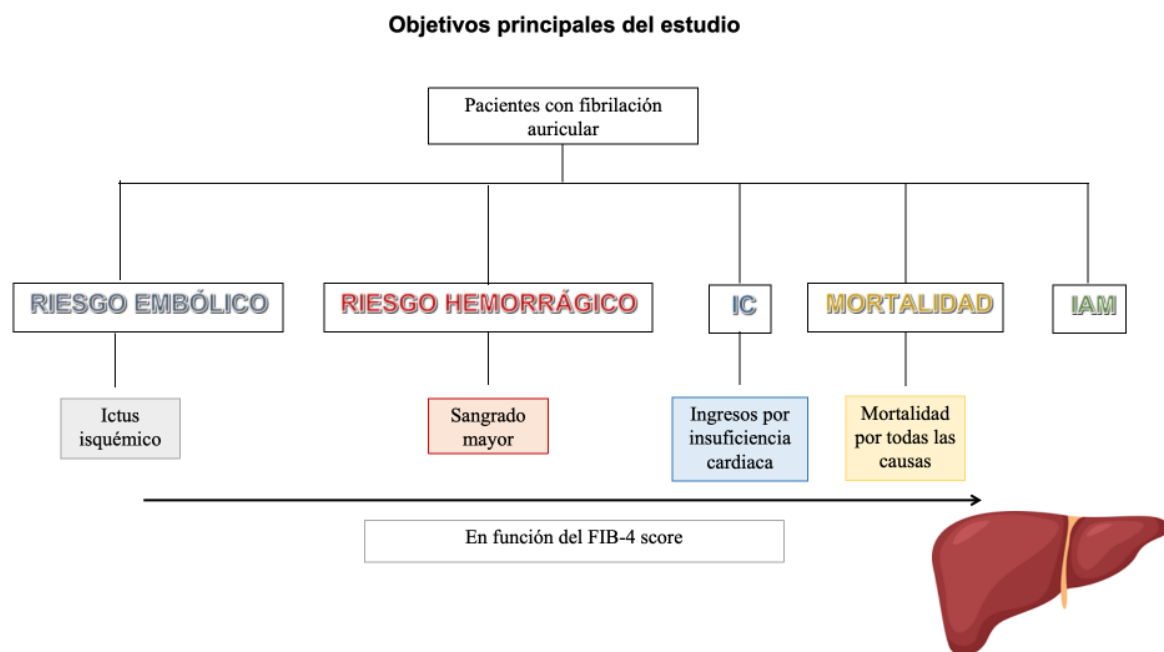


Lámina 16. Objetivos principales del segundo estudio.

La definición de sangrado mayor siguió el consenso previamente mencionado de la ISTH. La definición de ictus isquémico siguió los criterios de la Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI) y la FDA (213). Infarto agudo de miocardio fue definido de acuerdo a la tercera definición de infarto agudo de miocardio (214). Para la definición de IC, se consideraron ingresos por IC, empleando la definición universal de IC (215).

Análisis estadístico

Para evaluar la asociación con mortalidad por todas las causas, se empleó regresión de Cox. Para evaluar el riesgo del resto de objetivos, se empleó análisis por riesgos competitivos (Fine and Gray), siendo mortalidad el evento competitivo. Los resultados fueron expresados como hazard ratio (HR) para regresión de Cox y como sHR para riesgos competitivos, y un IC del 95%, representados gráficamente mediante curvas de incidencia acumulada.

Se realizaron dos modelos multivariados: a) Modelo multivariado completo, ajustado por edad, sexo y aquellas variables con valor clínico o asociación significativa ($p < 0,05$) en el análisis univariante: HTA, diabetes mellitus, ictus previo, enfermedad arterial coronaria,

IC previa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, TFG por CKD-EPI <60 ml/min/1,72 m², anemia, fracción de eyección del VI $\leq 40\%$, tipo de FA (permanente vs. persistente/paroxística), anticoagulación oral, betabloqueantes, IECA o ARA-II y tratamiento con estatinas; b) Modelo parsimonioso ajustado por puntuación CHA₂DS₂-VASC, puntuación HASBLED y tratamiento anticoagulante.

Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos hasta la ocurrencia de alguno de los eventos contemplados en el estudio o hasta la finalización del periodo de seguimiento. La adjudicación de los eventos fue realizada por personal sanitario, entre los cuales formaron parte cardiólogos. La duración media del seguimiento fue de $4,5 \pm 1,7$ años.

Reproducción parcial del tercer artículo:

Parada Barcia JA, Raposeiras Roubin S, Fernández DG, et al. Comparison between beta-blockers and calcium channel blockers in patients with atrial fibrillation according to renal function. Clin Cardiol. 2024;47(5):e24257. doi:10.1002/clc.24257

Afiliaciones: Hospital Álvaro Cunqueiro Vigo

Para este estudio fueron excluidos pacientes bajo tratamiento con digoxina (n= 1304), bajo estrategia control de ritmo (n= 6273), fracción de eyección del VI por debajo del 40 por ciento (n= 1476) y 3975 pacientes bajo ningún tipo de tratamiento. También fueron excluidos aquellos pacientes en los que no fuese posible el cálculo de la TFG (n= 208). Finalmente fueron analizados 2804 pacientes. De ellos, 2558 se encontraban bajo tratamiento BB y 256 bajo tratamiento con ND-CCB. En la siguiente imagen se muestra el diagrama de flujo para el presente estudio (Figura 17).

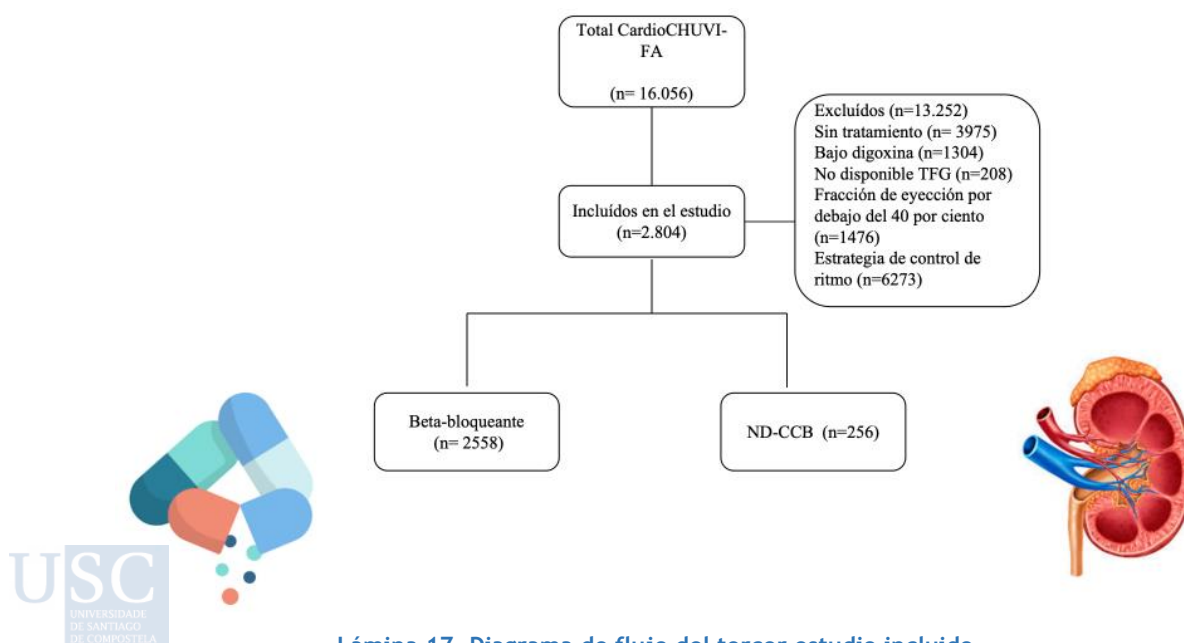


Lámina 17. Diagrama de flujo del tercer estudio incluido.

Eventos analizados

El objetivo del estudio fue comparar los ingresos hospitalarios por pobre control de frecuencia en pacientes bajo tratamiento con BB y ND-CCB, integrando bajo este concepto los ingresos por FA con respuesta ventricular (RV) rápida (más de 120 latidos por minuto), RV lenta (menos de 40 latidos por minuto), y necesidad de marcapasos (lámina 18). La evaluación de dicho impacto fue realizada en función de la TFG.

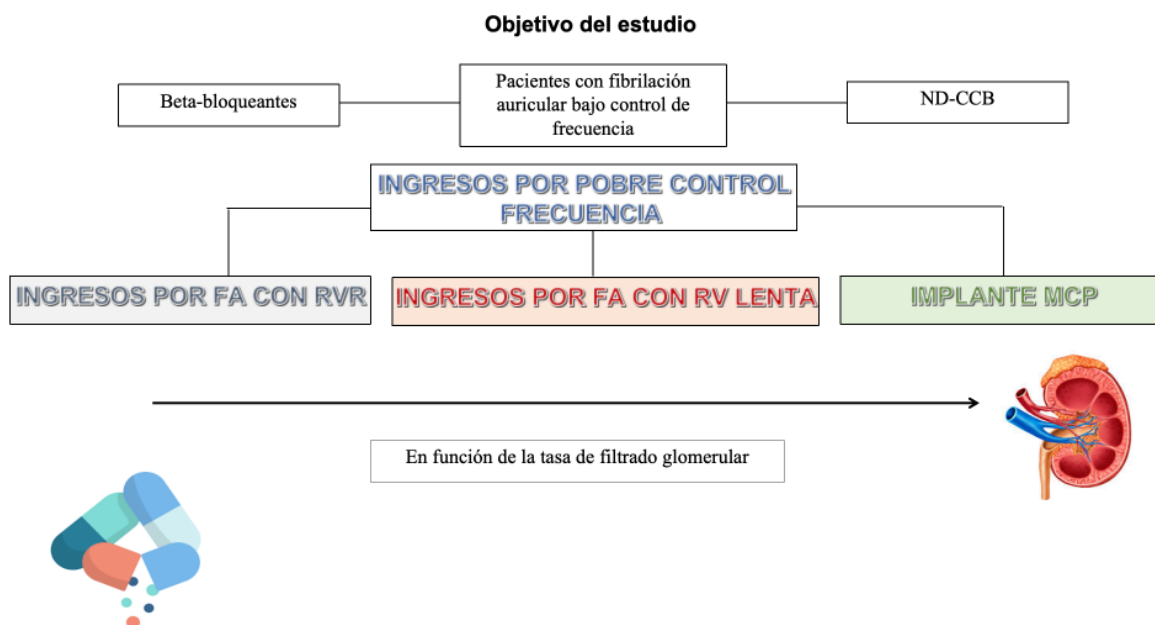


Lámina 18. Objetivo del tercer estudio incluido.

Análisis estadístico

El riesgo de ingresos hospitalarios por pobre control de frecuencia fue analizado mediante un modelo de riesgos competitivos, considerando muerte como evento competitivo. Los resultados fueron expresados como una sHR y un IC del 95%, representados gráficamente mediante curvas de incidencia acumulada. El modelo multivariado se ajustó incluyendo todas aquellas variables con significación clínica y aquellas que se habían asociado con mayor riesgo del punto final combinado en el análisis univariado.

Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos hasta la ocurrencia de alguno de los eventos contemplados en el estudio o hasta la finalización del periodo de seguimiento. La adjudicación de los eventos fue realizada por personal sanitario, entre los cuales formaron parte cardiólogos. La duración media del seguimiento fue de $3,3 \pm 1,9$ años.

4

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

4.1.1. Prevalencia de comorbilidades específicas

Entre enero de 2014 y diciembre de 2019, de cada cien habitantes del Área Sanitaria de Vigo con diagnóstico de FA, 36 presentaron ERC (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

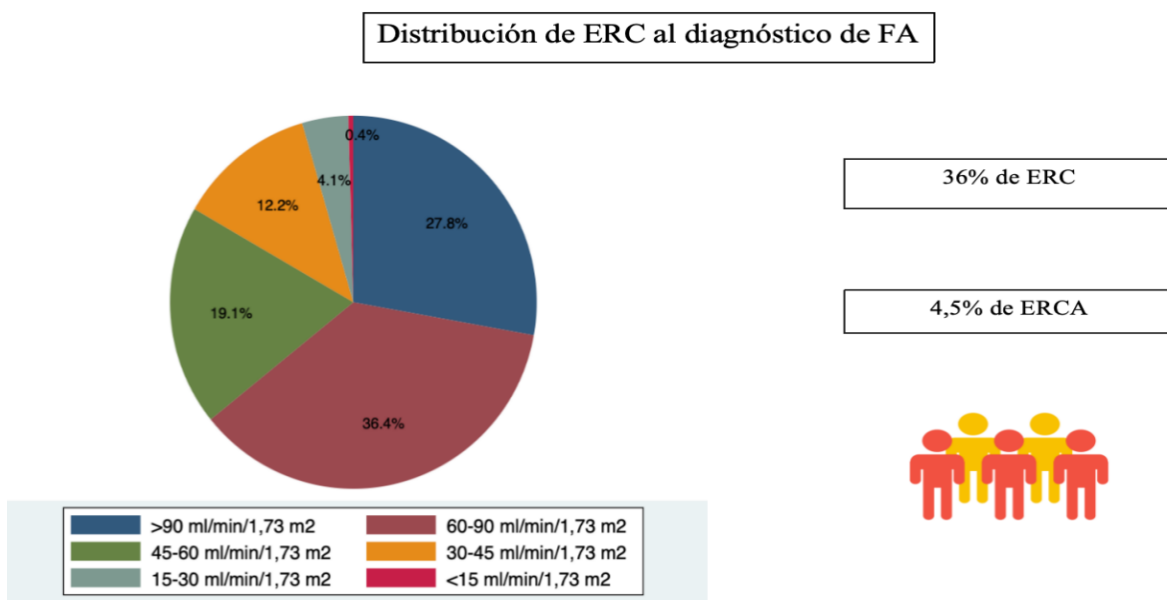


Lámina 19. Distribución de ERC en el registro CardioCHUVI-AF.

La mayor parte de los pacientes con ERC (n=4840; 31,3%) se situaron en el estadio IIIA-IIIB (TFG 30-59 mL/min/1.73 m²). 696 pacientes (4,5%) presentaron ERCA. De ellos, 31 habían iniciado diálisis al diagnóstico de FA.

En cuanto a la presencia de hepatopatía, describiremos por un lado la existencia de cirrosis hepática y por otro, la estratificación de la muestra mediante el marcador de FIB-4.

Un total de 182 pacientes (1,0%) presentaban cirrosis hepática confirmada en el momento del diagnóstico de FA. Según la estratificación del FIB-4 score, 7860 pacientes (61,1%) se encontraban en el grupo de bajo riesgo, 2834 (22,0%) en el de riesgo intermedio, y 2176 (16,9%) en el de alto riesgo (tercer tercil).

4.1.2. Anticoagulación

A mayor progresión de la ERC, observamos menor tendencia a anticoagular a los pacientes. Prácticamente uno de cada tres pacientes en ERCA no estaban anticoagulados (28,3%). Ese porcentaje es todavía mayor ante TFG <15 mL/min/1,73 m², en los que uno de cada dos no están bajo anticoagulación (46,3%). El anticoagulante preferido fue AVK, destacando una baja utilización de ACOD en todos los subgrupos. En TFG <15 mL/min/1,73 m² ningún paciente se encontraba bajo ACOD, y sí se observó una tendencia a mayor utilización de heparina de bajo peso molecular en este subgrupo.

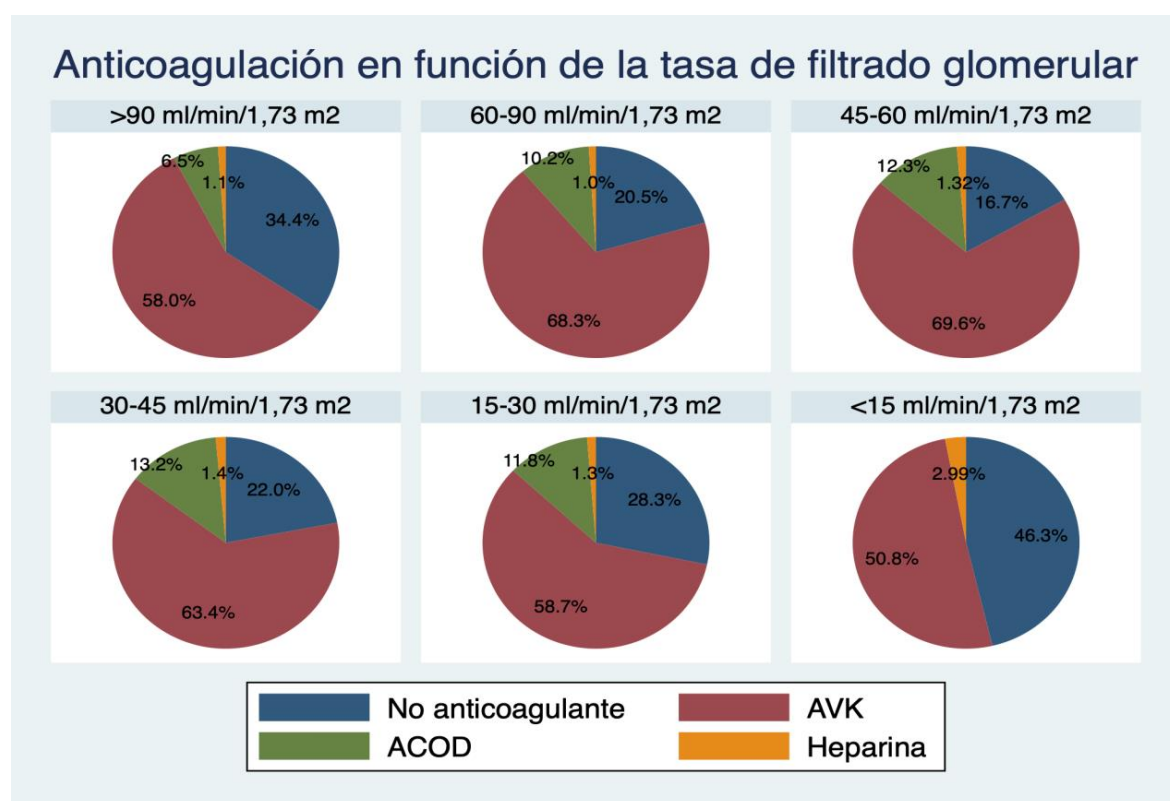


Lámina 20. Tipo de anticoagulación en función de la TFG en el registro CardioCHUVI-AF.

La mayor parte de los pacientes con TFG < 60 mL/min/1,73 m² presentan indicación de anticoagulación, con un 98,6% de ellos registrando una puntuación CHA₂DS₂VASC $\geq$ 2. Tan solo 26 pacientes tenían un CHA₂DS₂VASC=0.

Bajo AVK, más de la mitad de los pacientes se encontraban en tiempo de rango terapéutico por debajo del recomendado. En estadio IIIA: 1134 (55,1%); en estadio IIIB: 687 (57,5%); estadio IV: 211 (57,1%) y estadio V: 15 (44,1%) se encuentran fuera de rango terapéutico.

De los pacientes con cirrosis hepática establecida, la mitad no se encuentran anticoagulados (n=91; 50%). De los anticoagulados, la mayoría se encontraban bajo AVK

(n=78). Un porcentaje significativamente menor a la población general se encontraba bajo ACOD (5,3%). La mayor parte de los pacientes con cirrosis hepática presentan indicación de anticoagulación, alcanzando $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASC} \geq 2$ el 82,5 %. Tan solo 23 pacientes tenían un $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASC}=0$. El 52% se encontraban bajo AVK fuera de rango terapéutico.

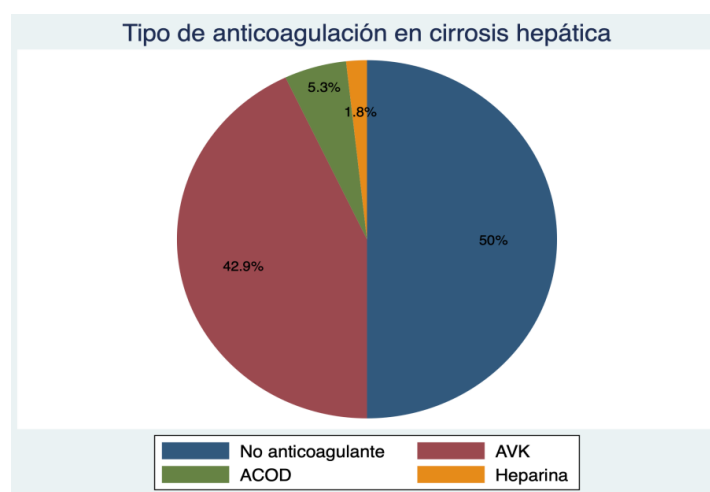


Lámina 21. Tipo de anticoagulación en cirrosis hepática en el registro CardioCHUVI-AF.

La gran mayoría se encontraban anticoagulados de acuerdo a las categorías de FIB4-score. Los individuos con categorías más altas de FIB-4 se encontraban con mayor frecuencia anticoagulados: 5862 (74.6%) en bajo riesgo, 2211 (78%) de riesgo intermedio y 1736 (80%) de alto riesgo ($P < 0,001$).

4.1.3. Manejo sintomático

El grupo farmacológico más empleado en todas las categorías de ERC fue el BB (Tabla 16).

