

Caracterización del riesgo tromboembólico en una población mexicana con fibrilación auricular (FA) no-valvular y su efecto en la indicación de anticoagulación (estudio MAYA)

Jorge A. Vázquez-Acosta, Álvaro E. Ramírez-Gutiérrez*, Mario A. Cerecedo-Rosendo, Francisco M. Olivera-Barrera, Salvador S. Tenorio-Sánchez, Javier Nieto-Villarreal, José M. González-Borjas y Estefanie Villanueva Rodríguez

Servicio de Cardiología, Hospital Regional de Petróleos Mexicanos, PEMEX, Cd. Madero, Tamps., México

Resumen

Objetivo: Evaluar el riesgo de evento vascular cerebral (EVC) y de hemorragia en función de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en pacientes mexicanos con FA y analizar si la puntuación de riesgo repercutió en las decisiones del tratamiento antitrombótico. **Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, de pacientes mexicanos cuyo diagnóstico fue FA. El riesgo de EVC se estimó basándose en la escala CHA₂DS₂-VASc y el riesgo de hemorragia de acuerdo con la escala HAS-BLED. Se calculó la frecuencia de uso del tratamiento antitrombótico en función de los resultados de la estratificación del riesgo de EVC. **Resultados:** Se analizaron 350 pacientes con FA no valvular. El 92.9% de los pacientes presentaba un riesgo elevado (puntuación ≥ 2) de presentar un EVC tomando como base la escala CHA₂DS₂-VASc y solo el 17.2% recibieron tratamiento con anticoagulantes. Un elevado porcentaje de pacientes con FA (72.5%) presentan un elevado riesgo de EVC junto a un elevado riesgo de hemorragia en base a la escala HAS-BLED. **Conclusiones:** En este grupo de pacientes con FA, pertenecientes al noreste mexicano, existe una significativa infrutilización de la anticoagulación, aun a pesar del elevado riesgo embólico de dichos sujetos

PALABRAS CLAVE: Fibrilación auricular. Anticoagulación. Riesgo tromboembólico. México. CHA₂DS₂-VASc. HAS-BLED.

Abstract

Objective: To evaluate the risk of stroke and bleeding using the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores in Mexican patients with atrial fibrillation and to analyze whether the risk score obtained determined treatment decisions regarding antithrombotic therapy. **Methods:** This is an observational, retrospective study in Mexican patients recently diagnosed with atrial fibrillation. The risk of stroke was assessed using the CHA₂DS₂-VASc scores. The bleeding risk was evaluated using the HAS-BLED score. The frequency of use of antithrombotic therapy was calculated according to the results of the score risk assessment. **Results:** A total of 350 patients with non-valvular atrial fibrillation were analyzed. A 92.9% of patients had a high risk (score ≥ 2) of stroke according to the CHA₂DS₂-VASc score and only 17.2% were treated with anticoagulants. A high proportion of

Correspondencia:

*Álvaro E. Ramírez-Gutiérrez
Servicio de Cardiología
Hospital Regional de Petróleos Mexicanos, PEMEX
4.ª Avenida, Jardín 20 de Noviembre
C.P. 89440, Cd. Madero, Tamps., México
E-mail: ealvaro11@yahoo.com

Fecha de recepción: 14-06-2016
Fecha de aceptación: 06-07-2016

patients with atrial fibrillation (72.5%) showed both a high risk of stroke and a high risk of bleeding based on HAS-BLED score. **Conclusions:** In this group of patients with atrial fibrillation, from Northeast Mexico, there is a remarkably underutilization of anticoagulation despite the high risk of stroke of these patients. (Gac Med Mex. 2016;152:473-8)

Corresponding author: Álvaro E. Ramírez-Gutiérrez, ealvaro11@yahoo.com

KEY WORDS: Atrial Fibrillation. Anticoagulation. Thrombotic Risk. Mexico. CHA₂DS₂-VAsc. HAS-BLED.

Introducción

En la práctica clínica la FA es la arritmia cardíaca más frecuente y afecta a casi el 1-2% de la población general¹. La incidencia de esta enfermedad se va incrementando con la edad, por lo que se estima un futuro incremento de la prevalencia de FA debido al progresivo envejecimiento de la población.