Tabla 16. Tratamiento arritmico de acuerdo a TFG				
Antiarrítmico	TFG $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (n= 9921)	TFG 30-59 mL/min/1.73 m ² (n=4840)	TFG <30 mL/min/1.73 m ² (n=696)	P valor
B-bloqueante	4456 (44,9)	1886 (39,0)	266 (38,2)	0,00
ND-CCB	582 (5,9)	136 (2,8)	13 (1,86)	0,00
Digoxina	1160 (11,7)	728 (15,0)	99 (14,2)	0,00
Amiodarona	695 (7,0)	297 (6,1)	60 (8,6)	0,02
Flecainida	527 (5,3)	63 (1,3)	4 (0,6)	0,00
Propafenona	17 (0,2)	3 (0,1)	0	0,14
Sotalol	22 (0,2)	7 (0,1)	0	0,30

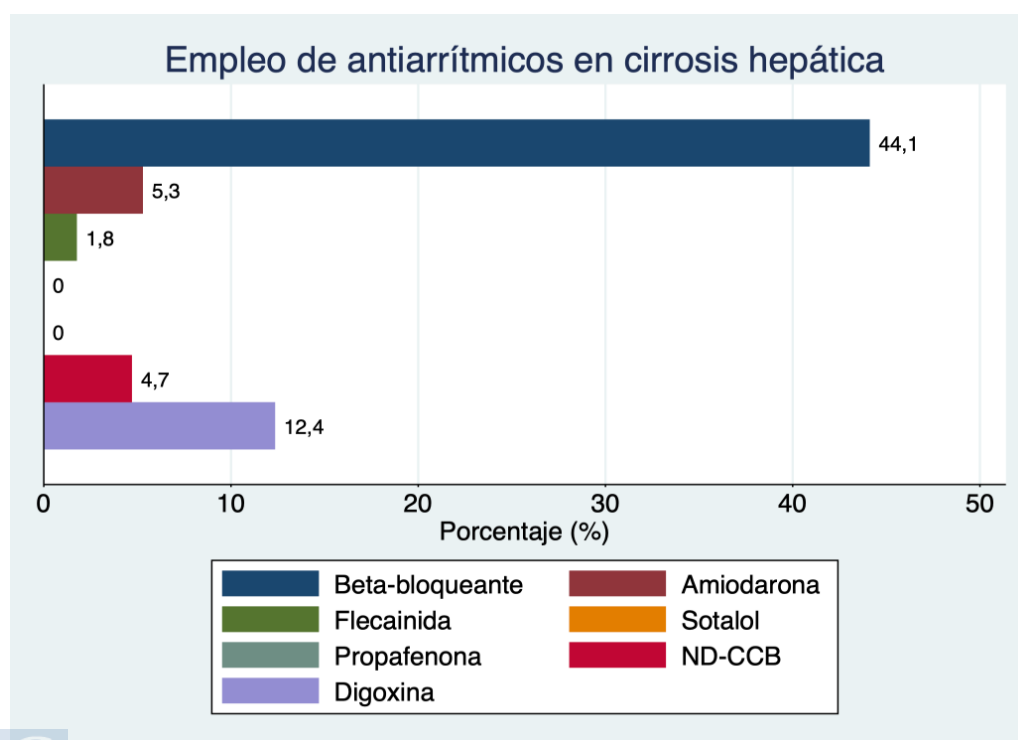
Abreviaturas= ND-CCB: Calcio antagonistas no dihidropiridínicos; TFG: tasa de filtrado glomerular

Se observa una tendencia a menor utilización de ND-CCB y flecainida a menor TFG. No se aprecian diferencias en utilización de amiodarona. Destaca el empleo de digoxina, incluso en ERCA. Propafenona y sotalol fueron los fármacos menos empleados de forma global.

Tabla 17. Tratamiento antiarrítmico en cirrosis hepática			
Antiarrítmico	Cirrosis hepática (n=182)	Sin cirrosis hepática (n=15534)	P valor
B-bloqueante	82 (44,1)	6571 (42,3)	0,63
ND-CCB	9 (4,7)	725 (4,7)	0,99
Digoxina	22 (12,4)	1989 (12,8)	0,86
Amiodarona	10 (5,3)	1051 (6,7)	0,45
Flecainida	3 (1,8)	594 (3,8)	0,16
Propafenona	0	20 (0,1)	0,64
Sotalol	0	29 (0,2)	0,57

Abreviaturas= ND-CCB: Calcio antagonistas no dihidropiridínicos; TFG: tasa de filtrado glomerular estimado

En los pacientes con cirrosis hepática no se aprecian diferencias con respecto a los pacientes no cirróticos desde el punto de vista de manejo sintomático de FA.



4.2. BALANCE ISQUÉMICO-HEMORRÁGICO EN PACIENTES CON FA Y ERC

Reproducción parcial del primer artículo:

Parada Barcia JA, Raposeiras Roubin S, Abu-Assi E, et al. Comparison of Stroke and Bleeding Risk Profile in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. Am J Cardiol. 2023;196:31-37. doi:10.1016/j.amjcard.2023.03.018

Afiliaciones: Hospital Álvaro Cunqueiro Vigo

Resumen de resultados

Identificamos 4840 (31,3%) pacientes con TFG de 30-59 mL/min/1,73 m² y 696 (4,50%) con TFG <30 mL/min/1,73 m². En general, los pacientes con TFG <30 mL/min/1,73 m² eran mayores, tenían significativamente más comorbilidades, incluyendo estenosis aórtica e insuficiencia mitral, y recibían en menor proporción terapia antitrombótica. A menor TFG, se observó mayor puntuación CHA₂DS₂VASC y HASBLED. Las características basales según las categorías de TFG se presentan en la Tabla 18.

Durante un seguimiento medio de 4,29 ± 1,82 años, fallecieron 3.678 pacientes (23,80%), 850 sufrieron un ictus isquémico (5,50%) y 961 un evento de sangrado mayor (6,22%). La incidencia de ictus y sangrado mayor aumentó a medida que disminuyó la TFG. A destacar, por debajo de una TFG <30 mL/min/1,73 m², el riesgo de sangrado mayor fue claramente superior al riesgo embólico. La Tabla 19 muestra el análisis univariado estratificado por categorías de TFG. Una TFG <30 mL/min/1,73 m² se asoció significativamente tanto con mayor ictus isquémico, como con mayor sangrado mayor.

Las Tablas 20 y 21 muestran los resultados del modelo de ajuste multivariado de Fine y Gray del riesgo de ictus y sangrado mayor respectivamente. A medida que disminuyó la TFG, la anticoagulación se asoció con un mayor riesgo de sangrado (sHR 1,70; IC del 95%: 1,13-2,54; P = 0,009) para pacientes con TFG de 30-59 mL/min/1,73 m²; (sHR 2,00; IC del 95%: 0,77-5,21; P = 0,156) para sujetos con < 30 mL/min/1,73 m² en comparación con aquellos con TFG > 60 mL/min/1,73 m², respectivamente, pero no se asoció con una reducción del riesgo embólico en pacientes con TFG < 30 mL/min/1,73 m² (sHR 1,91; IC del 95%: 0,73-5,04; P = 0,189).

Resultados según el artículo original

Se adjuntan las tablas y figuras incluidas en el artículo.

Tabla 18. Características basales de los pacientes

Características	TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m ² (N= 9921)	TFG 30-59 mL/min/1,73 m ² (N =4840)	TFG <30 mL/min/1,73 m ² (N=696)	P valor
Edad – años	71,81 (10,36)	82,87 (6,37)	85,39 (7,93)	0,000
Sexo femenino – no. (%)	4271 (43,05)	3091 (63,86)	480 (68,97)	0,000
Cáncer previo– no. (%)	679 (6,84)	378 (7,81)	55 (7,90)	0,078
Cáncer activo– no. (%)	200 (2,02)	116 (2,40)	14 (2,01)	0,314
Factores de riesgo de ictus o tromboembolismo – no. (%)				
Ingreso por insuficiencia cardiaca	683 (6,88)	464 (9,59)	111 (15,95)	0,000
Insuficiencia cardiaca	867 (8,74)	650 (13,43)	145 (20,83)	0,000
Hipertensión	6841 (68,95)	3714 (76,74)	553 (79,45)	0,000
Diabetes mellitus	1872 (18,87)	965 (19,94)	155 (22,27)	0,042
Ictus o tromboembolismo sistémico previo	564 (5,68)	451 (9,32)	87 (12,50)	0,000
Arteriopatía periférica	1141 (11,50)	765 (15,81)	134 (19,25)	0,000
Cardiopatía isquémica	915 (9,22)	599 (12,38)	101 (14,51)	0,000
CHA ₂ DS ₂ Vasc	2,84 (1,47)	3,98 (1,20)	4,24 (1,34)	0,000
Factores de riesgo de sangrado– no. (%)				
HASBLED	2,42 (1,24)	2,89 (1,07)	3,47 (1,15)	0,000
Historia de sangrado	2092 (21,09)	1796 (37,11)	435 (62,50)	0,000
Anemia– no. (%)*	1260 (12,70)	1401 (28,95)	387 (55,60)	0,000
Trombocitopenia (<150 x 10 ⁹ /L)**	1059 (10,69)	597 (12,43)	115 (16,81)	0,000
Hallazgos ecocardiográficos – no. (%)				
Estenosis aórtica	291 (2,93)	220 (4,55)	43 (6,18)	0,000
Insuficiencia mitral	279 (2,81)	193 (3,99)	45 (6,47)	0,000
Tratamiento– no. (%)				
Anticoagulado	7288 (73,46)	3932 (81,24)	487 (69,97)	0,000
ACOD	849 (8,56)	613 (12,67)	74 (10,63)	0,000
VKA	6333 (63,83)	3253 (67,21)	403 (57,90)	0,000
HBPM	106 (1,07)	66 (1,36)	10 (1,44)	0,230
ACO + SAPT	511 (5,15)	271 (5,60)	54 (7,76)	0,010
Estatina	4362 (43,97)	1955 (40,39)	247 (35,49)	0,000
Beta-bloqueante	4456 (44,92)	1886 (38,97)	266 (38,22)	0,000
IECA o ARA-II	5490 (55,34)	2539 (52,46)	319 (45,83)	0,000
Los valores se aportan como media +/- desviación estándar o n (%).				
* Anemia= anemia a la inclusión ** Trombocitopenia = recuento plaquetario < 150,000/muL de sangre.				
Abreviaturas: IECA= inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II=antagonista del receptor de angiotensina II; HBPM= heparina de bajo peso molecular; ACO= anticoagulación oral; SAPT= terapia antiplaquetaria simple. VKA= antagonista vitamina-K.				

Tabla 19. Análisis univariado para ictus isquémico y sangrado mayor de acuerdo a la categoría de TFG (sHR ajustada vs >60 mL/min/1.73 m²)

Características	Ictus isquémico		Sangrado mayor	
	sHR	P-valor	sHR	P-valor
TFG 30-59 mL/min/1,73 m ²	1,59 (1,39-1,83)	0,000	1,10 (0,96-1,26)	0,180
TFG <30 mL/min/1,73 m ²	1,38 (1,01-1,90)	0,046	1,70 (1,31-2,20)	0,000

Abreviaturas: TFG= tasa de filtrado glomerular; sHR= sub-hazard ratio

Tabla 20. Sub hazard ratios para ictus isquémico

Características	TFG ≥60 mL/min/1,73 m ² (N= 9921)		TFG 30-59 mL/min/1,73 m ² (N =4840)		TFG <30 mL/min/1,73 m ² (N=696)	
	sHR	P-valor	sHR	P-valor	sHR	P-valor
Edad – años	1,04 (1,03-1,06)	0,000	1,04 (1,02-1,06)	0,001	1,01 (0,97-1,06)	0,560
Sexo femenino	1,20 (0,99-1,47)	0,070	1,19 (0,92-1,56)	0,191	1,29 (0,59-2,80)	0,524
FA permanente	1,68 (1,35-2,10)	0,000	1,31 (0,97-1,77)	0,074	0,95 (0,43-2,10)	0,898
Abuso de alcohol	1,20 (0,95-1,50)	0,124	1,31 (0,85-2,04)	0,225	1,46 (0,35-6,07)	0,600
Diabetes mellitus	1,11(0,87-1,42)	0,388	1,50 (1,14-1,98)	0,004	2,42 (1,20-4,89)	0,014
Historia de ictus o embolismo sistémico	1.89 (1,36-2,62)	0,000	1,80 (1,26-2,58)	0,001	1,31 (0,50-3,43)	0,587
Hepatopatía	0,68 (0,39-1,19)	0,177	0,17 (0,02-1,19)	0,074	1,26 (0,13-12,73)	0,843
Estenosis aórtica	1,69 (1,12-2,55)	0,012	1,19 (0,70-2,00)	0,522	1,20 (0,33-4,24)	0,782
CONUT score	1,02 (0,97-1,08)	0,426	0,98 (0,91-1,05)	0,507	1,03 (0,87-1,21)	0,762
IMC	0,99 (0,97-1,01)	0,463	0,98 (0,95-1,01)	0,117	0,93 (0,86-1,00)	0,071
Demencia	1,51 (1,13-2,00)	0,005	1,51 (1,07-2,14)	0,019	0,73 (0,16-3,24)	0,675
IECA o ARA-II	0,83 (0,68-1,01)	0,064	0,91 (0,72-1,17)	0,471	0,86 (0,43-1,72)	0,668
Anticoagulado	0,64 (0,51-0,80)	0,000	0,79 (0,58-1,07)	0,123	1,91 (0,73-5,04)	0,189

Ajustado por edad, sexo, diabetes, anticoagulado, historia de ictus o embolismo sistémico, estenosis aórtica, IMC, CONUT score, abuso de alcohol, hepatopatía, cáncer previo, demencia, IECA o ARA-II y FA permanente.

Abreviaturas: IECA= inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; FA = fibrilación auricular; ARA-II= antagonista del receptor de angiotensina II; IMC= índice de masa corporal.

Tabla 21 Sub hazard ratios para sangrado

Características	TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m ² (N= 9921)		TFG 30-59 mL/min/1,73 m ² (N =4840)		TFG <30 mL/min/1,73 m ² (N=696)	
	sHR	P-valor	sHR	P-valor	sHR	P-valor
Edad – años	1,02 (1,01-1,03)	0,000	0,97 (0,96-0,99)	0,005	0,98 (0,93-1,02)	0,295
Sexo femenino	0,71 (0,58-0,86)	0,000	0,78 (0,60-1,00)	0,060	0,66 (0,34-1,29)	0,221
Anemia	1,25 (0,91-1,71)	0,166	0,95 (0,61-1,46)	0,802	0,43 (0,18-1,03)	0,059
Hipertensión	0,87 (0,67-1,12)	0,288	1,09 (0,76-1,55)	0,659	1,62 (0,68-3,82)	0,273
Ingreso previo por insuficiencia cardiaca	1,20 (0,91-1,59)	0,198	1,29 (0,88-1,89)	0,192	1,25 (0,59-2,65)	0,559
Estenosis aórtica	1,79 (1,26-2,54)	0,001	1,73 (1,11-2,69)	0,015	1,01 (0,34-3,01)	0,983
Insuficiencia mitral	1,08 (0,70-1,67)	0,734	1,74 (1,07-2,84)	0,027	1,71 (0,72-4,05)	0,226
Hábito tabáquico	1,66 (1,23-2,24)	0,001	1,14 (0,56-2,34)	0,718	7,75 (2,43-24,70)	0,001
Abuso de alcohol	1,04 (0,78-1,39)	0,772	1,14 (0,73-1,78)	0,555	2,95 (0,77-11,36)	0,115
CONUT score	1,07 (1,02-1,12)	0,010	1,07 (1,01-1,14)	0,023	0,81 (0,69-0,96)	0,013
FA permanente	1,22 (1,01-1,48)	0,043	1,05 (0,80-1,39)	0,704	2,04 (0,93-4,45)	0,073
Hepatopatía	1,87 (1,37-2,55)	0,000	1,52 (0,85-2,73)	0,156	2,26 (0,53-9,53)	0,313
Demencia	1,11 (0,84-1,48)	0,457	1,05 (0,70-1,57)	0,830	0,78 (0,24-2,57)	0,686
Historia de sangrado	1,67 (1,27-2,21)	0,000	1,91 (1,24-2,92)	0,003	3,50 (1,39-8,81)	0,012
IECA o ARA-II	1,33 (1,05-1,68)	0,018	1,06 (0,79-1,43)	0,759	1,34 (0,74-2,43)	0,333
Anticoagulado	1,43 (1,11-1,85)	0,005	1,70 (1,13-2,54)	0,009	2,00 (0,77-5,21)	0,156
Trombocitopenia (<150 x 10 ⁹ /L)	1,22 (0,96-1,55)	0,098	1,02 (0,70-1,48)	0,926	0,63 (0,27-1,50)	0,300

Ajustado por edad, sexo, historia de sangrado, hipertensión, ingreso previo por insuficiencia cardiaca, INR lábil, uso de drogas o abuso de alcohol, anticoagulado, anemia, estenosis aórtica, insuficiencia mitral, CONUT, hábito tabáquico, abuso de alcohol, hepatopatía, cáncer previo, demencia, IECA o ARA-II, FA permanente y trombocitopenia.

Abreviaturas: IECA= inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; FA = fibrilación auricular; ARA-II= antagonista del receptor de angiotensina II.

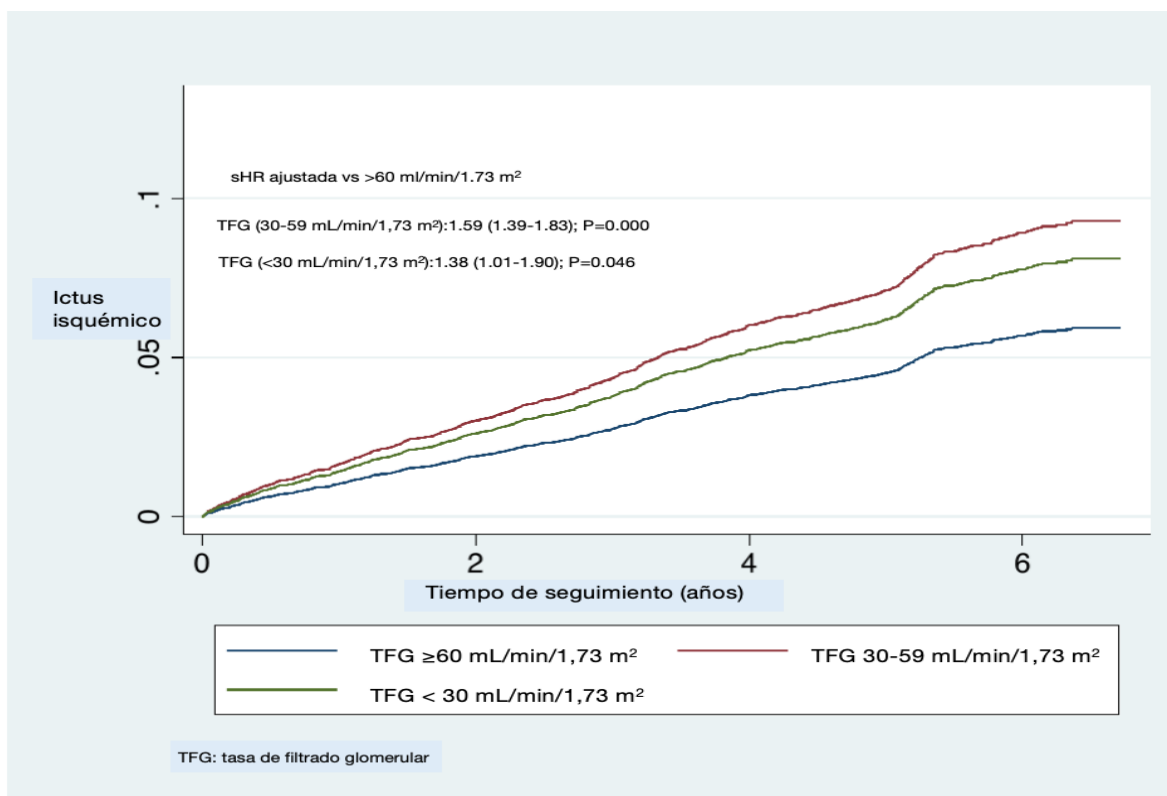


Lámina 23. Incidencia de ictus isquémico de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular.

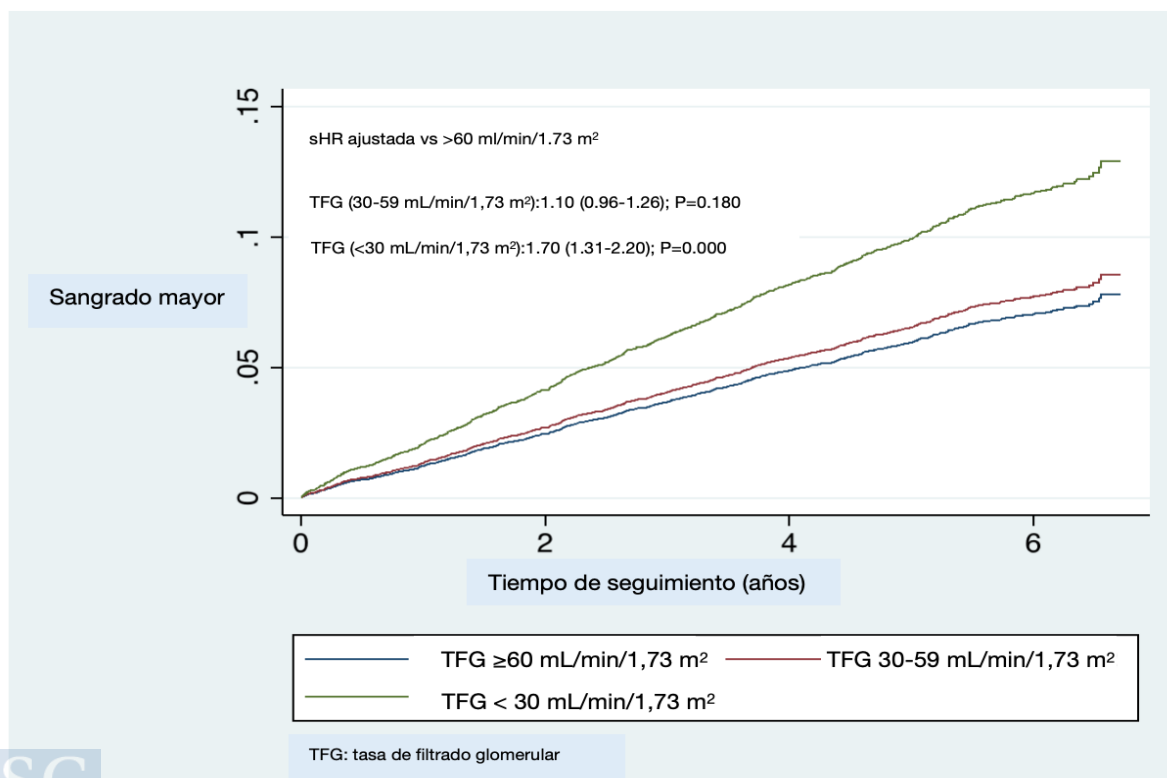


Lámina 24. Incidencia de sangrado mayor de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular.

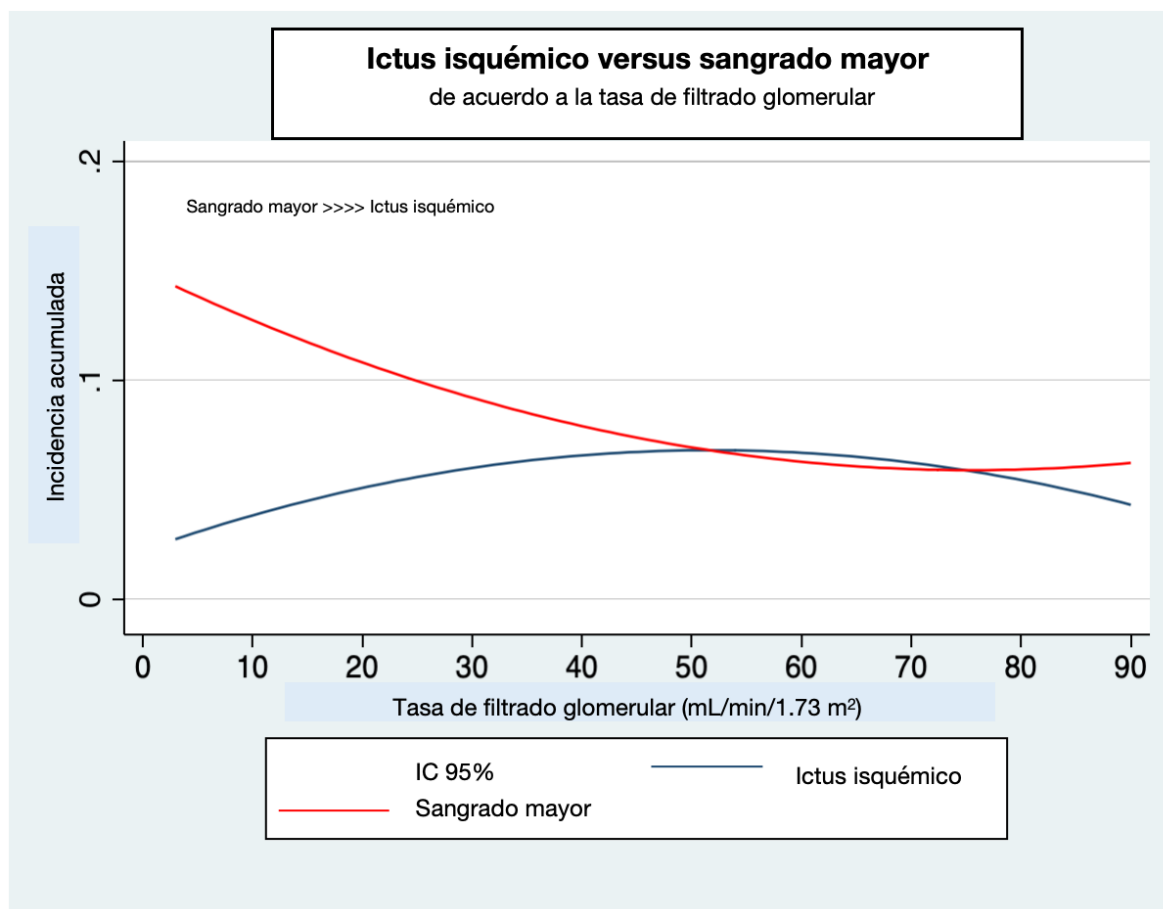


Lámina 25. Incidencia de ictus isquémico frente a sangrado mayor de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular. .

Tabla 22. Análisis univariado para ictus isquémico

Variables	Análisis univariado	
	sHR (95% IC)	P-valor
Edad – años	1,05 (1,04-1,05)	0,000
Sexo femenino	1,40 (1,23-1,61)	0,000
TFG > 60 mL/min/1,73 m ²	ref	ref
TFG 30-59 mL/min/1,73 m ²	1,59 (1,39-1,83)	0,000
GFR <30 mL/min/1,73 m ²	1,38 (1,01-1,90)	0,046
Hipertensión	1,15 (0,99-1,34)	0,074
Diabetes mellitus	1,21 (1,03-1,43)	0,020
Ingreso previo por insuficiencia cardiaca	1,20 (0,95-1,51)	0,135
Infarto previo de miocardio	1,14 (0,93-1,41)	0,214
Enfermedad arterial periférica	1,34 (0,96-1,86)	0,085
FA permanente	1,92 (1,65-2,24)	0,000
Abuso de alcohol	0,82 (0,69-0,99)	0,034
Historia de ictus o tromboembolismo sistémico	2,02 (1,64-2,48)	0,000
Hábito tabáquico	0,82 (0,59-1,13)	0,223
Beta-bloqueantes	0,91 (0,79-1,04)	0,159
Hepatopatía	0,57 (0,35-0,93)	0,024
Estenosis aórtica	1,48 (1,09-2,00)	0,012
Insuficiencia mitral	1,10 (0,77-1,58)	0,601
Estatinas	1,06 (0,92-1,21)	0,413
IECA o ARA-II	0,86 (0,75-0,99)	0,031
Anemia	1,09 (0,93-1,29)	0,291
IMC (kg/m ²)	0,97 (0,96-0,99)	0,000
CONUT score	1,07 (1,03-1,11)	0,001
Cáncer previo	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Demencia	1,76 (1,44-2,16)	0,000
Trombocitopenia (<150 x 10 ⁹ /L)	0,81 (0,64-1,02)	0,079
Anticoagulado	0,93 (0,80-1,09)	0,380
Valores expresados como media +/- desviación estándar o n (%).		
Abreviaturas: IECA= inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; FA= fibrilación auricular; ARA-II= antagonista del receptor de angiotensina II; IMC= índice de masa corporal; TFG= tasa de filtrado glomerular		

Tabla 23. Análisis univariado para sangrado mayor		
Variables	Análisis univariado	
	sHR (95% IC)	P-valor
Edad – años	1,01 (1,01-1,02)	0,000
Sexo femenino	0,67 (0,59-0,76)	0,000
TFG > 60 mL/min/1,73 m ²	ref	ref
TFG 30-59 mL/min/1,73 m ²	1,10 (0,96-1,26)	0,180
TFG <30 mL/min/1,73 m ²	1,70 (1,32-2,20)	0,000
Hipertensión	1,23 (1,06-1,42)	0,006
Diabetes mellitus	1,54 (1,33-1,78)	0,000
Ingreso previo por insuficiencia cardiaca	1,46 (1,19-1,79)	0,000
Infarto de miocardio previo	1,43 (1,19-1,72)	0,000
Sangrado	2,23 (1,97-2,53)	0,000
INR lábil	1,35 (1,18-1,53)	0,000
FA permanente	1,45 (1,27-1,66)	0,000
Abuso de alcohol	1,38 (1,19-1,59)	0,000
Historia de ictus o embolismo sistémico	0,92 (0,70-1,19)	0,508
Hábito tabáquico	1,35 (1,05-1,73)	0,018
Beta-bloqueante	1,10 (0,97-1,25)	0,151
Hepatopatía	2,19 (1,70-2,82)	0,000
Estenosis aórtica	2,20 (1,72-2,81)	0,000
Insuficiencia mitral	1,74 (1,32-2,30)	0,000
Estatinas	1,03 (0,91-1,17)	0,667
IECA o ARA-II	1,24 (1,09-1,41)	0,001
Anemia	2,17 (1,89-2,48)	0,000
IMC (kg/m ²)	1,01 (0,99-1,02)	0,285
CONUT score	1,14 (1,10-1,17)	0,000
Cáncer previo	1,50 (1,21-1,86)	0,000
Cáncer activo	1,61 (1,12-2,29)	0,009
Demencia	1,27 (1,03-1,57)	0,025
Trombocitopenia (<150 x 10 ⁹ /L)	1,39 (1,16-1,66)	0,000
Anticoagulado	1,76 (1,49-2,09)	0,000
Los valores son media +/- desviación estándar o n (%).		
Abreviaturas: IECA= inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; FA= fibrilación auricular; ARA-II= antagonista del receptor de angiotensina II; IMC= índice de masa corporal; TFG= tasa de filtrado glomerular		

4.3. BALANCE ISQUÉMICO-HEMORRÁGICO EN PACIENTES CON FA Y CIRROSIS HEPÁTICA

Los pacientes con cirrosis hepática eran, en promedio, más jóvenes que el conjunto general de pacientes con FA (73 frente a 76 años, $P = 0,000$) y presentaban una mayor proporción de varones. No se observaron diferencias significativas en el riesgo isquémico estimado mediante la escala CHA₂DS₂VASc; sin embargo, los pacientes con cirrosis hepática mostraron puntuaciones más elevadas en la escala HAS-BLED (Tabla 24).

Tabla 24. Características basales de los pacientes con cirrosis hepática			
Características	Cirrosis hepática (n=182)	Sin cirrosis hepática (n=15534)	P valor
Edad— años	72,6 (10,2)	75,9 (10,7)	0,00
Sexo femenino— no. (%)	61 (35,9)	7781 (50,9)	0,00
Hipertensión— no. (%)	122 (71,8)	10986 (71,9)	0,98
Dislipemia— no. (%)	43 (25,3)	7491 (49,0)	0,00
Diabetes mellitus— no. (%)	51 (30,0)	2941 (19,2)	0,00
Ictus isquémico/AIT previo— no. (%)	10 (5,9)	969 (6,3)	0.81
Anemia— no. (%)	58 (34,1)	2990 (19,6)	0,00
CHA ₂ DS ₂ VASC	3,1 (1,5)	3,3 (1,5)	0,08
HASBLED	4,0 (1,2)	2,6 (1,2)	0,00
AVK— no. (%)	73 (42,9)	9916 (64,9)	0,00
ACOD— no. (%)	9 (5,3)	1527 (10,0)	
HBPM— no. (%)	3 (1,8)	179 (1,2)	
Los valores son media +/- desviación estándar o n (%).			
Abreviaturas: AIT= accidente isquémico transitorio; AVK= anti-vitamina K; ACOD= anticoagulante oral de acción directa; HBPM= heparina de bajo peso molecular.			

Los pacientes con cirrosis hepática no experimentaron más eventos de ictus isquémico en comparación a los pacientes no cirróticos (Log-rank χ^2 0,2; $p=0.628$)

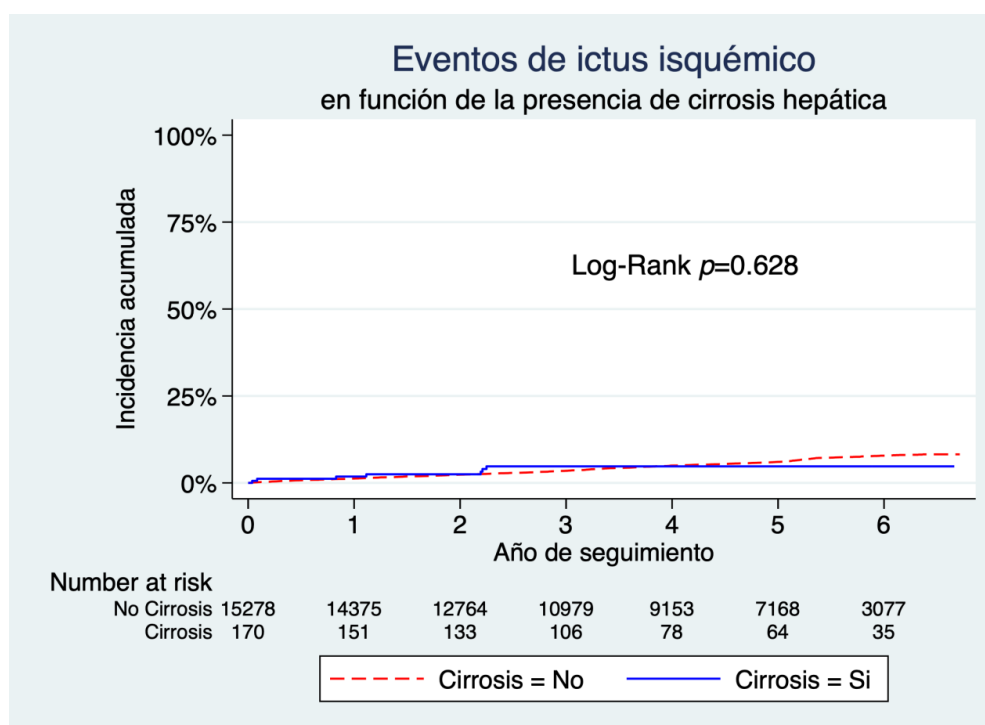


Lámina 26. Eventos de ictus isquémico en pacientes con FA en función de la presencia de cirrosis hepática.

Mientras que, en sangrado mayor sí que se observaron diferencias, al presentar los pacientes con cirrosis hepática más eventos de sangrado mayor en comparación a los pacientes no cirróticos (Log-rank χ^2 47,6; $p<0.000$).

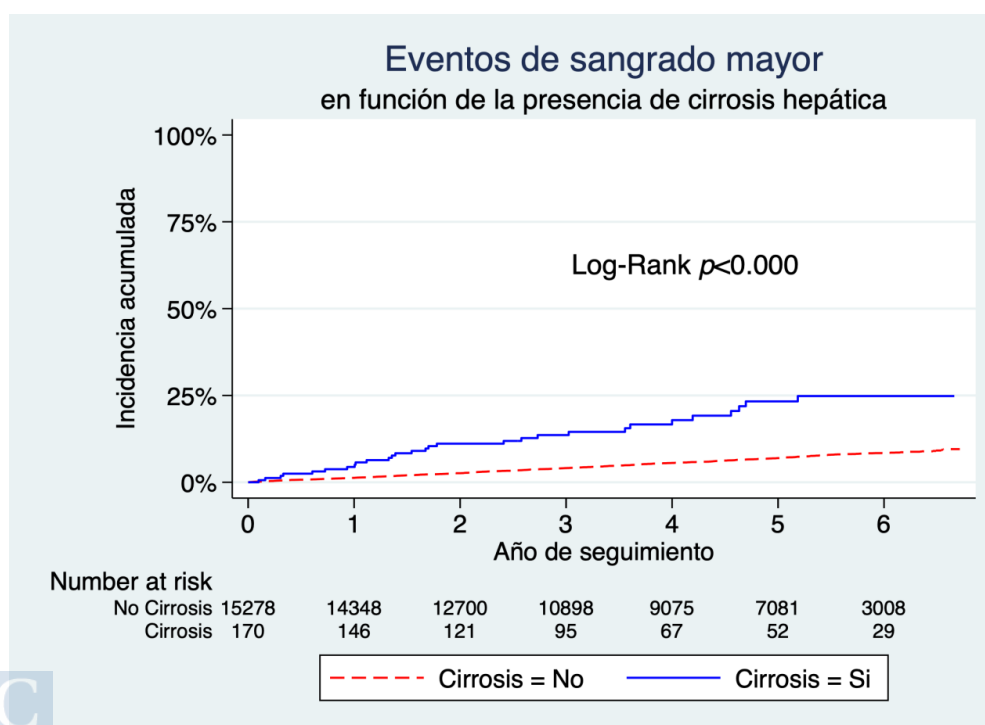


Lámina 27. Eventos de sangrado mayor en pacientes con FA en función de la presencia de cirrosis hepática.

No se observaron diferencias, ni en ictus isquémico, ni en sangrado mayor, teniendo en cuenta la anticoagulación.

4.4. IMPACTO DE LA PRESENCIA DE FIBROSIS HEPÁTICA EN EL RIESGO EMBÓLICO Y HEMORRÁGICO DE PACIENTES CON FA

Reproducción del segundo artículo:

Raposeiras-Roubín S, Parada Barcia JA, Lizancos Castro A, et al. Liver fibrosis and outcomes of atrial fibrillation: the FIB-4 index. Clin Res Cardiol. 2024;113(2):313-323. doi:10.1007/s00392-023-02330-0

Afiliaciones: Hospital Álvaro Cunqueiro Vigo

Resumen de resultados

De los 12.870 pacientes con FA incluidos en nuestro estudio, 7.860 (61,1%), 2.834 (22,0%) y 2.176 (16,9%) fueron clasificados como de riesgo bajo, moderado y alto de fibrosis hepática, respectivamente. Los pacientes con alto riesgo de fibrosis hepática eran mayores, con mayor frecuencia varones y tenían puntuaciones más altas en CHA₂DS₂VASC y HASBLED. Los pacientes con moderado y alto riesgo de fibrosis hepática se encontraban con más frecuencia anticoagulados.

Durante un seguimiento medio de $4,5 \pm 1,7$ años, se produjo la muerte en 2.091 (16,2%) pacientes. La incidencia de mortalidad fue mayor a medida que aumentaba el índice FIB-4. Así pues, la incidencia anual de muerte aumentó conforme aumentó la categoría de riesgo del índice FIB-4: bajo, 3,0%; moderado, 3,8%; y alto, 5,8% ($P < 0,001$). Tras ajuste multivariado (modelo completo), el índice FIB-4 se asoció de forma independiente con la mortalidad (HR 1,04; IC del 95% 1,01-1,06; $p = 0,002$), especialmente en el grupo de alto riesgo. Con independencia de la puntuación CHA₂DS₂-VASC, la puntuación HASBLED y la terapia anticoagulante oral, la incidencia de mortalidad mostró un gradiente de riesgo consistente en las 3 categorías de riesgo del índice FIB-4.

En cuanto al riesgo de ictus y hemorragia mayor, un total de 585 (4,5%) y 1.239 (9,6%) pacientes presentaron un ictus o hemorragia mayor durante el seguimiento, respectivamente. La incidencia anual de ictus fue similar para los tres grupos de riesgo del índice FIB-4: bajo, 1,0%; moderado, 1,1%; y alto, 1,1% ($P = 0,945$). Sin embargo, se observó un gradiente de riesgo en la incidencia de sangrado mayor según las categorías del índice FIB-4: bajo, 1,9%; moderado, 2,4%; y alto, 3,2% ($P < 0,001$). Tras ajuste multivariado, la asociación entre el índice FIB-4 y el sangrado se mantuvo como significativa.



Entre los 249 (1,9% pacientes) que presentaron un IAM durante el seguimiento, no se encontró asociación con las categorías del índice FIB-4: bajo, 0,4%; moderado, 0,4%; y

alto, 0,5% ($P=0,572$). Sin embargo, se encontró una fuerte correlación entre el índice FIB-4 y el riesgo de IC (sHR: 1,03, IC 95% 1,01-1,04; $p=0,004$). La incidencia de IC aumentó con cada categoría de riesgo del índice FIB-4: bajo, 4,9%; moderado, 6,1%; y alto, 7,7% ($P<0,001$).

De la población total del estudio, 11874 (92,3%) pacientes tenían un factor de CHA₂DS₂-VASC al menos 1 punto sin contar con el sexo femenino. De estos pacientes, 9.501 (80,0%) estaban anticoagulados. La anticoagulación oral se asoció con una menor mortalidad, especialmente en el grupo de alto riesgo del índice FIB-4. La anticoagulación oral se asoció con una mayor tasa de sangrado mayor en todos los grupos de riesgo del índice FIB-4 (sHR 1,56, IC del 95% 1,27-1,92; $p < 0,001$ para puntuación baja; sHR 1,74, IC del 95% 1,22-2,46; $p = 0,002$ para puntuación moderada; sHR 1,45, IC del 95% 1,02-2,07; $p = 0,037$ para puntuación alta). Esta asociación entre anticoagulación oral y sangrado mayor fue a expensas del grupo de AVK, no estando presente ante toma de ACOD. Según el índice FIB-4, la anticoagulación oral se asoció con una menor tasa de accidente cerebrovascular en las categorías de riesgo bajo (sHR 0,69; IC del 95 % 0,54-0,88; $p = 0,002$) y riesgo moderado (sHR 0,64; IC del 95 % 0,43-0,96; $p = 0,032$), pero no en la categoría de riesgo alto (sHR 1,04; IC del 95 % 0,60-1,78; $p = 0,899$).

Resultados según el artículo original

Se adjuntan las tablas y figuras incluidos en el artículo.

Tabla 25. Características basales de acuerdo al FIB-4 index					
Variables	Total	score bajo	score moderado	score alto	P valor
Número (%)	12.870	7.860 (61,1)	2.834 (22,0%)	2.176 (16,9%)	
Datos demográficos					
Edad, año	71,9 ± 10,5	70,4 ± 10,2	73,1 ± 10,2	75,9 ± 10,6	<0,001
Sexo femenino, n (%)	5,948 (46,2)	3,816 (48,5)	1.212 (42,8)	920 (42,3)	<0,001
Historial médico					
Hipertensión, n (%)	5.392 (68,6)	1.924 (67,9)	1.477 (67,9)	8.793 (68,3)	0,696
Diabetes mellitus, n (%)	2.373 (18,4)	1.613 (20,5)	427 (15,1)	333 (15,3)	<0,001
Dislipemia, n (%)	6.657 (51,7)	4.185 (53,2)	1.449 (51,1)	1.023 (47,0)	<0,001
Ictus previo, n (%)	845 (6,6)	467 (5,9)	210 (7,4)	168 (7,7)	0,001
Cardiopatía isquémica, n (%)	1.242 (9,7)	703 (8,9)	289 (10,2)	250 (11,5)	0,001
IC previa, n (%)	1.334 (10,4)	702 (8,9)	327 (11,5)	305 (14,0)	<0,001
EPOC, n (%)	1.229 (9,6)	838 (10,7)	225 (8,0)	166 (7,7)	<0,001
Datos ecográficos y de laboratorio					
TFG <60 ml/min/1.72m ² , n (%)	2.741 (21,3)	1.476 (18,8)	626 (22,1)	639 (29,4)	<0,001
Anemia, n (%)	2.041 (15,9)	1.193 (15,2)	415 (14,6)	433 (19,9)	<0,001
Plaquetas, mm3	218,4 ± 66,8	245,3 ± 64,0	189,8 ± 38,7	158,8 ± 49,6	<0,001
AST, U/mL	27,5 ± 23,8	22,3 ± 7,6	28,3 ± 11,0	45,2 ± 50,6	<0,001
ALT, U/mL	30,7 ± 31,5	30,6 ± 26,3	28,8 ± 22,1	33,6 ± 52,2	<0,001
FEVI ≤ 40%	732 (5,7)	388 (4,9)	187 (6,6)	157 (7,2)	<0,001
Tipo de FA y score de riesgo					
Tipo de FA, n (%)					<0,001
Paroxística	2.592 (20,1)	1.738 (22,1)	490 (17,3)	364 (16,7)	
Persistente/Permanente	10.278 (79,9)	6.122 (77,9)	2.344 (82,7)	1.812 (83,3)	
CHA ₂ DS ₂ -VASC, puntuación	2,9 ± 1,5	2,8 ± 1,5	2,9 ± 1,5	3,2 ± 1,5	<0,001
HASBLED, puntuación	2,6 ± 1,3	2,5 ± 1,3	2,6 ± 1,2	2,8 ± 1,2	<0,001
Terapia farmacológica					
Anticoagulación, n (%)	9.809 (76,2)	5.862 (74,6)	2.211 (78,0)	1.736 (79,8)	<0,001
Beta-bloqueante, n (%)	5.995 (46,6)	3.624 (46,2)	1.341 (47,4)	1.030 (47,4)	0,410
IECA o ARA-II, n (%)	7.331 (57,0)	4.510 (57,4)	1.601 (56,5)	1.229 (56,1)	0,467
Estatina, n (%)	5.952 (46,2)	3.691 (47,0)	1.303 (46,0)	958 (44,0)	0,050
Valores expresados como media +/- desviación estándar o n (%).					
Abreviaturas: : FA: fibrilación auricular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TFG: tasa de filtrado glomerular; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II; IC: insuficiencia cardiaca.					