La FA se considera como una arritmia de elevado riesgo embolígeno. En este sentido, la FA no valvular es la causa más frecuente de EVC cardioembólico, el cual es responsable del 25% de los EVC isquémicos y del 50% de los EVC cardioembólicos. El manejo inicial de los pacientes diagnosticados con FA debe centrarse en el alivio de los síntomas y valorar el riesgo asociado con la FA. El riesgo de presentar un EVC en los pacientes con FA depende de la presencia o ausencia de determinados factores. Debido a que el grupo de pacientes con FA es muy heterogéneo y con diversas comorbilidades, implica que cada paciente debe ser valorado de manera individual para establecer el equilibrio riesgo-beneficio del inicio del tratamiento profiláctico con agentes antitrombóticos. Diferentes guías internacionales de práctica clínica recomiendan la utilización de escalas específicamente desarrolladas para estratificar el riesgo de EVC en pacientes con FA y basar las decisiones de tratamiento en las puntuaciones obtenidas con estas escalas^{2,3}.

El esquema más simple de evaluación de riesgo de EVC en pacientes con FA es la escala CHADS₂⁴. Esta, altamente utilizada hasta hace unos años, permitía determinar la necesidad de iniciar tratamiento con anticoagulantes o antiplaquetarios dependiendo de los factores de riesgo presentes (insuficiencia cardíaca, hipertensión [HTA], edad \geq 75 años, diabetes *mellitus* (DM), y puntuando dos: EVC previo/AIT [ataque isquémico transitorio]). Se propuso la escala CHA₂DS₂-VAsc como un esquema de riesgo alternativo que sustituyó a la puntuación basada en la CHADS₂ en la práctica clínica⁵. Esta escala permite estratificar a pacientes que con la escala previa del CHADS₂ tenían riesgo bajo o intermedio en riesgo elevado, lo que los hace candidatos a recibir

anticoagulación oral y así tratar de disminuir la incidencia de EVC. La escala CHA₂DS₂-VAsc incluye 3 factores de riesgo adicionales: edad entre 64-74, sexo femenino y enfermedad vascular (infarto previo de miocardio/enfermedad arterial periférica).

La terapia anticoagulante es sumamente efectiva en reducir el riesgo de EVC en pacientes con FA⁶. Sin embargo, en la evaluación inicial de los pacientes con FA es necesario valorar también el posible riesgo de hemorragia antes de empezar la anticoagulación. Para valorar el riesgo de hemorragia en pacientes con FA se desarrollaron escalas específicas como la HAS-BLED⁷. En los pacientes con riesgo elevado de hemorragia desde el punto de vista de esta escala se debe realizar un control exhaustivo del tratamiento con la finalidad de evitar la aparición de eventos hemorrágicos.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el riesgo de EVC basado en la escala CHA₂DS₂-VAsc en pacientes con FA no valvular estadiados en la consulta externa del Servicio de Cardiología y analizar si la puntuación de riesgo repercutió en las decisiones de tratamiento antitrombótico. Por otra parte, se valoró el riesgo de hemorragia según la escala HAS-BLED.

Métodos

Estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo de pacientes mexicanos diagnosticados de FA, atendidos entre enero de 2011 y diciembre de 2012 en la Consulta Externa del Servicio de Cardiología dependiente de la Jefatura de Medicina Interna del Hospital Regional de Petróleos Mexicanos de Cd. Madero que atiende a una población geográfica de 82.000 habitantes.

En el presente análisis se evaluaron únicamente aquellos pacientes con FA no valvular. Se incluyeron pacientes masculinos y femeninos, mayores de 18 años, con diagnóstico reciente de FA documentado en algún informe médico o registro electrocardiográfico, y de quienes estuviese disponible toda su historia clínica y diagnósticos previos de enfermedad cardiovascular. Como un criterio de exclusión se estableció que los antecedentes de consumo de fármacos ilegales rechazaban a los pacientes para participar en el estudio.

Los tipos de FA se definieron siguiendo las guías de práctica clínica europeas para el manejo de la FA³. La FA paroxística se definió como FA autolimitada, normalmente dentro de un periodo de 48 h, aunque los paroxismos pueden continuar hasta 7 días. Se consideró FA persistente cuando un episodio de FA dura más de 7 días o cuando se requiere terminarlo por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica. La FA persistente de larga duración es aquella que ha tenido un año de duración o más en el momento en que se decide adoptar una estrategia de control del ritmo. Por último, la FA permanente se define cuando la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico).

Para cada paciente se evaluó el riesgo de EVC con base a la CHA₂DS₂-VASc. El riesgo de hemorragia fue evaluado según la escala HAS-BLED. Se calculó la frecuencia de uso de tratamiento antitrombótico (agentes antiplaquetarios o anticoagulantes) dependiendo de los resultados de la estratificación del riesgo de EVC (bajo riesgo, riesgo moderado y alto riesgo) obtenido con la escala CHA₂DS₂-VASc.

Se presentan estadísticos descriptivos para todas las variables obtenidas: media y desviación estándar (DE) para las variables continuas y frecuencias para las variables categóricas. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 16.0.