Tabla 26. Análisis multivariado (parsimonioso)				
Evento Clínico	Variable	HR	IC 95%	P valor
Mortalidad	Índice FIB-4			
	- Puntaje bajo	Ref		
	- Puntajes moderados	1,24	1,12-1,39	<0,001
	- Puntaje alto	1,67	1,50-1,85	<0,001
	CHA ₂ DS ₂ VASc	1,36	1,32-1,40	<0,001
	HASBLED	1,26	1,22-1,31	<0,001
	Anticoagulación oral	0,77	0,69-0,85	<0,001
Ictus isquémico	Índice FIB-4			
	- Puntaje bajo	Ref		
	- Puntajes moderados	1,04	0,85-1,27	0,719
	- Puntaje alto	0,97	0,77-1,21	0,779
	CHA ₂ DS ₂ VASc	1,32	1,25-1,41	<0,001
	HASBLED	0,99	0,92-1,07	0,807
	Anticoagulación oral	0,81	0,67-0,98	0,030
Hemorragia Mayor	Índice FIB-4			
	- Puntaje bajo	Ref		
	- Puntajes moderados	1,21	1,05-1,38	0,008
	- Puntaje alto	1,40	1,21-1,61	<0,001
	CHA ₂ DS ₂ VASc	1,03	0,99-1,08	0,113
	HASBLED	1,29	1,23-1,35	<0,001
	Anticoagulación oral	1,69	1,45-1,98	<0,001
Infarto Agudo de Miocardio	Índice FIB-4			
	- Puntaje bajo	Ref		
	- Puntajes moderados	0,85	0,62-1,18	0,337
	- Puntaje alto	0,95	0,68-1,33	0,776
	CHA ₂ DS ₂ VASc	1,13	1,03-1,25	0,009
	HASBLED	1,26	1,12-1,41	<0,001
	Anticoagulación oral	0,80	0,61-1,06	0,127
Insuficiencia Cardíaca	Índice FIB-4			
	- Puntaje bajo	Ref		
	- Puntajes moderados	1,19	1,09-1,30	<0,001
	- Puntaje alto	1,28	1,16-1,41	<0,001
	CHA ₂ DS ₂ VASc	1,18	1,15-1,21	<0,001
	HASBLED	1,25	1,21-1,30	<0,001
	Anticoagulación oral	1,76	1,58-1,95	<0,001

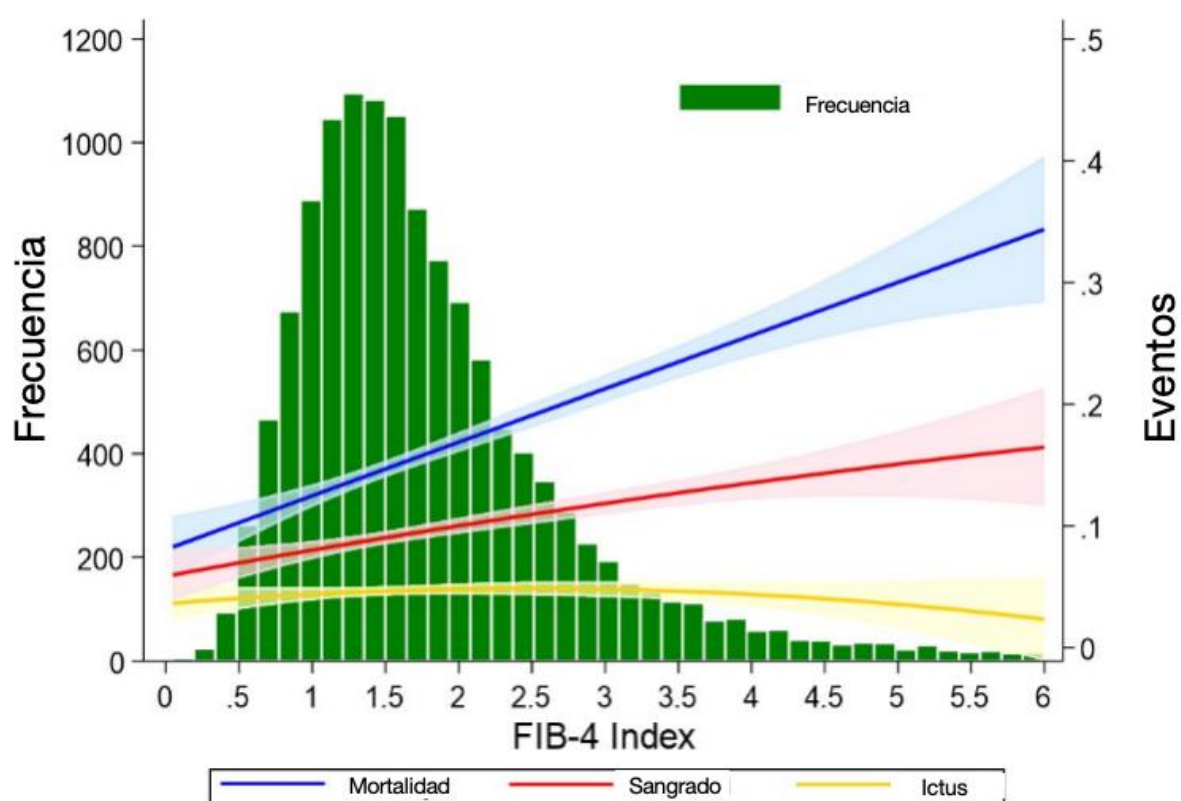


Lámina 28. Asociación entre el índice de FIB-4 y los end-points primarios.

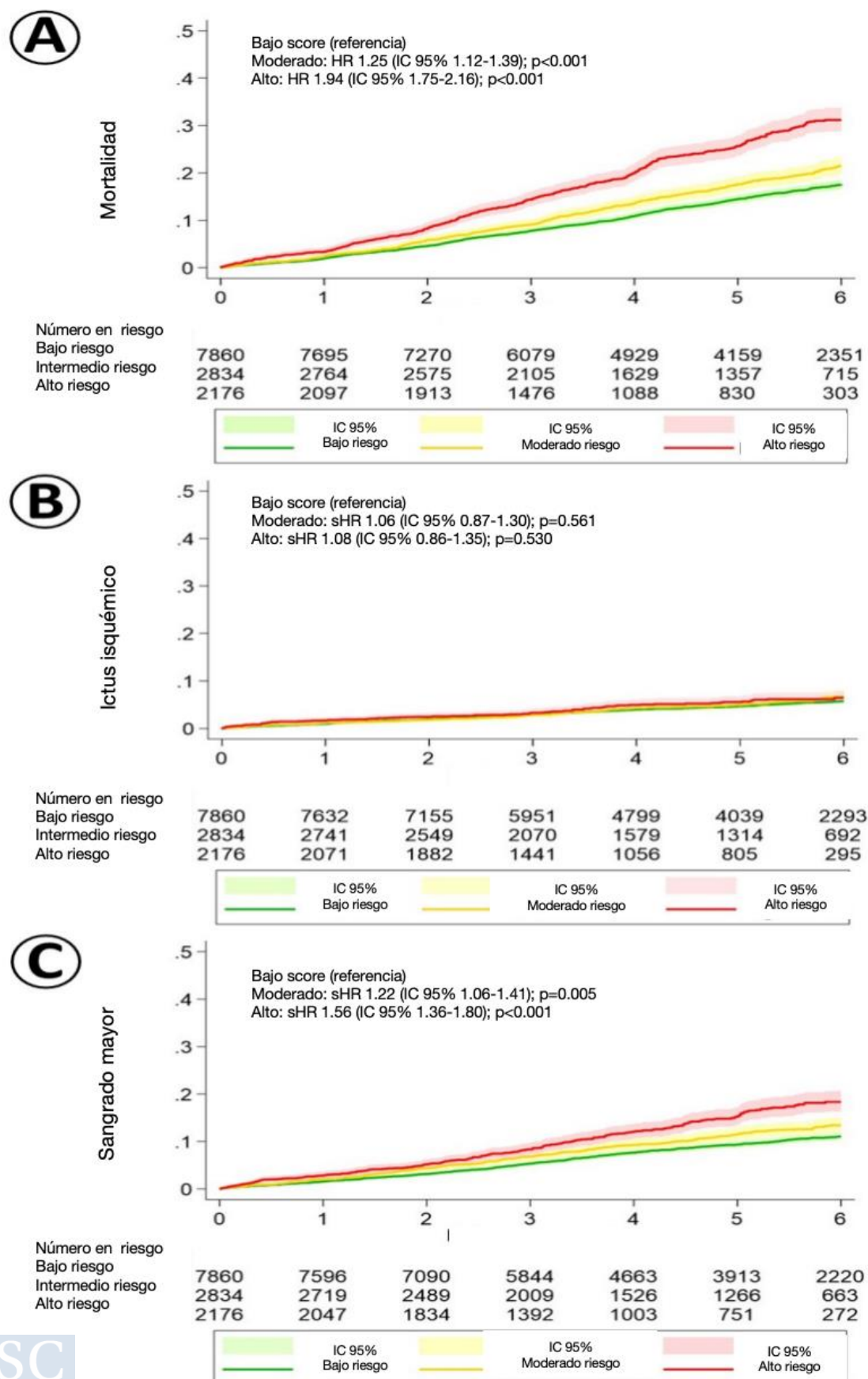
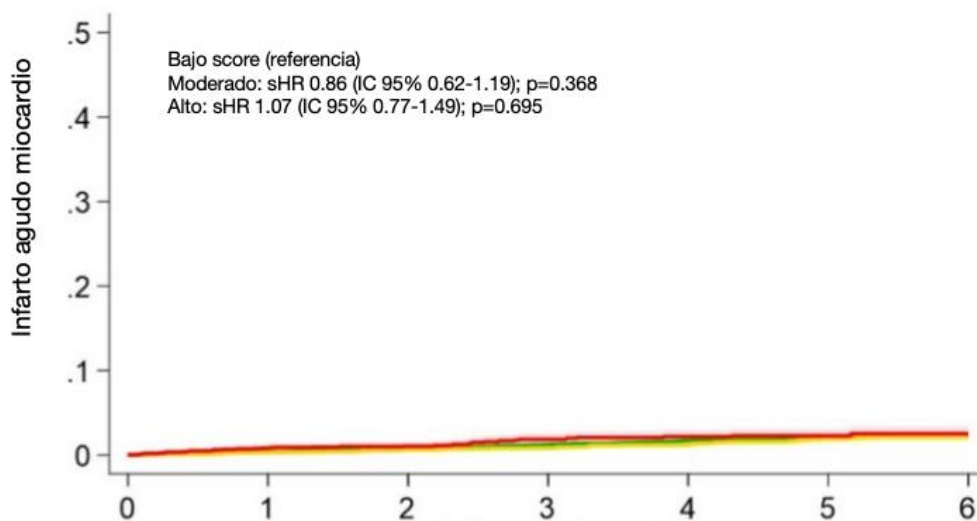
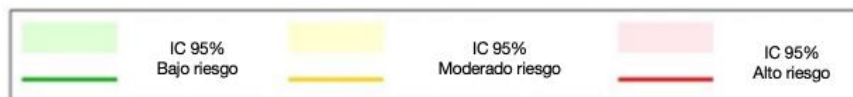
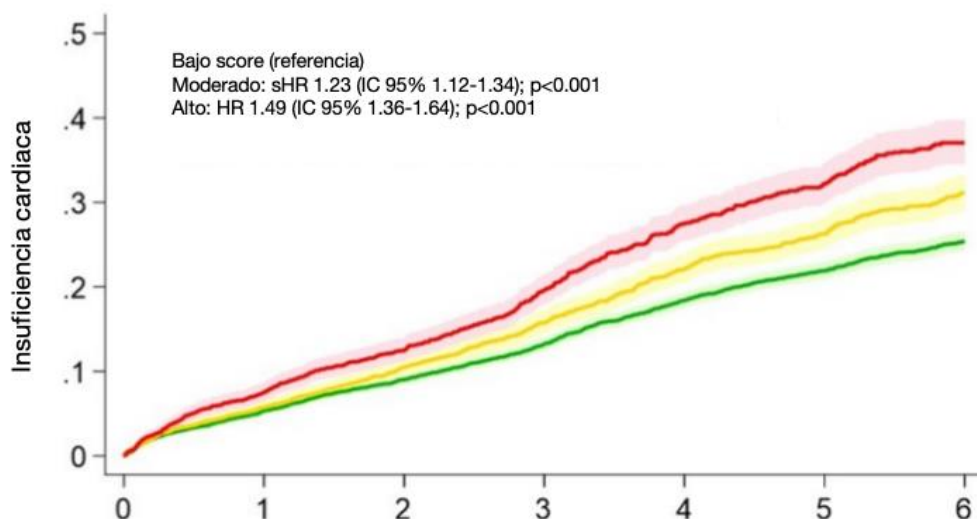


Lámina 29. Curvas de Kaplan Meier para el end-point primario de acuerdo al FIB-4 índice

A

Número en riesgo
Bajo riesgo
Intermedio riesgo
Alto riesgo

7860	7670	7224	6020	4866	4090	3681
2834	2757	2561	2090	1616	1339	1189
2176	2081	1893	1451	1066	815	697

**B**

Número en riesgo
Bajo riesgo
Intermedio riesgo
Alto riesgo

7860	7326	6706	5447	4232	3478	2004
2834	2628	2356	1846	1359	1103	566
2176	1961	1716	1268	883	650	239



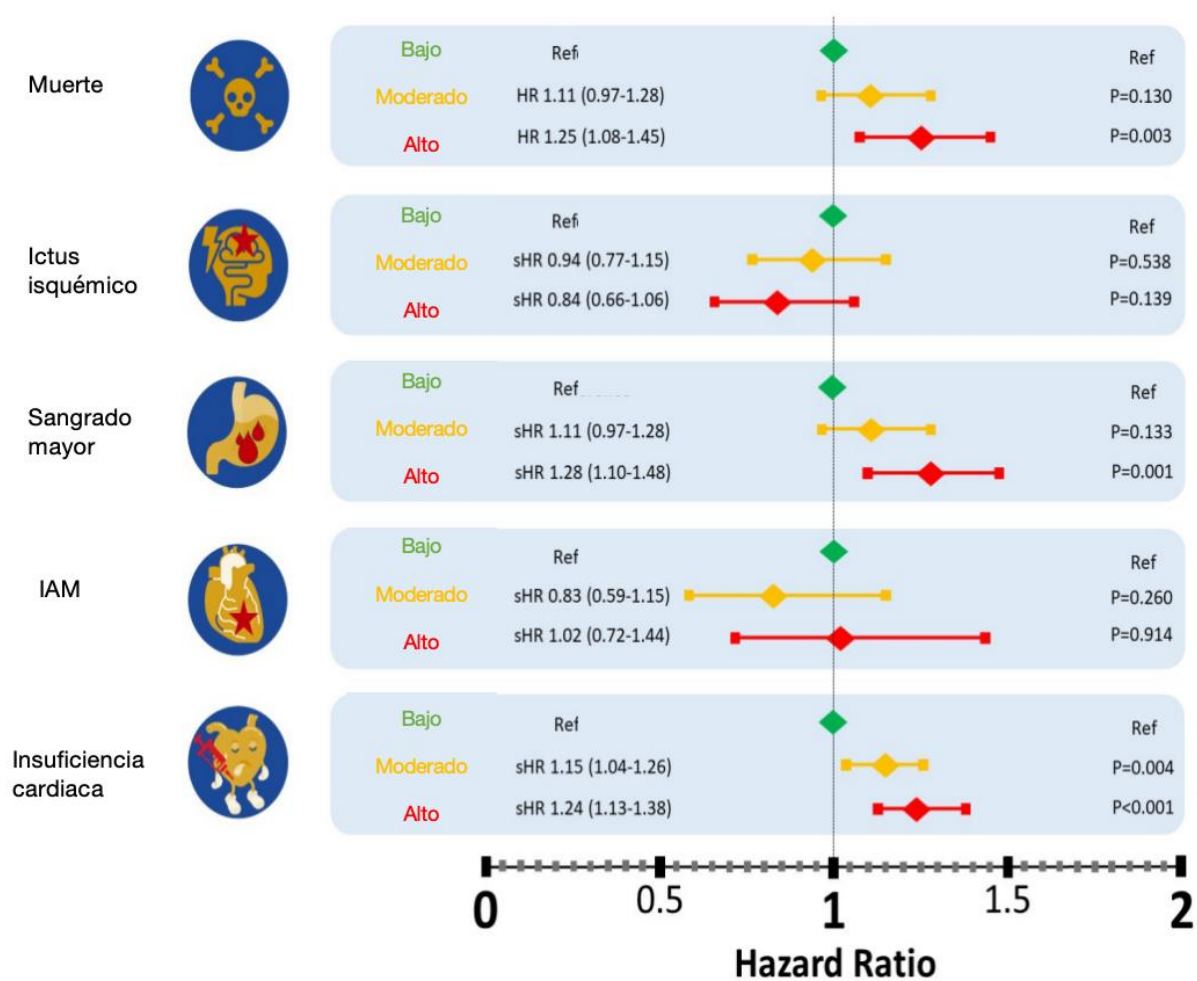


Lámina 31. Análisis multivariado para los objetivos primarios y secundarios de acuerdo a las categorías de FIB-4.

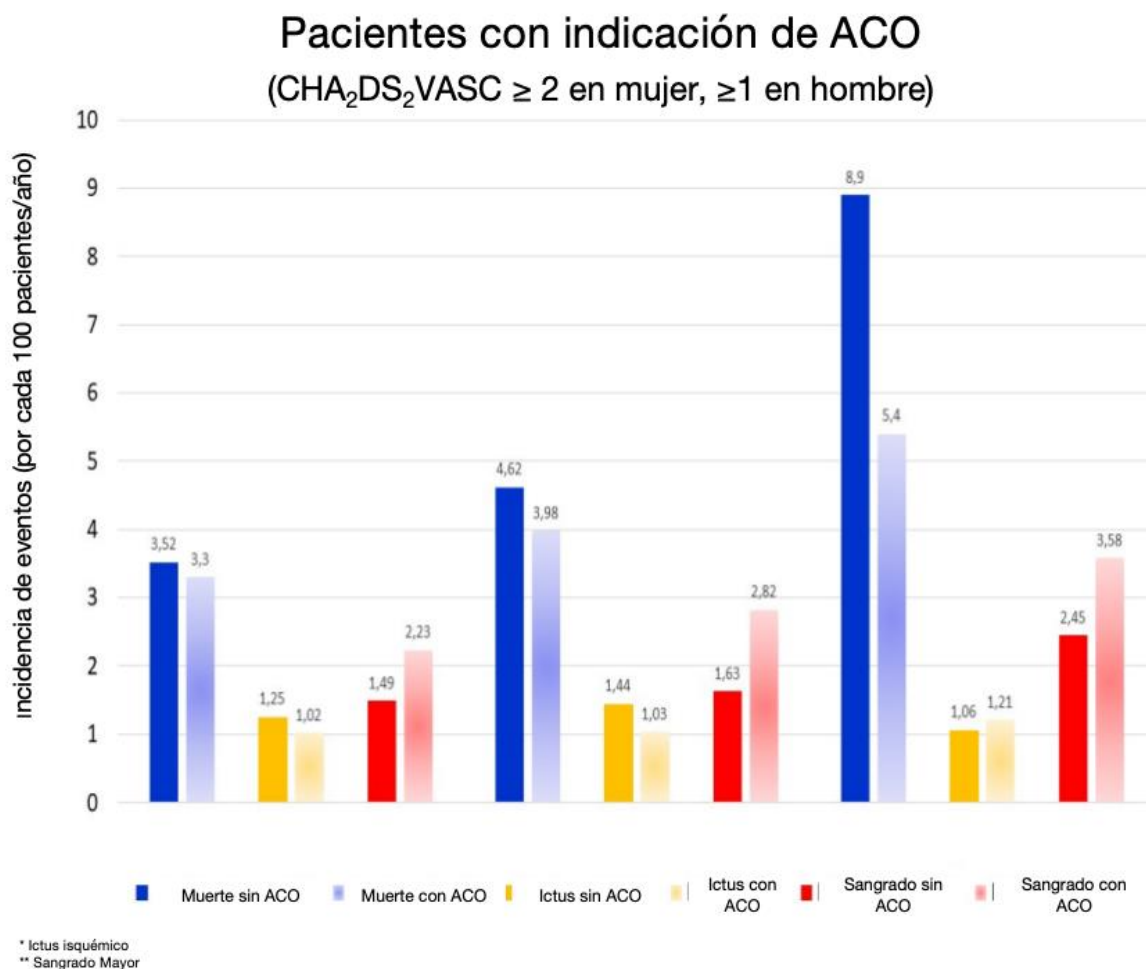


Lámina 32. Incidencia del objetivo combinado de acuerdo a las categorías de FIB-4.

4.5. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA CONTROL DE FRECUENCIA EN ERC

Reproducción del tercer artículo:

Parada Barcia JA, Raposeiras Roubin S, Fernández DG, et al. Comparison between beta-blockers and calcium channel blockers in patients with atrial fibrillation according to renal function. Clin Cardiol. 2024;47(5):e24257. doi:10.1002/clc.24257

Afiliaciones: Hospital Álvaro Cunqueiro Vigo

Resumen de resultados

Un total de 2.804 pacientes fueron evaluados ($82,0 \pm 4,8$ años, 62,2% mujeres). Las características basales se presentan en la Tabla 27. Los BB fueron los fármacos más utilizados (BB 91,2% frente a ND-CCB 8,8%). Los pacientes bajo tratamiento con BB eran mayores (82 frente a 80 años, $P = 0,000$) y más hipertensos que los tratados con ND-CCB. El uso de terapia anticoagulante fue comparable entre ambos grupos (BB 86,2% frente a

ND-CCB 85,8%). A medida que disminuía la TFG, los pacientes fueron tratados con BB con mayor frecuencia. 1197 pacientes (88,5%) con TFG > 60 mL/min/1,73 m², 1198 (93,6%) con TFG 30-59 mL/min/1,73 m² y 163 (95,1%) con TFG < 30 mL/min/1,73 m² estaban en tratamiento con beta-bloqueante, respectivamente.

Durante un seguimiento medio de $3,27 \pm 1,88$ años, 757 pacientes fallecieron (27,0%) y 723 (25,8%) tuvieron un ingreso debido a un mal control de la FC: 217 fueron hospitalizados por FA con RV lenta (7,7%), 434 por FA con RV rápida (15,5%) y 72 pacientes necesitaron marcapasos urgente (2,6%).

La incidencia de hospitalizaciones aumentó entre los pacientes que recibieron ND-CCB a medida que disminuía la TFG basal (Figura 30).

La Tabla 28 muestra los resultados tras ajuste multivariado de Fine y Gray para el objetivo combinado de ingresos por mal control de FC. En el análisis multivariado, no hubo diferencias estadísticas entre ND-CCB y la terapia con beta-bloqueante para sujetos con TFG > 60 mL/min/1,73 m² (sHR 0,850, IC del 95 % 0,61-1,19; P = 0,442) y TFG 30-59 mL/min/1,73 m² (sHR 1,242, IC del 95 % 0,80-1,63; P = 0,333), mientras que en pacientes con TFG < 30 mL/min/1,73 m², el uso de ND-CCB se asoció con un aumento de las hospitalizaciones debido a un mal control de la FC (sHR 4,53, IC del 95 % 1,19-17,18; P = 0,026).

Resultados según el artículo original

Tabla 27. Características basales de los pacientes

Características	Beta-bloqueante (n= 2558)	ND-CCB (n=246)	P valor
Edad- años	82,15 (4,74)	80,16 (5,08)	0,000
Sexo femenino- no. (%)	1604 (62,71)	139 (56,50)	0,055
TFG- mL/min/1.73 m ²	63,35 (18,65)	68,13(17,63)	0,000
Ingresos por insuficiencia cardiaca - no. (%)	211 (8,25)	16 (6,50)	0,338
FA permanente - no. (%)	1880 (73,49)	190 (77,24)	0,202
EPOC - no. (%)	244 (9,54)	49 (19,92)	0,000
Hipertensión - no. (%)	2066 (80,77)	185 (75,20)	0,036
Diabetes mellitus - no. (%)	539 (21,07)	43 (17,48)	0,185
Dislipemia - no. (%)	1293 (50,55)	145 (58,94)	0,012
IMC	30,03 (4,36)	30.34 (4,45)	0,289
Arteriopatía periférica - no. (%)	98 (3,83)	9 (3,66)	0,893
Cardiopatía isquémica - no. (%)	393 (15,36)	36 (14,63)	0,761
CHA ₂ DS ₂ Vasc	4.08 (1,10)	3,96 (1,10)	0,080
HASBLED	2,94 (1,09)	2,90 (1,16)	0,596
Anemia- no. (%) *	623 (24,35)	43 (17,48)	0,016
Demencia - no. (%)	251 (9,81)	32 (13,01)	0,112
Estenosis aórtica- no. (%)	129 (5,04)	11 (4,47)	0,694
Insuficiencia mitral- no. (%)	86 (3,36)	10 (4,07)	0,562
Anticoagulado- no. (%)	2206 (86,24)	211 (85,77)	0,839
Estatina- no. (%)	1173 (45,86)	136 (55,28)	0,005
IECA o ARAII- no. (%)	1462 (57,15)	132 (53,66)	0,290
* Anemia a la inclusión Valores expresados como media +/- desviación estándar o n (%). Abreviaturas: IECA: inhibidor enzima convertidora angiotensina; ARA-II= antagonista del receptor de la angiotensina II; IMC= índice de masa corporal; EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TFG= tasa de filtrado glomerular.			

Tabla 28. Sub hazard ratios para el riesgo de hospitalizaciones por mal control de frecuencia (ingresos por FA con RVR, FA con RV lenta y necesidad de marcapasos)						
Características	TFG ≥ 60 mL/min/1.73 m ² (N= 1.353)		TFG 30-59 mL/min/1.73 m ² (N = 1.280)		TFG <30 mL/min/1.73 m ² (N= 163)	
	sHR	P valor	sHR	P valor	sHR	P valor
ND-CCB	0,85 (0,61-1,19)	0,342	1,24 (0,80-1,93)	0,333	4,53 (1,19-17,18)	0,026
Edad – años	0,93 (0,89-0,97)	0,000	0,94 (0,91-0,98)	0,001	0,95 (0,87-1,03)	0,243
Sexo femenino	1,38 (1,49-1,75)	0,008	1,31 (0,98-1,76)	0,069	1,04 (0,26-4,19)	0,957
FA permanente	0,77 (0,60-0,99)	0,039	0,583 (0,44-0,77)	0,000	0,40 (0,13-1,25)	0,115
IMC	0,99 (0,96-1,01)	0,307	0,99 (0,96-1,03)	0,626	0,89 (0,79-1,02)	0,082
Enolismo	0,94 (0,70-1,26)	0,697	1,55 (1,10-2,19)	0,013	3,12 (0,29-33,10)	0,345
Diabetes mellitus	1,06 (0,82-1,39)	0,627	1,12 (0,82-1,52)	0,494	1,16 (0,37-3,60)	0,797
Dislipemia	0,82 (0,42-1,59)	0,556	0,93 (0,54-1,59)	0,792	3,06 (0,56-16,71)	0,196
EPOC	1,52 (1,40-2,13)	0,015	1,27 (0,86-1,88)	0,222	0,83 (0,08-9,01)	0,876
Dilatación aurícula izquierda	1,05 (0,96-1,16)	0,270	1,10 (0,97-1,24)	0,129	1,15 (0,72-1,82)	0,563
Ingreso previo por IC	2,62 (2,48-3,30)	0,000	2,54 (1,94-3,34)	0,000	2,62 (2,09-3,30)	0,000
Demencia	1,26 (0,92-1,73)	0,144	1,30 (0,90-1,90)	0,166	1,26 (0,92-1,73)	0,144
IECA o ARA-II	1,07 (0,85-1,35)	0,539	1,11 (0,85-1,44)	0,441	1,07 (0,85-1,35)	0,539
Estenosis aórtica	1,25 (0,84-1,88)	0,271	0,91 (0,56-1,50)	0,717	0,43 (0,12-1,53)	0,190
Insuficiencia mitral	1,67 (1,00-2,80)	0,051	1,07 (0,61-1,87)	0,822	8,13 (1,53-43,34)	0,014
Estatinas	1,28 (0,66-2,48)	0,465	1,07 (0,62-1,84)	0,813	0,83 (0,15-4,61)	0,829
Ajustado por edad, estrategia de control de la frecuencia, sexo femenino, diabetes, IECA o ARA-II, estenosis aórtica, IMC, abuso de alcohol, dislipemia, EPOC, insuficiencia mitral, estatinas, dilatación de la aurícula izquierda, hospitalización previa por IC, demencia y FA permanente.						
Abreviaturas: IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; FA = fibrilación auricular; ARA-II = bloqueador de los receptores de angiotensina; IMC = índice de masa corporal; CHA2DS2-VASc = Insuficiencia cardíaca congestiva; Hipertensión, Edad ≥ 75 años, Diabetes mellitus, Accidente cerebrovascular previo, ataque isquémico transitorio o tromboembolismo, Enfermedad vascular, Edad de 65 a 74 años, Sexo; GFR = tasa de filtración glomerular; HAS-BLED = Hipertensión, Función renal anormal, función hepática anormal, Accidente cerebrovascular, Sangrado, INR lábil = Ratio internacional normalizado lábil, Ancianos, Terapia farmacológica, consumo de alcohol, antiinflamatorios no esteroides; ND-CCB = bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos; RVR = respuesta ventricular rápida; SVR = respuesta ventricular lenta						

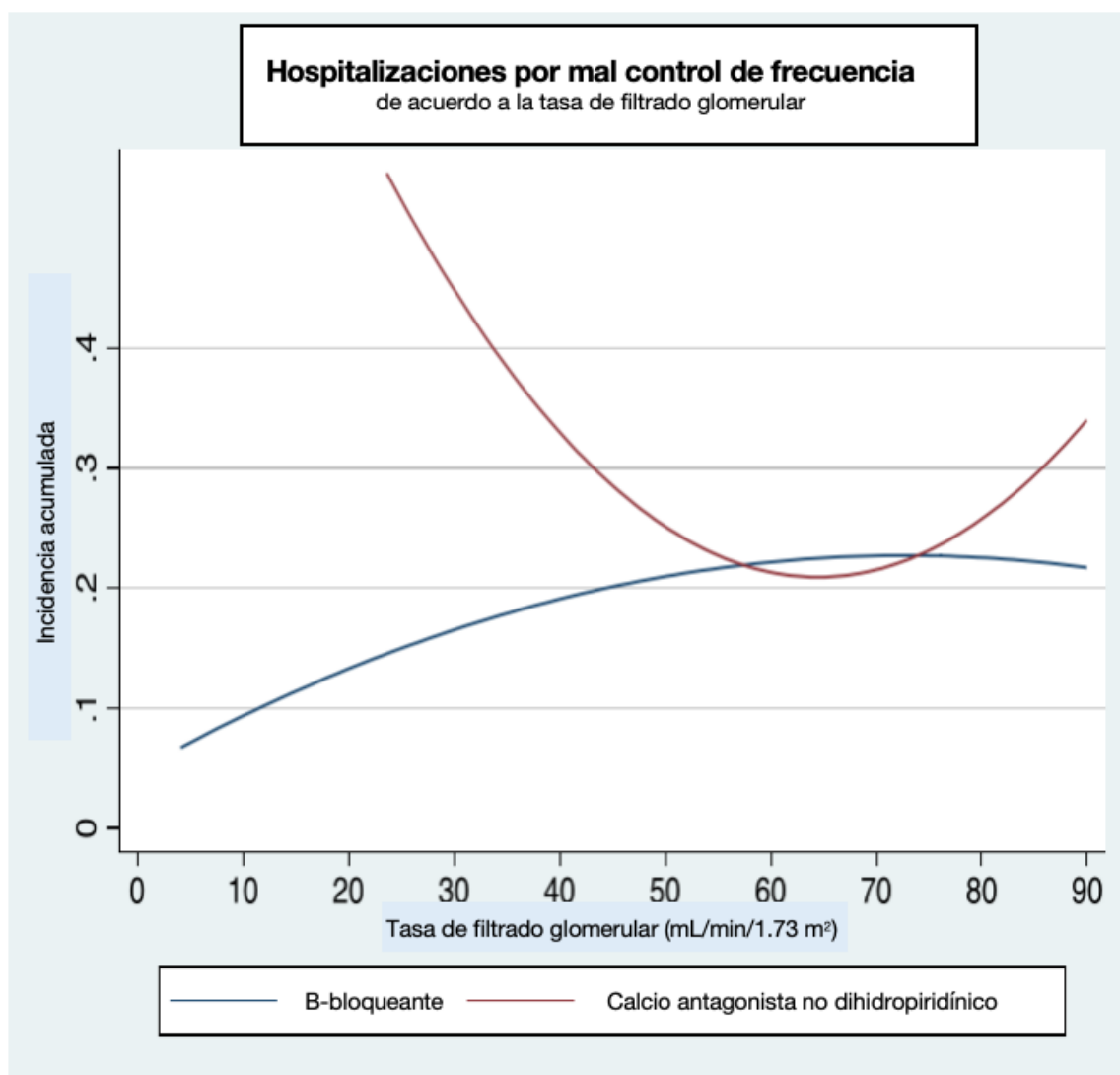


Lámina 33. Incidencia de hospitalizaciones debido a pobre control de frecuencia de acuerdo a la TFG (BB frente a ND-CCB)

Tabla 29. Análisis univariado del riesgo de hospitalizaciones por pobre control de frecuencia (ingresos por FA con RV rápida, por FA con RV lenta y necesidad de implante de MCP)

Características	Análisis univariado	
	sHR	P-valor
ND-CCB	1,122 (0,875-1,439)	0,363
TFG 30-60	0,778 (0,667-0,907)	0,001
TFG <30	0,621 (0,425-0,908)	0,014
Edad – años	0,929 (0,912-0,945)	0,000
Sexo femenino – no. (%)	1,166 (1,000-1,361)	0,051
FA permanente– no. (%)	0,725 (0,615-0,855)	0,000
Enolismo– no. (%)	1,392 (1,145-1,693)	0,001
Diabetes mellitus– no. (%)	1,278 (1,071-1,524)	0,006
Hipertensión– no. (%)	0,960 (0,803-1,148)	0,658
Fumador– no. (%)	0,957 (0,548-1,674)	0,879
Hepatopatía– no. (%)	0,933 (0,574-1,512)	0,779
Dislipemia– no. (%)	1,251 (1,076-1,454)	0,004
Cáncer previo – no. (%)	1,053 (0,791-1,401)	0,725
Estenosis aórtica – no. (%)	1,395 (1,046-1,861)	0,023
Insuficiencia mitral – no. (%)	1,895 (1,389-2,585)	0,000
Ingresos por IC – no. (%)	0,978 (0,730-1,308)	0,879
IC – no. (%)	2,514 (2,164-2,921)	0,000
Cardiopatía isquémica – no. (%)	0,986 (0,801-1,213)	0,896
EPOC – no. (%)	1,397 (1,116-1,748)	0,004
CONUT score– no. (%)	1,041 (0,993-1,090)	0,096
FEVI <40% – no. (%)	1,557 (1,218-1,990)	0,000
Dilatación auricular – no. (%)	1,219 (1,149-1,294)	0,000
IMC – no. (%)	1,012 (0,998-1,034)	0,091
Demencia– no. (%)	1,331 (1,069-1,656)	0,010
IECA o ARA-II– no. (%)	1,201 (1,029-1,401)	0,020
Anticoagulado– no. (%)	1,199 (0,952-1,511)	0,124
Estatinas – no. (%)	1,244 (1,071-1,444)	0,004

Los valores se expresan como media +/- desviación estándar o n (%).

Abreviaturas: FA= fibrilación auricular; TFG= tasa de filtrado glomerular; IMC= índice de masa corporal; EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA= inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II= antagonista del receptor de angiotensina II; ND-CCB= calcio antagonista no dihidropiridínico

Tabla 30. Características basales de acuerdo a la TFG y tratamiento farmacológico

Características	TFG >60 mL/min/1.73 m ²			TFG 30-59 mL/min/1.73 m ²			TFG <30 mL/min/1.73 m ²		
	BB (n= 1.197)	ND-CCB (n= 156)	p Valor	BB (n= 1.198)	ND-CCB (n= 82)	p Valor	BB (n= 163)	ND-CCB (n= 8)	p Valor
Edad - años	80,12 (3,65)	78,52 (2,86)	0,000	83,61 (4,73)	82,25 (6,26)	0,014	86,30 (5,17)	90,83 (5,43)	0,017
Sexo femenino- no. (%)	654 (54,64)	82 (52,56)	0,625	828 (69,12)	51 (62,20)	0,191	122 (74,85)	6 (75,00)	0,992
Ingresos por IC -no. (%)	71 (5,93)	7 (4,49)	0,467	113 (9,43)	7 (8,54)	0,788	27 (16,56)	2 (25,00)	0,535
Hipertensión -no. (%)	962 (80,37)	118 (75,64)	0,166	970 (80,97)	60 (73,17)	0,085	134 (82,21)	7 (87,50)	0,701
Diabetes mellitus - no. (%)	253 (21,04)	25 (16,03)	0,137	247 (20,62)	18 (21,95)	0,773	39 (23,93)	0 (0)	0,115
Cardiopatía isquémica - no. (%)	178 (14,87)	24 (15,38)	0,865	175 (14,61)	9 (10,98)	0,364	40 (24,54)	3 (37,50)	0,409
CHA ₂ DS ₂ Vasc	3.93 (1,06)	3.81 (0,98)	0,171	4.18 (1,09)	4.16 (1,17)	0,861	4.50 (1,31)	4.75 (1,83)	0,861
HAS-BLED	2.84 (1,05)	2.90 (1,18)	0,560	2.97 (1,10)	2.88 (1,12)	0,448	3.42 (1,22)	3.25 (1,28)	0,448
Anemia- no. (%) *	201 (16,79)	20 (12,82)	0,207	342 (28,55)	18 (21,95)	0,199	80 (49,08)	5 (62,50)	0,459
Estenosis aórtica- no. (%)	57 (4,76)	6 (3,85)	0,610	62 (5,18)	5 (6,10)	0,717	10 (6,13)	0 (0)	0,470
Insuficiencia mitral- no. (%)	35 (2,92)	6 (3,85)	0,527	45 (3,76)	4 (4,88)	0,609	6 (3,68)	0 (0)	0,581
Anticoagulado- no. (%)	1039 (86,80)	139 (89,10)	0,420	1040 (86,81)	66 (80,49)	0,106	127 (77,91)	6 (75,00)	0,847
Estatinas- no. (%)	596 (49,79)	89 (57,05)	0,088	512 (42,74)	44 (53,66)	0,054	65 (39,88)	3 (37,50)	0,893
IECA o ARA-II- no. (%)	730 (60,99)	86 (55,13)	0,160	658 (54,92)	41 (50,00)	0,386	74 (45,40)	5 (62,50)	0,344
* Anemia a la inclusión Valores expresados como media +/- desviación estándar o n (%). Abreviaturas: IECA= inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II= antagonista del receptor de angiotensina II; TFG= tasa de filtrado glomerular; BB: beta-bloqueante; ND-CCB: calcio antagonista no dihidropiridínico									

5

Discusión

5. DISCUSIÓN

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE ASPECTOS RELEVANTES

La elevada prevalencia de ERC y hepatopatía crónica en pacientes con FA del área sanitaria de Vigo, según los datos del registro CARDIOCHUVI-AF, pone de manifiesto la importancia de comprender el impacto de estas comorbilidades en el manejo clínico de la FA.

En nuestro registro, el 36% de los pacientes presentaban ERC en el momento del diagnóstico de FA. Estos resultados son coherentes con los previamente reportados en la literatura. Así pues, el estudio Loire Valley Atrial Fibrillation Project, que incluyó 8962 pacientes tras diagnóstico de FA, identificó ERC en un 26% de los pacientes incluidos, de los cuales un 6% se encontraban en ERCA (216). Se trató de un estudio unicéntrico, realizado en un área asistencial comparable a la nuestra (aproximadamente 400.000 habitantes), que incluyó pacientes diagnosticados entre el 2000 y 2010. De manera similar, un estudio unicéntrico llevado a cabo en Zagreb, cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de ERC en pacientes con FA, encontró una prevalencia del 45,2% de ERC, con un 13,3% en ERCA. Estas cifras, ligeramente superiores a las observadas en nuestro registro (4,5% de ERCA), podrían explicarse por diferencias metodológicas. En concreto, el estudio croata incluyó pacientes con diagnóstico previo de FA, y no exclusivamente en el momento inicial, además de contar con un tamaño muestral (n=301) notablemente inferior en comparación con los otros dos registros (217).

Por otro lado, la presencia de cirrosis hepática y fibrosis hepática en pacientes con FA ha sido escasamente estudiada. Un análisis realizado en Taiwán que incluyó 289.559 pacientes con FA, detectó un 3,6% de cirrosis hepática (218). Cabe destacar que la población asiática presenta una incidencia de cirrosis hepática superior a la europea, incluyendo la derivada por NAFLD (219). En Estados Unidos, un estudio que utilizó datos procedentes del registro nacional para evaluar los resultados de ablación de venas pulmonares en pacientes con cirrosis hepática, observó una prevalencia de cirrosis hepática de un 1% entre los pacientes incluidos (220), cifra similar a la observada por nuestro grupo (1%). En este sentido, nuestro trabajo representa el primero en analizar específicamente la presencia de cirrosis hepática en el momento del diagnóstico de FA.

En cuanto a la fibrosis hepática, solo un estudio previo abordó esta cuestión. Pastori y colaboradores se propusieron evaluar la prevalencia de fibrosis hepática estimada

mediante FIB-4 score en pacientes con FA (221). Para ello, incluyeron 2330 pacientes con diagnóstico de FA, encontrando tan solo en un 5,5% un score de FIB-4 elevado (tercer tercil), empleando el punto de corte mayor o igual a 3,25. En nuestra cohorte, la proporción de pacientes con FIB-4 elevado fue considerablemente mayor, alcanzando el 16,9 %. Esta discrepancia puede atribuirse, en parte, al punto de corte utilizado en nuestro estudio, en el que se aplicó el umbral ajustado por edad (mayor o igual a 2,65). Cabe destacar que tanto la población del estudio de Pastori como la nuestra presentaban una carga similar de factores de riesgo CV, así como un riesgo embólico comparable, estimado mediante CHA₂DS₂VASC.

El grado de prescripción de anticoagulación disminuye a medida que se reduce la TFG. Este hecho resulta especialmente relevante dado que la mayor parte de los pacientes de nuestro área sanitaria con diagnóstico reciente de FA y ERC presentan indicación de anticoagulación (CHA₂DS₂VASC $\geq$ 2 el 98,6 %), y solo el 79% reciben anticoagulación. Esta situación de baja prescripción se agrava en el estadio V (TFG <15 ml/min/1,73 m²), en el que el 51% no recibieron anticoagulación, a pesar de presentar indicación.

El 98,6% de los pacientes con FA y ERC presentan indicación de anticoagulación (CHA₂DS₂VASC $\geq$ 2), y solo el 79% reciben anticoagulación.

A pesar de estas cifras de baja prescripción, estas resultan superiores a las observadas en la literatura. En un estudio realizado en Corea del Sur en 12714 pacientes con FA incluidos entre 2006 y 2017, el porcentaje de anticoagulación resultó inferior: solo el 28% de los pacientes en estadio IV y el 16% en estadio V recibieron tratamiento anticoagulante (222). Asimismo, en el estudio previamente mencionado de Olesen y colaboradores, el porcentaje de anticoagulación de los pacientes con ERC resultó extraordinariamente bajo (menos del 30%) (105). En un estudio unicéntrico en China con 9810 pacientes con FA tan solo el 24,7 % de los pacientes en estadio V se encontraban bajo anticoagulación oral (223). En cuanto al tipo de anticoagulación, en nuestro registro predomina el uso de AVK sobre ACOD, y esto se explica por la problemática actual de financiación de ACOD en Galicia. En ningún subgrupo de TFG el uso de ACOD supera el 15%. Resulta relevante este hallazgo teniendo en cuenta que más de la mitad de los pacientes con ERC se encuentran fuera de rango terapéutico bajo AVK.

En los pacientes con cirrosis hepática también se observó una baja prescripción de tratamiento anticoagulante (50%), a pesar de que el 82,5 % presentaba una puntuación CHA₂DS₂VASC $\geq$ 2. De los anticoagulados, la mayoría se encontraban bajo AVK (n=78; 43%). No obstante, estas cifras de anticoagulación observadas en nuestro registro son también superiores a las reportadas con anterioridad.

El 82,5 % de los pacientes con cirrosis hepática presentaban una puntuación $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$; sin embargo, solo el 50 % recibía tratamiento con anticoagulación oral

En el artículo previamente referenciado de Kuo y colaboradores, tan solo un 8% de los pacientes con cirrosis hepática se encontraban bajo anticoagulación (218). De forma similar, en una cohorte de 32.487 pacientes estadounidenses con cirrosis hepática estudiados entre 2012 y 2019, más del 55% de los pacientes no recibían anticoagulación (224), incluso aquellos con alto riesgo trombotico y sin contraindicaciones claras para el tratamiento. A pesar de estas cifras globalmente bajas, se ha observado un incremento progresivo en la prescripción de anticoagulación en esta población a lo largo del tiempo. En la cohorte de Estados Unidos, el uso de AVK disminuyó un 21,0 %, mientras que el uso de ACOD aumentó un 30,6 %, una tendencia que se replicó en todos los subgrupos, incluyendo cirrosis compensada y descompensada, trombocitopenia o coagulopatía.

En nuestro registro, únicamente el 5% se encontraban bajo tratamiento con ACOD, aunque no se dispone de información específica sobre el tipo de ACOD utilizado. Esta baja prescripción no puede atribuirse exclusivamente a las limitaciones en la financiación de estos fármacos en nuestra comunidad autónoma. Factores como la inercia terapéutica, o la percepción de los ACOD como medicamentos de mayor potencia podrían contribuir también a esta baja prescripción. La elección del ACOD en este contexto resultaría lógica por la farmacodinámica de los AVK, en los que la eliminación es 100% hepática. El ACOD con menor eliminación hepática es dabigatrán. Sin embargo, a pesar de esta característica farmacocinética favorable en pacientes con hepatopatía, no es el ACOD más utilizado en práctica clínica en este subgrupo. En la cohorte estadounidense, entre todos los ACOD, apixabán fue el más prescrito (46,1 %). En un trabajo que incluyó 167 pacientes con cirrosis hepática que recibían anticoagulación, apixaban fue también el ACOD más prescrito (53%), seguido por rivaroxaban (45,6%), mientras que el dabigatran solo se utilizó en un 1,8% de los casos (225).

Por otro lado, debe destacarse la elevada tasa de abandono del tratamiento anticoagulante en pacientes con FA y cirrosis hepática. En un estudio de cohorte realizado en el Reino Unido, la persistencia a los cinco años fue significativamente mayor entre los usuarios de ACOD (31 %) en comparación con los usuarios de AVK (9 %), lo que refuerza la necesidad de estrategias que mejoren la adherencia terapéutica en este subgrupo vulnerable (226). Más allá de la anticoagulación oral, la utilización de heparinas de bajo peso molecular en otro tiempo de amplia prescripción, resulta excepcional en nuestro registro (1,8%).

En lo relativo a la estrategia de control de síntomas adoptada, existen escasos reportes en la literatura sobre las tendencias adoptadas en prescripción de fármacos, tanto en ERC, como especialmente en cirrosis hepática.

En nuestro registro, el grupo farmacológico más empleado en todas las categorías de ERC fue el BB. Se observó una tendencia a menor utilización de ND-CCB y flecainida a menor TFG. No se aprecian diferencias significativas en uso de amiodarona. El menor empleo de flecainida se justifica por la recomendación de ajuste de dosis ante $TFG < 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, y la ausencia de diferencias en uso de amiodarona en función de TFG por la falta de recomendaciones específicas. Por otra parte, sí que resulta llamativo el empleo de digoxina, incluso en ERCA. La digoxina se excreta principalmente por los riñones y su depuración es directamente proporcional a la TFG. La disminución de la TFG resulta en una mayor concentración sérica de digoxina, por lo que la dosis debe reducirse en pacientes con disfunción renal.

A menor TFG, menor utilización de ND-CCB y flecainida.
De forma paradójica, en ERC observamos mayor uso de digoxina.

Aunque presentan el mismo nivel de recomendación en las guías europeas, los ND-CCB se utilizan con menos frecuencia que los BB. Su escasa popularidad en Europa resulta especialmente llamativa si se consideran los datos disponibles. En la encuesta italiana sobre el manejo farmacológico de la FA realizada por Diemberger y colaboradores, solo el 14% de los médicos consideraron a los ND-CCB como la primera opción en la estrategia de control de frecuencia en pacientes con ERC y FA, un resultado que es más alto que el registrado en nuestra cohorte (227). De forma global, tan solo un 8,8% de los pacientes incluidos en nuestro registro se encontraban bajo terapia con ND-CCB.

En los pacientes con cirrosis hepática, la estrategia de control de frecuencia fue la más frecuentemente adoptada, siendo los BB el grupo farmacológico más frecuentemente empleado. En nuestro registro, no se observaron diferencias significativas en el manejo sintomático de la FA entre pacientes cirróticos y no cirróticos. La preferencia por los BB en pacientes con cirrosis se sustenta en su beneficio añadido sobre la hemodinámica portal. Esta ventaja queda evidenciada en el metaanálisis liderado por Zacharias y colaboradores, que identificó al carvedilol como el BB más eficaz para reducir el gradiente de presión venosa hepática (228), efecto relevante en la prevención de complicaciones de la hipertensión portal. Además, tanto verapamilo como diltiazem son inhibidores del CYP3A4, lo que resulta en un metabolismo significativamente alterado en cirrosis. En estas circunstancias, la vida media del diltiazem puede prolongarse en más de un 50 %, mientras que el verapamilo experimenta un aumento de la biodisponibilidad y una reducción de su aclaramiento hepático entre un 50 % y 65 %, con una prolongación de su vida media hasta cuatro veces. A pesar de ello, solo diltiazem cuenta con una advertencia de uso cauteloso en cirrosis hepática, mientras que no existen restricciones específicas en el uso de verapamilo en este contexto.

De los BB comúnmente prescritos, el nadolol y el atenolol apenas sufren metabolismo en el hígado. El metoprolol, el carvedilol, el propranolol y el bisoprolol presentan un aumento significativo de la vida media debido a una mayor biodisponibilidad o una reducción del aclaramiento. De todos ellos, el carvedilol, a pesar de su peor perfil farmacocinético con respecto a nadolol o atenolol, se considera el BB de elección a largo plazo en pacientes con cirrosis, con o sin FA, debido a su probada eficacia en la reducción de la presión portal y en la prevención de la descompensación hepática.

En pacientes con cirrosis, los fármacos antiarrítmicos de clase I tienen una vida media más larga debido a un aclaramiento reducido y una mayor biodisponibilidad. Dada la alta prevalencia de intervalo QT prolongado en cirrosis hepática, se desaconseja el empleo de sotalol, fármaco del grupo III (229). La amiodarona se ha asociado con hepatitis aguda grave luego de la administración intravenosa y hepatotoxicidad crónica luego de un tratamiento oral a largo plazo. Sin embargo, el riesgo real de hepatotoxicidad con amiodarona es probablemente mucho menor que su temida reputación, ya que solo el 2%–4% de los pacientes desarrollan transaminasas elevadas relacionadas con su uso (230). A pesar de estas advertencias, no se aprecian diferencias en el manejo antiarrítmico de los pacientes con cirrosis hepática con respecto a la población general del registro de FA.

5.2. RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y HEMORRÁGICO DURANTE EL SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON FA Y ERC

Reproducción parcial del primer artículo:

Parada Barcia JA, Raposeiras Roubin S, Abu-Assi E, et al. Comparison of Stroke and Bleeding Risk Profile in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol.* 2023;196:31-37. doi:10.1016/j.amjcard.2023.03.018

Afiliaciones: Hospital Álvaro Cunqueiro Vigo

Debido a que los pacientes con ERCA han sido excluidos de los ensayos clínicos de anticoagulación oral, y que las estrategias actuales de uso de anticoagulación en ERC se basan en pequeños estudios observacionales con resultados contradictorios, nos propusimos explorar el impacto de la ERC en el balance isquémico-hemorragico en nuestro registro de pacientes con FA del área sanitaria de Vigo.

Los principales resultados de nuestro artículo, de acuerdo a su implicación clínica, son los siguientes:

(1) En pacientes con FA, la disminución de la TFG se asocia con un mayor riesgo de ictus y sangrado mayor.

(2) el balance en el riesgo embólico-hemorragico en pacientes con TFG <30 ml/min/1,73 m² se inclina hacia el sangrado.

(3) los pacientes con TFG <30 ml/min/1,73 m² reciben menos terapia anticoagulante.

(4) A medida que disminuye la TFG, la anticoagulación se asocia con un mayor riesgo de sangrado mayor, sin que ello conlleve una reducción del riesgo embólico.

Este es el primer estudio que evalúa el beneficio neto de la anticoagulación oral en pacientes con FA y ERCA (TFG <30 ml/min/1,73 m²), ya que estudios previos únicamente compararon ERC terminal, ERC no terminal y ausencia de ERC.

Numerosos estudios han demostrado una asociación entre la ERC en todas las etapas y un mayor riesgo hemorrágico (231). Aunque hay consenso en apoyar la asociación entre FA e ictus isquémico en TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m², existe debate sobre esta asociación en ERCA. Arnson y colaboradores (232) promovieron un amplio estudio de cohorte observacional retrospectivo de pacientes con FA y ERC, mostrando que el riesgo de ictus isquémico solo era mayor en TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m². En cambio, los datos del estudio ATRIA (115) encontraron que la disminución de la TFG se asociaba de forma independiente con un aumento gradual de ictus isquémico. Marinigh y colaboradores (233) apuntaron dos posibles motivos que pueden explicar la discrepancia: el infradiagnóstico de la FA en ERCA y las variaciones en el período de seguimiento estudiado entre los diferentes estudios analizados. Por ejemplo, Wizeman y colaboradores (154), que no encontraron asociación entre ictus y ERCA consideraron la presentación de un ictus durante el período total de seguimiento de 3 años, y no tuvieron en cuenta que la alta tasa de mortalidad de los pacientes en hemodiálisis reduciría el tiempo de exposición al riesgo, mientras que Vázquez y colaboradores (234) consideraron solo el período en el que los pacientes fueron efectivamente seguidos. Además, puede haber un infradiagnóstico de FA (asintomática) en pacientes en hemodiálisis, quizás debido a la falta de un monitoreo continuo y preciso del ritmo cardíaco. En nuestro caso, el tiempo de seguimiento fue amplio, con un tiempo de seguimiento de 4.29 ± 1.82 años. Nuestros resultados reflejaron que la TFG <30 ml/min/1,73 m² se asoció con un mayor riesgo de ictus isquémico y sangrado mayor, si bien cabe señalar que los pacientes con TFG de 30 a 59 ml/min/1,73 m² son los que mostraron la asociación más fuerte en términos de riesgo embólico.

El tratamiento más eficaz para la trombopprofilaxis del ictus en FA es la anticoagulación. Estudios previos encontraron que la anticoagulación oral resulta beneficiosa en pacientes con FA con ERC no terminal en comparación con pacientes que no se sometieron a tratamiento (137). Sin embargo, escasos datos respaldan la prescripción de anticoagulación oral en pacientes con TFG <30 ml/min/1,73 m² ya que esos pacientes han sido sistemáticamente excluidos en los ensayos pivotaes, tal y como hemos comentado en el apartado específico en la introducción (6.4.1 *Anticoagulación oral en enfermedad renal crónica*). El uso de AVK plantea preocupaciones adicionales en ERCA porque se asocia también con riesgos adicionales, incluyendo sobredosificación, una mayor disminución de la función renal y calcifilaxia (234). Los pacientes con ERCA requieren dosis significativamente más bajas de AVK. Aunque los AVK se metabolizan

principalmente en el hígado (CYP2C9), la ERC puede reducir significativamente la depuración no renal y la biodisponibilidad de los AVK, además de reducir la actividad de la CYP2C9, con la dificultad añadida de mantener un adecuado rango terapéutico. En un entorno hiperfosfatémico como el que se presenta en la insuficiencia renal, las células del músculo liso vascular tienen la capacidad de transformarse en células similares a osteoblastos, capaces de producir hueso ectópico. Inhibir este proceso de calcificación requiere vitamina K. Por ello, los AVK favorecen la calcificación vascular en ERCA.

Los estudios observacionales sobre AVK presentan resultados contradictorios, reportando algunos estudios en ERC terminal (TFG <15 ml/min/1,73 m²) incidencias más altas de accidente cerebrovascular (154, 223, 235), unos pocos no encontraron ninguna asociación (116) e incluso otros encontraron un menor riesgo de mortalidad por todas las causas (105, 236). Un metaanálisis (237) que incluyó aquellos estudios observacionales sobre ERC terminal, sugirió que el uso de warfarina no se asocia con cambios en la incidencia de ictus isquémico, y parece estar asociado con un riesgo significativamente mayor de ictus hemorrágico.

Nuestro estudio respalda estos hallazgos, considerando que la anticoagulación, a medida que disminuyó la TFG, se asoció con un mayor riesgo de sangrado mayor y no se asoció con una reducción del riesgo embólico. Cabe destacar que en nuestra cohorte, los pacientes con TFG <30 ml/min/1,73 m² estaban menos anticoagulados, lo que puede reflejar las preocupaciones razonables de los médicos sobre el impacto de estos fármacos en este subgrupo.

A medida que disminuye la TFG, se prescribe menos anticoagulación. Además, entre los pacientes anticoagulados, se observó un mayor riesgo de sangrado sin una reducción significativa del riesgo isquémico

A medida que disminuye la TFG, se prescribe menos anticoagulación. Además, entre los pacientes anticoagulados, se observó un mayor riesgo de sangrado sin una reducción significativa del riesgo isquémico. En cuanto a los ACOD, un metaanálisis reciente (238), que incluyó un análisis post hoc de un ensayo controlado aleatorizado y 6 cohortes observacionales, sugiere que rivaroxabán o apixabán son tan seguros como la warfarina, y al menos tan efectivos en pacientes con FA y ERC estadio 4 a 5 o en diálisis. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa el beneficio neto de los anticoagulantes orales en pacientes con FA con ERCA (TFG <30 ml/min/1,73 m²) porque estudios previos solo reflejaban diferencias entre enfermedad renal terminal, ERC no terminal y sin enfermedad renal. Nuestros resultados muestran que el balance embólico-hemorrágico en pacientes con TFG <30 ml/min/1,73 m² favorece el sangrado. En comparación con estudios previos, nuestro estudio quizás tenga mayor relevancia y aplicación clínica debido al uso de una cohorte contemporánea, que incluye ACOD.

El uso de anticoagulación oral en ERCA no se asoció a reducción de riesgo embólico tras ajuste multivariado (sHR1.91; IC 95% (0.73-5.04))

Un punto relevante a discutir es el método empleado para estimar la TFG para el ajuste de la posología del ACOD. Los ensayos clínicos de fase III en los que se ha evaluado el uso de los ACOD han empleado únicamente la ecuación de Cockcroft-Gault para definir la TFG (139-142). Todos los ACOD se eliminan en parte por depuración renal y requieren un ajuste de las dosis según el estado de la función renal; en consecuencia, la valoración de la TFG es de gran importancia para establecer la posología. Sobreestimar la función renal implica riesgo de sobredosificar con posibles efectos adversos; infraestimar la función renal conduce a infradosificación y posible fracaso terapéutico.

A pesar de que la MDRD y CKD-EPI estiman de forma mucho más precisa la TFG en comparación con Cockcroft-Gault (239), la FDA continúa recomendando el uso de Cockcroft-Gault, al ser esta la ecuación utilizada en el desarrollo de fármacos (240). Esto tiene importantes consecuencias, ya que la estimación mediante uno u otro método puede implicar un cambio en el estadiaje de la ERC (241). Ello ha provocado que las diferentes sociedades hayan tenido que posicionarse sobre el empleo de CKD-EPI y MDRD en este contexto. La EMA comparte el posicionamiento de la FDA, recomendando únicamente el empleo de la ecuación de Cockcroft-Gault en la determinación de la posología de los fármacos con aclaramiento renal. La KDIGO, sin embargo, indica que la ecuación CKD-EPI puede ser válida, al igual que la MDRD, en la determinación para tal fin (242).

La evidencia disponible se posiciona a favor de los dictámenes de la FDA y la EMA. Los resultados de estudios que evaluaron esta controversia no respaldan la utilización de MDRD o la ecuación CKD-EPI para el cálculo de las dosis de los ACOD (243). La discrepancia entre las diferentes ecuaciones es máxima a menor TFG y a mayor edad (ancianos). Si comparamos entre las diferentes ecuaciones, en un estudio se observó un 12% de discrepancia entre los valores obtenidos de TFG mediante CKD-EPI/MDRD frente a Cockcroft-Gault, incrementándose dicha discrepancia hasta el 42% en ERC (244).

Este problema con importantes implicaciones no solo se ha observado en FA. Esto sucede porque de forma genérica se establece la posología de los fármacos con aclaramiento renal en base a Cockcroft-Gault. Como ejemplo, en un amplio registro con 135462 pacientes sometidos a revascularización percutánea, se evaluó el acuerdo entre las tres ecuaciones para identificar tres puntos de corte de TFG (<60 , <50 y <30 ml/min/1.73 m²). El acuerdo fue de solo el 50%, 40% y 34% para cada categoría respectivamente (245). Otro estudio evaluó el uso de tirofiban, eptifibatide e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en síndrome coronario agudo, su posología en función de la TFG en base a cada ecuación y eventos hemorrágicos, con importantes hallazgos. MDRD identificó un 50% menos de pacientes para ajuste de dosis que Cockcroft-Gault, sobreestimando la TFG, y ello fue asociado a mayores eventos hemorrágicos (246). Por lo tanto, de acuerdo a la evidencia disponible, a pesar de ser las otras fórmulas más precisas para la estimación de la TFG, para estimar la posología adecuada en ACOD, debemos emplear Cockcroft-Gault (247).

5.3. IMPACTO DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN LA MORTALIDAD, ICTUS ISQUÉMICO, SANGRADO MAYOR E INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON FA

Reproducción parcial del segundo artículo:

Raposeiras-Roubín S, Parada Barcia JA, Lizancos Castro A, et al. Liver fibrosis and outcomes of atrial fibrillation: the FIB-4 index. Clin Res Cardiol. 2024;113(2):313-323. doi:10.1007/s00392-023-02330-0

Afiliaciones: Hospital Álvaro Cunqueiro Vigo

De nuestro estudio se derivan cuatro hallazgos clave:

(1) Hasta 1 de cada 6 pacientes con FA tiene un alto riesgo de presentar fibrosis hepática según el índice FIB-4.

(2) Se observa una mayor tasa de mortalidad en el grupo de alto riesgo según el índice FIB-4.

(3) Se muestra una asociación significativa entre el índice FIB-4 y el sangrado mayor, lo cual no es evidente para el ictus isquémico.

4) Se observa un gradiente de riesgo significativo entre las tres categorías de riesgo del índice FIB-4 para insuficiencia cardíaca durante el seguimiento.

La mayor mortalidad en pacientes con fibrosis hepática no es sorprendente, ya que existe evidencia previa a este respecto. En el registro multicéntrico japonés SAKURA AF, que incluyó 3.268 pacientes con FA, los autores encontraron, tras ajuste multivariado, asociación entre el tercer tercil de alto riesgo con eventos CV (HR 1,72; 95% IC 1,31-2,25) y muerte por todas las causas (HR 1,43; 95% IC 1,06-1,95) (248). Es especialmente relevante que, en nuestro estudio, el índice FIB-4 mantuvo una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad, incluso después de ajustar por las puntuaciones de riesgo (CHA₂DS₂VASc y HASBLED) y por el uso de terapia anticoagulante.

Un hallazgo más interesante fue el impacto diferencial que tiene el índice FIB-4 en el sangrado mayor frente al ictus isquémico. En la práctica clínica diaria es difícil separar ambos riesgos, isquémico y hemorrágico. En nuestro estudio, se encontró una asociación significativa entre el índice FIB-4 y el sangrado mayor, lo que no fue evidente para el ictus isquémico. De manera similar, en el registro SAKURA AF, los autores encontraron una asociación significativa entre el índice FIB-4 y el sangrado mayor, pero no con el ictus isquémico (248). Todos estos hallazgos refuerzan el valor pronóstico diferencial de la fibrosis hepática en el balance embólico-hemorrágico de los pacientes con FA.



El índice FIB-4 de alto riesgo se asoció con incremento de riesgo hemorrágico (sHR 1,28 (1,10-1,48); IC 95%, P=0,001), sin encontrar asociación con riesgo isquémico (sHR 0,84 (0,66-1,06); IC95%, P=0,139)

La coexistencia de enfermedad hepática en pacientes con FA tratados con anticoagulantes orales es motivo de preocupación, ya que el impacto de la anticoagulación oral en este subconjunto particular de pacientes es todavía incierto (249). En nuestro estudio, el impacto de la fibrosis hepática en el riesgo de sangrado se observó solo en pacientes anticoagulados con AVK, no con ACOD. Este hallazgo es biológicamente plausible, ya que los AVK se metabolizan al 100% en el hígado con una ventana terapéutica muy estrecha que es difícil de alcanzar en pacientes con enfermedad hepática.

En el caso de los ACOD, el metabolismo renal oscila entre el 25% y el 80% - dependiendo del ACOD-, lo que los hace parecer razonablemente más seguros que los AVK para pacientes con enfermedad hepática (250). Un estudio reciente del registro ATHERO-AF mostró una asociación significativa entre la fibrosis hepática y sangrado mayor en pacientes tratados con AVK, lo que no fue evidente en pacientes con ACOD (251).

Aunque la interacción entre la IC y la disfunción hepática está bien establecida (252), hasta ahora no se había reportado la utilidad del índice FIB-4 como predictor de IC en pacientes con FA. En nuestro estudio, observamos un claro gradiente de riesgo de desarrollar IC a medida que aumentan los valores del índice FIB-4. Actualmente, se considera que el FIB-4 puede actuar como un marcador sustituto para evaluar la gravedad de la congestión venosa y el pronóstico en pacientes con IC (253). Evidencia previa indica que, en el contexto de IC, el hígado desarrolla rigidez como consecuencia de la congestión venosa crónica y la fibrosis hepática secundaria (254). En línea con ello, se ha demostrado que el índice FIB-4 se incrementa paralelamente al aumento del nt-proBNP, la presión auricular derecha y la mortalidad por todas las causas (255-257). La fibrosis hepática, además, contribuye a una menor natriuresis, mayor retención de líquidos y a la progresión de la esclerosis arterial, factores que en conjunto afectan negativamente la función diastólica del VI (258-260). El cálculo del índice FIB-4 es ágil y accesible, ya que se basa en solo cuatro parámetros comúnmente evaluados en la práctica clínica diaria: edad, AST, ALT y recuento de plaquetas. Además de ser una herramienta económica, sus resultados están disponibles de forma inmediata.

Nuestros hallazgos sugieren que el índice FIB-4 aporta información valiosa para predecir la mortalidad a largo plazo, así como la ocurrencia de eventos de sangrado mayor e IC en pacientes con FA. Este descubrimiento podría tener importantes implicaciones clínicas en el manejo integral y prolongado de estos pacientes.

5.4. CONTROL DE SÍNTOMAS EN ERC Y FA

En este estudio observamos los siguientes hallazgos:

(1) En los pacientes con TFG ≥ 30 mL/min/1.73 m², tanto los BB como los ND-CCB muestran resultados similares en cuanto a hospitalizaciones por mal control de FC.

(2) En pacientes con ERCA ($\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), el uso de ND-CCB en lugar de BB se asoció con un aumento de ingresos por control inadecuado de FC (hospitalizaciones por FA con RVR, FA con respuesta ventricular lenta y necesidad de marcapasos).

Estos hallazgos son relevantes, ya que, a pesar de que los BB y los ND-CCB se han utilizado como piedra angular de la terapia de control de la FC para los pacientes con FA durante décadas, la evidencia para guiar la selección entre ambos fármacos es escasa. La mayoría de los estudios previos que compararon la eficacia de diferentes terapias para el control de la frecuencia eran de pequeño tamaño muestral y, a menudo, comparaban fármacos con múltiples esquemas de dosificación combinados con digoxina (261).

En los pacientes con $\text{TFG} \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, tanto los BB como los ND-CCB muestran resultados similares en cuanto a hospitalizaciones por mal control de FC.

La evidencia sobre la estrategia de control de frecuencia en el tratamiento de la FA es limitada. Las directrices de las GPC incluyen una recomendación de Clase II para un control laxo de la frecuencia ($<110 \text{ lpm}$) en pacientes asintomáticos con FA (1) basada en los resultados del ensayo RACE II, que mostró que una estrategia de tratamiento de control laxo de la FC ($<110 \text{ lpm}$) no resultaba inferior a una estrategia de tratamiento de control estricta de la FC ($<80 \text{ lpm}$) en términos de control de los síntomas y mortalidad (202). En el estudio RACE II no se realizó ningún subanálisis específico por fármaco. Para comparar la eficacia entre BB y ND-CCB en el control de frecuencia, Ulimoen y colaboradores promovieron el estudio “*Rate Control in Atrial Fibrillation*” (RATAF), que comparó cuatro fármacos de control de frecuencia (todos ellos BB y ND-CCB) en una muestra de pequeño tamaño, incluyendo tan solo 60 pacientes sintomáticos con FA permanente sin IC (262). Al igual que en el ensayo RACE II, los pacientes incluidos en el estudio RATAF eran relativamente jóvenes (71 ± 9 años) y tenían una baja carga de comorbilidad. Tanto el RACE-II, como el RATAF, no incluyeron información sobre la TFG.

En el RATAF, tanto el diltiazem, que parecía ser el más eficaz para reducir la FC, como el verapamilo, preservaron la capacidad de ejercicio, redujeron los síntomas relacionados con la arritmia y redujeron los niveles de NT-proBNP, pero no así se evidenció con los BB. Esos efectos positivos de los ND-CCB y el hecho de que estudios recientes han sugerido que el uso de BB tanto en la IC con FEVI conservada como en la FA puede aumentar el riesgo de IC (263), llevaron a Meyer y colaboradores a realizar un gran análisis de cohorte retrospectivo, comparando ND-CCB y BB en pacientes con FA e IC, con resultados controvertidos (264). En comparación con los BB, los ND-CCB se asociaron con menos ingresos por IC, pero también con más muertes por todas las causas. No se ha realizado un análisis de subgrupos según la TFG en este estudio.

Todavía no se han realizado estudios aleatorizados que comparen las dos clases de medicamentos. Si bien la farmacocinética de los ND-CCB no se altera en pacientes con ERC (265), los BB se eliminan preferentemente por vía renal o hepática según el tipo. Incluso, se ha demostrado que los ND-CCB poseen un efecto antiproteinúrico que podría ser particularmente relevante en la ERC. En nuestro estudio, en pacientes con $\text{TFG} \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, el uso de ND-CCB sobre la terapia con BB no se asoció con un aumento de las hospitalizaciones debido al mal control de la FC (266).

El control de la frecuencia puede resultar en frecuencias ventriculares lentas o bloqueo aurículo-ventricular. En el ensayo RACE II, la necesidad de marcapasos fue del 1,4% a los 3 años en el brazo de control estricto de la frecuencia (similar al 0,8% observado en el brazo de control laxo de la frecuencia), a pesar de la posibilidad de combinar BB más ND-CCB (utilizado en más de una quinta parte de los pacientes). Se ha descrito que en pacientes con ERC, las alteraciones de la conducción aurículo-ventricular están frecuentemente presentes (267). Nuestra cohorte incluyó pacientes de mayor edad que el ensayo RACE II, con una mayor carga de comorbilidades y casi el 52% de ellos tenían ERC, lo que podría explicar la mayor tasa de implante de marcapasos con respecto a ese estudio (2,57%). Aun así, la tasa de implante de marcapasos en nuestra cohorte resultó baja.

La posible asociación de los ND-CCB con el aumento de hospitalizaciones debido al mal control de la FC en pacientes con ERC avanzada debe de ser interpretada con cautela, al no tener suficiente potencia estadística, por lo que debe respaldarse en futuros estudios.

5.5. NUEVAS ALTERNATIVAS

5.5.1. Cierre percutáneo de orejuela izquierda como alternativa a la anticoagulación

A pesar de la mejora en el perfil de seguridad que ofrecen los ACOD en comparación con los AVK, persisten dos desafíos clínicos relevantes: las complicaciones hemorrágicas y la escasa adherencia terapéutica. El incremento del riesgo de sangrado adquiere especial trascendencia en ERCA, donde, como se ha evidenciado en nuestro estudio, a medida que disminuye la TFG, la anticoagulación se asocia con un mayor riesgo de sangrado mayor, sin que ello conlleve una reducción del riesgo embólico. Por otro lado, la tasa de abandono del tratamiento anticoagulante en la población general alcanza aproximadamente el 25 % a los dos años y se incrementa hasta un 50–78 % a los cuatro años, una situación aún más preocupante en pacientes con ERCA (268). Ambos desafíos obligan a replantear una nueva dirección en la estrategia de prevención tromboembólica.

Dos estudios evaluaron la eficacia y seguridad del cierre percutáneo de orejuela izquierda (CPOI) con el dispositivo Watchman de primera generación frente a AVK, el ensayo PROTECT-AF (269) y el posterior PREVAIL (270). En el PROTECT-AF, tras

cerca de 4 años de seguimiento, el CPOI fue no inferior para la prevención de ictus. Sin embargo, una alta incidencia de complicaciones peri-procedimiento motivó el inicio de un segundo ensayo aleatorizado, el estudio PREVAIL, que cumplió con los criterios de eficacia y seguridad en el seguimiento tardío. Un metaanálisis de ambos estudios a 5 años de seguimiento, mostró que los pacientes con CPOI tuvieron tasas significativamente más bajas de ictus hemorrágico y muerte por cualquier causa, pero también un aumento no significativo del 71 % en ictus isquémico y la embolia sistémica (271). Cabe destacar que el dispositivo de primera generación y el régimen antitrombótico posterior al implante difieren de la práctica clínica actual.

En espera de los resultados del ensayo CHAMPION-AF, que compara ACOD frente a Watchman FLX (272), y el CATALYST (NCT04226547), de diseño similar al previo, pero con el dispositivo de CPOI Amulet, persiste una considerable incertidumbre respecto al posicionamiento óptimo de esta estrategia en relación con el uso de ACOD. De acuerdo con las actuales GPC, debería considerarse el CPOI en pacientes con contraindicación para recibir tratamiento anticoagulante a largo plazo (Indicación IIb, nivel de evidencia C) (1). No obstante, esta recomendación ha generado controversia, en parte debido a la necesidad de un régimen de anticoagulación transitorio posterior al procedimiento. Sin embargo, la evidencia emergente sugiere que el tratamiento antitrombótico tras la CPOI podría simplificarse progresivamente. De hecho, en pacientes con un riesgo prohibitivo de sangrado, se ha planteado la posibilidad de prescindir completamente de la terapia antitrombótica postoperatoria (273), lo que podría ampliar el espectro de pacientes candidatos a esta intervención.

La evidencia actual del CPOI en ERC es limitada, basada únicamente en estudios observacionales. En una revisión sistemática recientemente publicada, se evaluó la eficacia y seguridad del CPOI en pacientes con ERC, frente a pacientes sin ERC sometidos a CPOI. El análisis incluyó 15 estudios con un total de 77.780 pacientes (274). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin ERC en cuanto a fracaso del procedimiento, complicaciones vasculares o taponamiento pericárdico. Sin embargo, los pacientes con ERC presentaron una mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia renal aguda intrahospitalaria, así como un mayor riesgo de sangrado, tanto en el periodo hospitalario como en el seguimiento a largo plazo. En cuanto a los eventos cardioembólicos, tanto periprocedimiento como a largo plazo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Los datos procedentes de estudios observacionales sugieren que la CPOI podría constituir una estrategia eficaz para la prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con ERC. Sin embargo, esta población presenta un riesgo incrementado de complicaciones, incluidas la insuficiencia renal aguda y mayor riesgo hemorrágico. Se espera que la progresiva simplificación del régimen antitrombótico tras CPOI, junto con el desarrollo y uso de dispositivos de nueva generación, contribuya a reducir el riesgo hemorrágico asociado al procedimiento en pacientes con ERC.

La prometedora evidencia en ERC, se contrapone a los datos observados en cirrosis hepática. Mir y colaboradores mostraron que la CPOI en pacientes con cirrosis hepática se asocia con un mayor riesgo de complicaciones peri-procedimiento (275). Las complicaciones incluyen la necesidad de pericardiocentesis, la necesidad de transfusión de hemoderivados y mayor insuficiencia renal aguda en el grupo con cirrosis en comparación con el grupo sin cirrosis. No se observaron en cambio diferencias en sangrados gastrointestinales. Este estudio no incluyó datos de seguimiento, por lo que desconocemos si este alto riesgo inicial se compensa en el tiempo. El CPOI no previene otros fenómenos tromboembólicos comunes en la cirrosis, como la trombosis de la vena porta o la tromboembolia venosa. Esto complica aún más la decisión de ofrecer el CPOI en este grupo de pacientes.

5.5.2. Fármacos anti factor XI

El riesgo de sangrado, junto con el temor al sangrado mayor, constituye un factor clave que explica el bajo porcentaje de prescripción y adherencia a la anticoagulación oral en pacientes con FA y comorbilidades como ERC o hepatopatía crónica. En este contexto, más allá del CPOI, las terapias dirigidas contra el factor XI podrían constituir una alternativa. El factor XI representa una diana terapéutica potencialmente más segura, dado que participa principalmente en la formación del trombo, desempeñando un papel limitado en los mecanismos fisiológicos de la hemostasia. Esto sugiere que la inhibición del factor XI podría prevenir eficazmente la trombosis patológica, sin comprometer de manera significativa la capacidad del paciente para responder hemostáticamente ante una hemorragia o traumatismo.

Este principio se ejemplifica en la deficiencia congénita del factor XI —también conocida como hemofilia C o síndrome de Rosenthal—, la cual se asocia a una prolongación marcada del tiempo de tromboplastina parcial activada, pero con una tendencia hemorrágica leve. En general, los episodios de sangrado clínicamente relevantes suelen estar relacionados con traumatismos en tejidos específicos, como la orofaringe o el tracto urinario. En cambio, los sangrados espontáneos o en localizaciones de alto riesgo, como el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, las articulaciones o el tejido muscular, son poco frecuentes.

Asundexian, una pequeña molécula oral inhibidora del factor XI activado, fue comparada con apixabán en el ensayo PACIFIC-AF (276), evaluando un objetivo combinado de sangrado mayor o sangrado clínicamente relevante no mayor en 753 pacientes con FA. Aunque el estudio no tenía poder estadístico suficiente para evaluar eficacia, las tasas de sangrado lo suficientemente graves como para requerir atención médica fueron tres veces menores con asundexian que con apixabán.

Recientemente se ha publicado el estudio AZALEA-TIMI 71, que comparó abelacimab con rivaroxabán en pacientes con FA y riesgo moderado a alto de ictus (277). Los participantes fueron asignados en una proporción 1:1:1 a recibir abelacimab subcutáneo

en dosis de 90 mg o 150 mg mensualmente, o rivaroxabán oral (20 mg diarios). El criterio principal fue la incidencia de sangrado mayor o sangrado clínicamente relevante no mayor. Si bien los resultados respaldan la seguridad de abelacimab y su capacidad para reducir eventos hemorrágicos, el estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia en la prevención de accidentes cerebrovasculares. Además, la menor frecuencia de ictus isquémicos con rivaroxabán requiere investigación adicional. Los ensayos de fase 3, como LILAC-TIMI 76, serán cruciales para validar el papel de abelacimab en la anticoagulación a largo plazo.

5.6. LIMITACIONES

Existen limitaciones en los trabajos presentados. En primer lugar, los tres estudios proceden de un registro retrospectivo, observacional, unicéntrico del área sanitaria de Vigo, (CARDIOCHUVI-AF), por lo que pueden existir sesgos derivados de este diseño.

Primer artículo: Las principales limitaciones se centran en la definición de ERC, que se realizó únicamente a partir de los niveles de creatinina, debido a la falta de información sobre proteinuria. Asimismo, no se registraron los valores de creatinina durante el seguimiento, lo que impidió reevaluar el estadio renal a lo largo del tiempo. Debido a las condiciones especiales de financiación de los ACOD en el Servicio Gallego de Salud que generan un sesgo de prescripción, no hemos considerado realizar un análisis de subgrupos entre AVK y ACOD para evitar un sesgo de prescripción.

Segundo artículo: El índice FIB-4 se utiliza ampliamente para evaluar las enfermedades hepáticas, pero no sabemos si este enfoque sería adecuado para evaluar la gravedad de las lesiones hepáticas en pacientes con FA. Actualmente, el análisis histológico de las biopsias hepáticas es el mejor enfoque para evaluar la fibrosis hepática, pero desafortunadamente, no se pudieron obtener muestras histológicas de los pacientes con FA en nuestro estudio. Desafortunadamente, tampoco teníamos información cuantitativa sobre el consumo de alcohol en nuestra población, ni sobre enfermedades hepáticas virales o colestásicas, por lo que no pudimos hacer un ajuste preciso para esas variables. Solo se excluyeron los pacientes con cirrosis hepática previamente diagnosticada. Es importante tener en cuenta que algunos de los componentes del índice FIB-4, como la edad o las enzimas hepáticas, no son específicos de la fibrosis hepática y podrían ser un reflejo del estado del paciente enfermo.

Tercer artículo: El tamaño desigual entre los dos grupos comparados: BB y ND-CCB, constituye una de las principales limitaciones. El análisis se realizó en función del tratamiento inicial, sin considerar posibles modificaciones terapéuticas durante el seguimiento. Además, no se disponía de información detallada sobre la prescripción, como el tipo específico o la dosis de los fármacos administrados. Aunque el bisoprolol es el BB más utilizado en nuestra área, no contamos con datos precisos sobre su frecuencia de uso en esta cohorte.

6

Conclusiones

6. CONCLUSIONES

- En el registro del Área Sanitaria de Vigo, un 36% presenta ERC al diagnóstico de FA. De estos, el 98,6% tiene indicación de anticoagulación, aunque solo el 79% recibe anticoagulación oral.
- La prescripción de anticoagulación oral disminuye conforme se reduce la TFG. Los pacientes en ERCA reciben menos terapia anticoagulante. Así pues, en estadio V, únicamente el 49% se encuentra bajo tratamiento.
- La utilización de ACOD en nuestra área sanitaria es baja. Este problema es relevante, ya que más de la mitad de los pacientes en ERC bajo AVK se encuentran fuera de rango terapéutico en nuestra muestra.
- Aunque la presencia de cirrosis hepática al momento del diagnóstico de FA es baja (1%), representa un desafío clínico significativo. A pesar de que el 83% de estos pacientes presenta indicación de anticoagulación, únicamente el 50% recibe anticoagulación oral.
- A menor TFG, observamos menor utilización de flecainida y ND-CCB. De forma paradójica, observamos mayor utilización de digoxina en ERC.
- Hasta 1 de cada 6 pacientes con FA tiene un alto riesgo de presentar fibrosis hepática según el índice FIB-4. El grupo de alto riesgo según el índice FIB-4 asoció mayor mortalidad, IC y sangrado mayor, pero no mostró asociación con incremento de riesgo isquémico.
- Los pacientes con cirrosis hepática presentan incremento de riesgo de sangrado mayor, pero no evidencian incremento de riesgo isquémico.
- A menor TFG, mayor riesgo de ictus isquémico y mayor riesgo de sangrado mayor.
- A medida que disminuye la TFG, la anticoagulación se asocia con un mayor riesgo de sangrado mayor, sin que ello conlleve una reducción del riesgo embólico en ERCA.

- En los pacientes con $\text{TFG} \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, tanto los BB como los ND-CCB muestran resultados similares en cuanto a hospitalizaciones por mal control de FC.
- En pacientes con ERCA ($\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), el uso de ND-CCB en lugar de BB se asoció con un aumento de ingresos por control inadecuado de FC (incremento de hospitalizaciones por FA con RVR, FA con respuesta ventricular lenta y necesidad de marcapasos)

7

Bibliografía

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-3414.
2. Clinical disorders of the heart beat. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1971.
3. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;381(20):1909-1917.
4. Potpara TS, Ferro C, Lip GYH, et al. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in clinical practice: a joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey. *Europace*. 2020;22(3):496-505.
5. Lüderitz B. History of cardiac rhythm disorders. *Z Kardiol*. 2002;91 Suppl 4:50-55.
6. Lewis T. Report CXIX. Auricular fibrillation: a common clinical condition. *Br Med J*. 1909;2(2552):1528.
7. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-666.
8. 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;101(2):194-199.
9. Staerk L, Wang B, Preis SR, 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:k1453.

10. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781.
11. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-733.
12. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making-a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(8):1169-1196.
13. Alon L, Corica B, Raparelli V, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(6):938-946.
14. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896-904.
15. Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Growing Burden, Adverse Outcomes and Associations. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):76-86.
16. Pastori D, Sciacqua A, Marcucci R, et al. Prevalence and Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(3):513-520.
17. Guo Y, Imberti JF, Kotalczyk A, Wang Y, Lip GYH; ChiOTEAF Registry Investigators. 4S-AF scheme and ABC pathway guided management improves outcomes in atrial fibrillation patients. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(6):e13751.
18. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open*. 2017;7(12):e017157.
19. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Maclehose R, Konety S, Alonso A. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123:1501-1508.

20. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11:423–434.
21. Verdecchia P, Mazzotta G, Angeli F, Reboldi G. Above which blood pressure level does the risk of atrial fibrillation increase? *Hypertension*. 2012;59:184–185.
22. Mourtzinis G, Schiöler L, Kahan T, et al. Antihypertensive control and new-onset atrial fibrillation: Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(11):1206-1211.
23. Pinho-Gomes AC, Azevedo L, Copland E, et al. Blood pressure-lowering treatment for the prevention of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18(6):e1003599.
24. Di Benedetto L, Michels G, Luben R, Khaw KT, Pfister R. Individual and combined impact of lifestyle factors on atrial fibrillation in apparently healthy men and women: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(13):1374-1383.
25. Wong, CX, Sullivan, T, Sun, MT, Mahajan, R, Pathak, RK, Middeldorp, M, Twomey, D, Ganesan, AN, Rangnekar, G, Roberts-Thomson, KC, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:139–152.
26. Pathak, RK, Middeldorp, ME, Meredith, M, Mehta, AB, Mahajan, R, Wong, CX, Twomey, D, Elliott, AD, Kalman, JM, Abhayaratna, WP, et al. Long-Term Effect Of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2159–2169.
27. Middeldorp, ME, Pathak, RK, Meredith, M, Mehta, AB, Elliott, AD, Mahajan, R, Twomey, D, Gallagher, C, Hendriks, JML, Linz, D, et al. PREVENTion and regReSSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace*. 2018;20:1929–1935.
28. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(3):139-152.
29. Alijla F, Buttia C, Reichlin T, et al. Association of diabetes with atrial fibrillation types: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):230.

30. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1128-1135.
31. M. Hanefeld, B.M. Frier, F. Pistrosch. Hypoglycemia and cardiovascular risk: is there a major link? *Diabetes Care*. 2016; 39, Suppl 2:S205-209.
32. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, et al. Association between pre-ablation glycemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:897–903.
33. 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;55(21):2299-2307.
34. Z. Zhang, X. Zhang, P. Korantzopoulos, et al. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17:96.
35. S.H. Chang, L.S. Wu, M.J. Chiou, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13:123
36. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-492.
37. Pallisgaard J, Greve AM, Lock-Hansen M, et al. Atrial fibrillation onset before heart failure or vice versa: what is worst? A nationwide register study. *Europace*. 2023;25(2):283-290.
38. Blum S, Aeschbacher S, Meyre P, et al. Incidence and Predictors of Atrial Fibrillation Progression. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(20):e012554.
39. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do?. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3250-3257.
40. Rohla M, Weiss TW, Pecun L, et al. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention oF thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open*. 2019;9(3):e022478.

41. 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;133:484–92.
42. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *Can J Kidney Health Dis.* 2017;4:2054358117698669.
43. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019;70(3):531-544.
44. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res.* 2020;2020:3920196.
45. Liu J, Lv H, Wang J, et al. Blood pressure stratification for predicting liver fibrosis risk in metabolic dysfunction associated fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2023;28(2):100892.
46. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-e15.
47. Díaz-López A, Becerra-Tomás N, Ruiz V, et al. Effect of an Intensive Weight-Loss Lifestyle Intervention on Kidney Function: A Randomized Controlled Trial. *Am J Nephrol.* 2021;52(1):45-58.
48. Jin Z, Yuan Y, Zheng C, Liu S, Weng H. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications.* 2023;37(8):108558.
49. Fang L, Li J, Zeng H, Liu J. Effects of GLP-1 receptor agonists on the degree of liver fibrosis and CRP in non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2024;18(3):268-276.
50. Zhang Y, Jiang L, Wang J, et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):232.

51. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314.
52. Górriz Teruel JL, Beltrán Catalán S. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes [Assessment of renal function, iatrogenic hyperkalemia and acute renal dysfunction in cardiology. Contrast-induced nephropathy]. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(12):1182-1192.
53. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1331-1340.
54. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28.
55. 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;158(4):629-636.
56. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GYH, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ, Ball S, Townsend JN, Baigent C. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:244–253.
57. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Wagoner DV. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886–2891.
58. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(12):684-696.
59. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:1100–1107.
60. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:230–43.

61. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1669–1677.
62. Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, Lewis W, Dudley SCJ, Kasi VS, Hoit BD, Keshelava G, Zhao H, Capecchi MR, Bernstein KE. Mice with cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme (ACE) have atrial enlargement, cardiac arrhythmia, and sudden death. *Am J Pathol*. 2004;165:1019–1032.
63. Verheule S, Sato T, Everett T 4th, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M, Nakajima HO, Nakajima H, Field LJ, Olgin JE. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res*. 2004;94:1458–1465.
64. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1832–1839.
65. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;291:367–373.
66. García L, Hernández I, Sandoval A, Salazar A, Garcia J, Vera J, Grijalva G, Muriel P, Margolin S, Armendariz-Borunda J. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol*. 2002;37:797–805.
67. Shihab FS, Bennett WM, Yi H, Andoh TF. Pirfenidone treatment decreases transforming growth factor-beta1 and matrix proteins and ameliorates fibrosis in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Transplant*. 2002;2:111–119.
68. Chen W-T, Chen Y-C, Hsieh M-H, Huang S-Y, Kao Y-H, Chen Y-A, Lin Y-K, Chen S-A, Chen Y-J. The uremic toxin indoxyl sulfate increases pulmonary vein and atrial arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:203–210.
69. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H, Stehlé T. New and old GFR equations: a European perspective. *Clin Kidney J*. 2023;16(9):1375–1383.
70. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1):31–41.

71. Delanaye P, Björk J, Courbebaisse M, et al. Performance of creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate with a methodology adapted to the context of drug dosage adjustment. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(5):2118-2127.
72. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999; 130(6):461–470
73. Björk J, Bäck SE, Sterner G, Carlson J, Lindstrom V, Bakoush O et al. Prediction of relative glomerular filtration rate in adults: new improved equations based on Swedish Caucasians and standardized plasma-creatinine assays. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67(7):678–695
74. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9):604–612.
75. Zou LX, Sun L, Nicholas SB, Lu Y, K SS, Hua R. Comparison of bias and accuracy using cystatin C and creatinine in CKD-EPI equations for GFR estimation. *Eur J Intern Med*. 2020;80:29-34.
76. Delanaye P, Vidal-Petiot E, Björk J et al. Performance of creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in White and Black populations in Europe, Brazil, and Africa. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:106–18.
77. Gansevoort RT, Anders H-J, Cozzolino M et al. What should European nephrology do with the new CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant* 2022;38:1–6.
78. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012;157(7):471-481.
79. Pottel H, Björk J, Courbebaisse M et al. Development and validation of a modified full age spectrum creatinine-based equation to estimate glomerular filtration rate. A cross-sectional analysis of pooled data. *Ann Intern Med* 2021;174:183–91.
80. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(5):1605-1616.
81. Blais P, Husain N, Kramer JR, Kowalkowski M, El-Serag H, Kanwal F. Nonalcoholic fatty liver disease is underrecognized in the primary care setting. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(1):10-14.

82. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361-3373.
83. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209.
84. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84
85. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61:1547–54
86. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-1565.
87. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018; 69(2):406-460.
88. Flemming JA, Djerboua M, Groome PA, Booth CM, Terrault NA. NAFLD and alcohol-associated liver disease will be responsible for almost all new diagnoses of cirrhosis in Canada by 2040. *Hepatology*. 2021;74(6):3330-3344.
89. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, et al. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: cause or consequence? *J Hepatol*. 2018;68:335–52.
90. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:948–63.
91. Moschen AR, Molnar C, Geiger S, et al. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor expression. *Gut*. 2010;59:1259–64.
92. Lim S, Oh TJ, Koh KK. Mechanistic link between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic disorders. *Int J Cardiol*. 2015;201:408-414.
93. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59(2):713-723.

94. Leamy AK, Egnatchik RA, Young JD. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Prog Lipid Res.* 2013;52(1):165-174.
95. Lee Y, Cha SJ, Park JH, et al. Association between insulin resistance and risk of atrial fibrillation in non-diabetics. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(18):1934-1941.
96. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357.
97. Castera L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Non-invasive tests are enough. *Liver Int.* 2018;38 (Suppl 1):67-70.
98. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-526.
99. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317-1325.
100. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):740-751.
101. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846-854.
102. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhouri N, et al. Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: baseline data from the STELLAR trials. *Hepatology.* 2019;70(5):1521-1530.
103. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology.* 2017;66(5):1486-1501.
104. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut.* 2011;60:977-984.
105. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(23):2471-2482.

106. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007;120(8):700-705.
107. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864-2870.
108. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, 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; 137:263–272
109. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013;127(2):224-232.
110. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, 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;2(3):e000250.
111. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016;387(10035):2302-2311.
112. Dalgaard F, Pieper K, Verheugt F, et al. GARFIELD-AF model for prediction of stroke and major bleeding in atrial fibrillation: a Danish nationwide validation study. *BMJ Open.* 2019;9(11):e033283.
113. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):39-48.
114. Stroke risk in atrial fibrillation working group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 39(6):1901-1910.
115. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, 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;119(10):1363-1369.

116. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease [published correction appears in N Engl J Med. 2012;367(7):625-635.
117. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, Caldwell SH. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:274–81.
118. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernandez S, et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation?. *Thromb Haemost*. 2013;109(5):956-960.
119. Roldán V, Marín F, Fernández H, et al. Renal impairment in a "real-life" cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1159-1164.
120. Ali A, Siddiqui AA, Ali M, Shahid I. Meta-analysis on performance of ABC and GARFIELD-AF compared to CHA2DS2-VASc and HAS-BLED in anticoagulated atrial fibrillation patients. *Cardiovasc Revasc Med*. 2024;60:74-81.
121. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365:147-156.
122. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016;117:139-148.
123. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365(2):147-156.
124. Braunwald E. Inhibitors of factor XI: game changers of anti-thrombotic therapy?. *Eur Heart J*. 2023;44(12):1018-1019.
125. Providência R, Fernandes A, Paiva L, et al. Decreased glomerular filtration rate and markers of left atrial stasis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology*. 2013;124(1):3-10.
126. Heintz B, Schmidt P, Maurin N, Kirsten R, Nelson K, Wieland D, Sieberth H.G. Endothelin-1 Potentiates ADP-Induced Platelet Aggregation in Chronic Renal Failure. *Ren Fail*. 1994;16(4):481–489.
127. Magnocavallo M, Bellasi A, Mariani MV, et al. Thromboembolic and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease: Role of Anticoagulation Therapy. *J Clin Med*. 2020;10(1):83.

128. Landray MJ , Wheeler DC , Lip GYH , Newman DJ , Blann AD , McGlynn FJ , Ball S , Townsend JN , Baigent C. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:244–253.
129. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in chronic liver failure. In: Gines P, Kamath PS, Arroyo V, editors. *Chronic liver failure: mechanisms and management.* New York: Springer, 2010. p. 289-303.
130. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011;365(2):147-156.
131. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M et al. Procoagulant imbalance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2014;61:148–154.
132. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK et al. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1713–1723.
133. Bonde AN , Lip GYH , Kamper A-L , Staerk L , Torp-Pedersen C , Gislason GH , Olesen JB. Effect of reduced renal function on time in therapeutic range among anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:752–753.
134. Efird LM, Mishkin DS, Berlowitz DR, et al. Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7:461–467.
135. Genovesi S , Rossi E , Gallieni M , Stella A , Badiali F , Conte F , Pasquali S , Bertoli S , Ondei P , Bonforte G , Pozzi C , Rebora P , Valsecchi MG , Santoro A. Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:491–498.
136. Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin: understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:483–504
137. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(11):2599-2604.
138. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest.* 2016;149(4):951-959.
139. Sun Y, Hu D, Stevens S, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–891,

140. Granger C, Alexander J, McMurray J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11): 981–992.
141. Fagundes A, Ruff CT, Morrow DA, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369(22): 2093–2104.
142. Proietti M, Hijazi Z, Andersson U, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139–1151
143. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(6):429-435.
144. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821-2830.
145. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016;134(1):24-36.
146. Providência R, Marijon E, Boveda S, 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;114(4):646-653.
147. Jun M, James MT, Ma Z, et al.; Alberta Kidney Disease Network. 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;69(6):734-743.
148. Lai HM, Aronow WS, Kalen P, et al. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2009;2:33-37.
149. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Renal Function and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: An Observational Cohort Study. *Stroke*. 2016;47(11):2707-2713.
150. Shen JJ, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayr WC. Outcomes After Warfarin Initiation in a Cohort of Hemodialysis Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):677-688.
151. Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):157.

152. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Dandecha P, Noppakun K, Phrommintikul A. Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(1):e000441.
153. Lee M, Saver JL, Hong K-S, et al. Warfarin use and risk of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(6):e2741.
154. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77(12):1098-1106.
155. Garg L, Chen C, Haines DE. Atrial fibrillation and chronic kidney disease requiring hemodialysis—does warfarin therapy improve the risks of this lethal combination? *Int J Cardiol*. 2016;222:47-50.
156. Yodogawa K, Mii A, Fukui M, et al. Warfarin use and incidence of stroke in Japanese hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2016;31(10):1676-1680.
157. Yamashita Y, Takagi D, Hamatani Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of dialysis patients with atrial fibrillation: the Fushimi AF registry. *Heart Vessels*. 2016;31(12):2025-2034.
158. Wakasugi M, Kazama JJ, Tokumoto A, et al. Association between warfarin use and incidence of ischemic stroke in Japanese hemodialysis patients with chronic sustained atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(4):662-669.
159. Hayashi M, Abe T, Iwai M, et al.; Warfarin Study Group. Safety of warfarin therapy in chronic hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(5):787-794.
160. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131(11):972-979.
161. 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;223:3-11.
162. Hanni C, Petrovitch E, Ali M, Gibson W, Giuliano C, Holzhausen J et al. Outcomes associated with apixaban vs warfarin in patients with renal dysfunction. *Blood Adv*. 2020;4:2366–71.

163. 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;38:1023–30.
164. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacotherapy*. 2017;37(4):412-419.
165. Reed D, Palkimas S, Hockman R, Abraham S, Le T, Maitland H. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(2):291-298.
166. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072123.pdf>.
167. European Medicines Agency. Guidelines on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients With Impaired Hepatic Function. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003122.pdf.
168. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation [published correction appears in *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1676.
169. Efird LM, Mishkin DS, Berlowitz DR, et al. Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7(3): 461–467.
170. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, et al. Liver Cirrhosis in Patients With Atrial Fibrillation: Would Oral Anticoagulation Have a Net Clinical Benefit for Stroke Prevention?. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e005307.
171. Steensig K, Pareek M, Krarup AL, et al. Thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and liver disease - A nationwide register-based cohort study: Thromboembolism and bleeding in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022; 46(8): 101952.
172. Liao XZ, Fu YH, Ma JY, et al. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and liver disease: a meta-analysis and systematic review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020; 20(2): 139–147.

173. Lee SR, Lee HJ, Choi EK, et al. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and Liver Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(25): 3295–3308.
174. Eschler CM, Woitok BK, Funk GC, et al. Oral anticoagulation in patients in the emergency department: high rates of off-label doses, no difference in bleeding rates. *Am J Med*. 2020; 133(5): 599–604.
175. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100.
176. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 395–401.
177. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006; 151: 713–719.
178. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015; 36: 3258–3264.
179. Nopp S, Spielvogel CP, Schmaldienst S, et al. Bleeding Risk Assessment in End-Stage Kidney Disease: Validation of Existing Risk Scores and Evaluation of a Machine Learning-Based Approach. *Thromb Haemost*. 2022; 122(9).
180. Ocak G, Ramspek C, Rookmaaker MB, et al. Performance of bleeding risk scores in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(07):1223–1231.
181. McAlister FA, Wiebe N, Jun M, et al. Are Existing Risk Scores for Nonvalvular Atrial Fibrillation Useful for Prediction or Risk Adjustment in Patients With Chronic Kidney Disease?. *Can J Cardiol*. 2017;33(2):243-252.
182. Molnar AO , Bota SE , Garg AX , Harel Z , Lam N , McArthur E , Nesrallah G , Perl J , Sood MM. The risk of major hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2825–2832.
183. Sood P , Kumar G , Nanchal R , Sakhuja A , Ahmad S , Ali M , Kumar N , Ross EA. Chronic kidney disease and end-stage renal disease predict higher risk of mortality in patients with primary upper gastrointestinal bleeding. *Am J Nephrol*. 2012;35:216–224.
184. Boccardo P , Remuzzi G , Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30:579–589.

185. Kawamura M , Fijimoto S , Hisanaga S , Yamamoto Y , Eto T. Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:991–996.
186. Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2008; 8:16.
187. B Riahi E, Adelborg K, Pedersen L, et al. Atrial fibrillation, liver cirrhosis, thrombosis, and bleeding: A Danish population-based cohort study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022; 6(2): e12668.
188. Lévy S, Camm AJ, Saksena S, et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation; a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace.* 2003;5(2):119-122.
189. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12(10):1360-1420.
190. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-2747.
191. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18(11):1609-1678.
192. Abadie BQ, Hansen B, Walker J, et al. Likelihood of Spontaneous Cardioversion of Atrial Fibrillation Using a Conservative Management Strategy Among Patients Presenting to the Emergency Department. *Am J Cardiol.* 2019;124(10):1534-1539.
193. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation.* 2007;115(24):3050-3056.
194. Charitos EI, Pürerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt A):2840-2848.

195. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2006;3(12):1445-1452.
196. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2803-2817.
197. Savelieva I, Paquette M, Dorian P, Lüderitz B, Camm AJ. Quality of life in patients with silent atrial fibrillation. *Heart*. 2001;85(2):216-217.
198. Freeman JV, Simon DN, Go AS, 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;8(4):393-402.
199. Spertus J, Dorian P, Bubien R, et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(1):15-25.
200. Ullal AJ, Kaiser DW, Fan J, et al. Safety and Clinical Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(1):39-48.
201. Boriani G, Savelieva I, Dan G-A, Deharo JC, Ferro C, Israel CW et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making-a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1169–96.
202. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363-1373.
203. Segura J, García-Donaire JA, Ruilope LM. Are differences in calcium antagonists relevant across all stages of nephropathy or only proteinuric nephropathy?. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(5):422-426.
204. Roston TM, Chua D, Lum E, Krahn AD. Switching between β -blockers: an empiric tool for the cardiovascular practitioner. *Can J Cardiol*. 2019;35(4):539-543.
205. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(24):2497-2508.
206. Dobre M, Brateanu A, Rashidi A, Rahman M. Electrocardiogram abnormalities and cardiovascular mortality in elderly patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(6):949-956.

207. Navaravong L, Barakat M, Burgon N, et al. Improvement in estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(1):21-27.
208. Naruse Y, Tada H, Sekiguchi Y, et al. Concomitant chronic kidney disease increases the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of atrial fibrillation: a mid-term follow-up. *Heart Rhythm*. 2011;8(3):335-341.
209. Roberts PR, Green D. Arrhythmias in chronic kidney disease. *Heart*. 2011;97(9):766-773.
210. Wang Z, Wang Y, Luo F, et al. Impact of advanced liver fibrosis on atrial fibrillation recurrence after ablation in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:960259.
211. Decoin R, Butruille L, Defrancq T, et al. High liver fibrosis scores in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease patients are associated with adverse atrial remodeling and atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:957245.
212. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-694.
213. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation*. 2018;137(9):961-72.
214. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation*. 2018;137(9):961-72.
215. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(3):352-80.
216. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, et al. Renal impairment and ischemic stroke risk assessment in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2079-2087.

217. Premužić V, Stevanović R, Radić P, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation: European Society of Hypertension project - ESH A Fib. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(2):e23975.
218. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, et al. Liver Cirrhosis in Patients With Atrial Fibrillation: Would Oral Anticoagulation Have a Net Clinical Benefit for Stroke Prevention?. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e005307.
219. Zhai M, Liu Z, Long J, et al. The incidence trends of liver cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis via the GBD study 2017. *Sci Rep*. 2021;11(1):5195.
220. Barrera N, Jou K, Malik M, et al. Safety of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with liver cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2025;36(1):103-110.
221. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, et al. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int J Cardiol*. 2018;264:58-63.
222. Cho MS, Choi HO, Hwang KW, Kim J, Nam GB, Choi KJ. Clinical benefits and risks of anticoagulation therapy according to the degree of chronic kidney disease in patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):209.
223. Chan PH, Huang D, Yip PS, et al. Ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Europace*. 2016;18(5):665-671.
224. Simon TG, Schneeweiss S, Singer DE, Sreedhara SK, Lin KJ. Prescribing Trends of Oral Anticoagulants in US Patients With Cirrhosis and Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(3):e026863.
225. Davis KA, Joseph J, Nisly SA. Direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cirrhosis: a comparison of outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):457-461.
226. Douros, Y. Cui, R.W. Platt, K.B. Fillion, G. Sebastiani, C. Renoux. Utilization and long-term persistence of direct oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and liver disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2022; 88: 994-1009.
227. Diemberger I, Imberti JF, Spagni S, et al. Drug management of atrial fibrillation in light of guidelines and current evidence: an Italian Survey on behalf of Italian Association of Arrhythmology and Cardiac Pacing. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2023;24(7):430-440.

228. Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, Bendtsen F, Gluud LL, Morgan MY. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD011510.
229. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(1):16-25.
230. Babatin M, Lee SS, Pollak PT. Amiodarone hepatotoxicity. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008;6(3):228-236.
231. Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schäbitz WR, Fisher M, Pavenstädt H, Breithardt G.: Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:705-711.
232. Arnson Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, Reges O, Balicer R, Leibowitz M, Avgil Tsadok M, Haim M: Risk of stroke, bleeding, and death in patients with nonvalvular atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiology*. 2020; 145:178-186.
233. Marinigh R, Lane DA, Lip GYH.: Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: pp. 1339-1348.
234. Yang F, Chou D, Schweitzer P, Hanon S.: Warfarin in haemodialysis patients with atrial fibrillation: what benefit?. *Europace*. 2010; 12: 1666-1672.
235. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behloul H, Guo H, Pilote L: Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014; 129: 1196-1203.
236. Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY.: Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol*. 2003; 4: 1–1.
237. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, Wang L, Randhawa AK, Abela G, Dhar G.: 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; 1:3(4)e202175.
238. 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; 35:273-281.

239. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:33-42.
240. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients With Impaired Renal Functiond. Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 1998.
241. Nyman H, Dowling T, Hudson J, et al. Use of the Cockcroft-Gault versus the MDRD study equation to dose medications: an opinion of the nephrology practice and research network of the American College of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy* 2011;31:1130-44.
242. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80(11):1122-1137.
243. Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas JM, Marín F, et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate equations for dosing new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(6):497-504.
244. Yao RJR, Holmes DN, Andrade JG, Levin A, Piccini JP, Fordyce CB. Variability in Nonvitamin K Oral Anticoagulant Dose Eligibility and Adjustment According to Renal Formulae and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation With and Without Chronic Kidney Disease: Insights From ORBIT-AF II. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(6):e026605.
245. Parsh J, Seth M, Aronow H, et al. Choice of estimated glomerular filtration rate equation impacts drug-dosing recommendations and risk stratification in patients with chronic kidney disease undergoing percutaneous interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2714-23.
246. Melloni C, Peterson ED, Chen AY, et al. Cockcroft-Gault versus modification of diet in renal disease: importance of glomerular filtration rate formula for classification of chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:991-6.
247. Yao RJR, Holmes DN, Andrade JG, Levin A, Piccini JP, Fordyce CB. Variability in Nonvitamin K Oral Anticoagulant Dose Eligibility and Adjustment According to Renal Formulae and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation With and Without Chronic Kidney Disease: Insights From ORBIT-AF II. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(6):e026605.

248. Saito Y, Okumura Y, Nagashima K, Fukamachi D, Yokoyama K, Matsumoto N, et al. Impact of the Fibrosis-4 Index on Risk Stratification of Cardiovascular Events and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation: Findings from a Japanese Multicenter Registry. *J Clin Med*. 2020;9(2).
249. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):2162-75.
250. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76.
251. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, Del Sole F, Sciacqua A, Perticone F, et al. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int J Cardiol*. 2018;264:58-63.
252. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *JACC Heart Fail*. 2019;7(2):87-97.
253. Nakashima M, Sakuragi S, Miyoshi T, Takayama S, Kawaguchi T, Kodera N, et al. Fibrosis-4 index reflects right ventricular function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2021;8(3):2240-7.
254. Soloveva A, Kobalava Z, Fudim M, Ambrosy AP, Villevalde S, Bayarsaikhan M, et al. Relationship of Liver Stiffness With Congestion in Patients Presenting With Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2019;25(3):176-87.
255. Iwasaki Y, Tomiyama H, Shiina K, Matsumoto C, Kimura K, Fujii M, et al. Liver stiffness and arterial stiffness/abnormal central hemodynamics in the early stage of heart failure. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018;20:32-7.
256. Maeda D, Sakane K, Ito T, Kanzaki Y, Sohmiya K, Hoshiga M. Fibrosis-4 index reflects right-sided filling pressure in patients with heart failure. *Heart Vessels*. 2020;35(3):376-83.
257. Sato Y, Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe S, Yokokawa T, Abe S, et al. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart*. 2017;4(1):e000598.

258. Ahloulay M, Déchaux M, Hassler C, Bouby N, Bankir L. Cyclic AMP is a hepatorenal link influencing natriuresis and contributing to glucagon-induced hyperfiltration in rats. *J Clin Invest.* 1996;98(10):2251-8.
259. Pais R, Redheuil A, Cluzel P, Ratzu V, Giral P. Relationship Among Fatty Liver, Specific and Multiple-Site Atherosclerosis, and 10-Year Framingham Score. *Hepatology.* 2019;69(4):1453-63.
260. Lee YH, Kim KJ, Yoo ME, Kim G, Yoon HJ, Jo K, et al. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2018;68(4):764-72.
261. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Feb;33(2):304-10.
262. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, 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;111(2):225-230.
263. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014;384(9961):2235-2243.
264. Meyer M, Wetmore JB, Weinhandl ED, Roetker NS. Association of nondihydropyridine calcium channel blockers versus β -adrenergic receptor blockers with risk of heart failure hospitalization. *Am J Cardiol.* 2023;197:68-74.
265. Segura J, García-Donaire JA, Ruilope LM. Are differences in calcium antagonists relevant across all stages of nephropathy or only proteinuric nephropathy? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16(5): 422-426.
266. Roston TM, Chua D, Lum E, Krahn AD. Switching between β -blockers: an empiric tool for the cardiovascular practitioner. *Can J Cardiol.* 2019;35(4):539-543.
267. Dobre M, Brateanu A, Rashidi A, Rahman M. Electrocardiogram abnormalities and cardiovascular mortality in elderly patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):949-956.
268. Zielinski GD, van Rein N, Teichert M, Klok FA, Rosendaal FR, van der Meer FJM, Huisman MV, Cannegieter SC, Lijfering WM. Persistence of oral anticoagulant treatment for atrial fibrillation in the Netherlands: A surveillance study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;4(1):141-153.

269. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374(9689):534-42.
270. 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;64(1):1-12.
271. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, Horton RP, Buchbinder M, Neuzil P, Gordon NT, Holmes DR Jr; PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2964-2975.
272. Kar S, Doshi SK, Alkhouli M, Camm AJ, Coylewright M, Gibson MC, Granger CB, Gurol ME, Huber K, Mansour M, Nair DG, Natale A, Pocock SJ, Reddy VR, Saliba W, Christen T, Allocco DJ, Ellenbogen KA, Leon MB. Rationale and design of a randomized study comparing the Watchman FLX device to DOACs in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2023;264:123-132.
273. Mesnier J, Cepas-Guillén P, Freixa X, Flores-Umanzor E, Hoang Trinh K, O'Hara G, Rodés-Cabau J. Antithrombotic Management After Left Atrial Appendage Closure: Current Evidence and Future Perspectives. *Circ Cardiovasc Interv*. 2023;16(5):e012812.
274. Flores-Umanzor E, Asghar A, Cepas-Guillén PL, Farrell A, Keshvara R, Alvarez-Rodriguez L, Osten M, Freixa X, Horlick E, Abrahamyan L. Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2024 Oct;113(10):1485-1500.
275. Mir T, Rawasia WF, Uddin M, Sheikh M, Munir MB, Balla S. Left atrial appendage closure device outcomes among cirrhosis patients with atrial fibrillation: a United States National Cohort Study. *Europace*. 2023;25(4):1408-1414.
276. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, Gorog DA, Durdil V, Viethen T, Neumann C, Mundl H, Patel MR; PACIFIC-AF Investigators. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022;399(10333):1383-1390.

277. Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP, Morrow DA, Hug B, Kuder JF, Goodrich EL, Chen SA, Goodman SG, Joung B, Kiss RG, Spinar J, Wojakowski W, Weitz JL, Murphy SA, Wiviott SD, Parkar S, Bloomfield D, Sabatine MS; AZALEA–TIMI 71 Investigators. Abrelacimab versus Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2025;392(4):361-371.



La enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad hepática son dos entidades interrelacionadas de prevalencia creciente asociadas al desarrollo de fibrilación auricular (FA). Su presencia define un escenario complejo, en el que existe limitada evidencia en su correcto manejo terapéutico. En este trabajo, analizamos los datos procedentes del registro de pacientes de FA del área sanitaria de Vigo, con más de 18000 pacientes incluidos, con los siguientes objetivos: evaluar la prevalencia de ERC y hepatopatía en pacientes con FA y su manejo terapéutico actual; examinar el impacto de la fibrosis hepática en la evolución de estos pacientes; analizar el riesgo embólico y hemorrágico asociados a la presencia de ERC o hepatopatía en el contexto de FA; y evaluar la eficacia y seguridad de la terapia control de frecuencia en ERC