Resultados

De un total de 400 pacientes, 350 presentaban FA no valvular. Las características clínicas y demográficas de los incluidos en el presente artículo se describen en la tabla 1. La edad media de los pacientes fue de 76.1 ± 10.4 años. De estos, el 56.3% eran mujeres. La HTA fue la comorbilidad más frecuente en la población estudiada (86.3%). Otras comorbilidades con una elevada prevalencia en la población estudiada fueron la DM (42%), antecedentes de cardiopatía isquémica (22.9%), embolia previa (20%) e insuficiencia cardíaca (16%). El 6.3% tenían antecedentes de hemorragia previa.

El 53.4% de los pacientes presentaban FA paroxística, 4.3% FA persistente, 7.4% FA persistente de larga duración y 34.9% FA permanente. Del total de pacientes con FA, 43 (12.3%) no recibían algún tipo de tratamiento antitrombótico, 250 (71.3%) estaban en tratamiento con agentes antiplaquetarios, 54 (15.4%) recibían anticoagulantes y 3 (0.9%) estaban en tratamiento con una combinación de antiplaquetarios y anticoagulantes.

Al evaluar el riesgo de EVC tomando como base la escala CHA₂DS₂-VASc, el 92.9% (n = 325) de los

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

Característica	Pacientes (n = 350)
Edad, media ± DE (años)	76.1 ± 10.4
Mujeres	197 (56.3%)
Consumo de alcohol	16 (4.6%)
Tabaquismo presente	35 (10%)
Hipertensión arterial	302 (86.3%)
Diabetes <i>mellitus</i>	147 (42%)
Insuficiencia cardíaca	56 (16%)
Embolias previas	70 (20%)
Cardiopatía isquémica	80 (22.9%)
Marcapaso cardíaco	16 (4.6%)
Enfermedad arterial periférica	17 (4.9%)
Alteración función renal	21 (6%)
Alteración función hepática	10 (2.9%)
Historia de hemorragia previa	22 (6.3%)
Enfermedad tiroidea	31 (8.6%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	23 (6.6%)

DE: desviación estándar

pacientes presentaba un riesgo elevado (puntuación ≥ 2) de presentar un EVC y, por tanto, candidatos a recibir tratamiento con anticoagulantes (Tabla 2). Sin embargo, solo 56 pacientes (17.2%) con riesgo elevado de EVC en base a la escala CHA₂DS₂-VASc recibían tratamiento con anticoagulantes (un 16.3% anticoagulantes y un 0.9% anticoagulantes en combinación con agentes antiplaquetarios) (Fig. 1).

En la tabla 3 se presenta el riesgo de hemorragia según la escala HAS-BLED. El 72.8% de los pacientes presentaban un elevado riesgo de hemorragia (HAS-BLED ≥ 3). Un elevado porcentaje de pacientes con FA no valvular (72.5%) presentan un elevado riesgo de EVC y de hemorragia según las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED (Tabla 4).

Discusión

Una valoración temprana del riesgo de EVC en pacientes recién diagnosticados de FA y la introducción de tratamiento anticoagulante en los pacientes con elevado riesgo pueden permitir disminuir la incidencia

Tabla 2. Riesgo de EVC según la escala CHA₂DS₂-VASc

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Riesgo	Pacientes (n = 350) n (%)
0	Bajo riesgo	10 (2.9)
1	Riesgo moderado	15 (4.3)
2	Elevado riesgo	25 (7.1)
3	Elevado riesgo	66 (18.9)
4	Elevado riesgo	90 (25.7)
5	Elevado riesgo	76 (21.7)
6	Elevado riesgo	33 (9.4)
7	Elevado riesgo	28 (8.0)
8	Elevado riesgo	7 (2.0)
9	Elevado riesgo	0 (0.0)

Tabla 3. Riesgo de hemorragia de acuerdo con la escala HAS-BLED

HAS-BLED	Riesgo	Pacientes (n = 350) n (%)
0	–	1 (0.3)
1	–	29 (8.3)
2	–	65 (18.6)
3	Elevado riesgo	165 (47.1)
4	Elevado riesgo	72 (20.6)
5	Elevado riesgo	13 (3.7)
6	Elevado riesgo	4 (1.1)
7	Elevado riesgo	1 (0.3)
8	Elevado riesgo	–
9	Elevado riesgo	–

de EVC. Las guías internacionales de práctica clínica recomiendan utilizar escalas de estratificación del riesgo de EVC como herramienta simple y fácil de recordar que permite ayudar a decidir el mejor tratamiento para los pacientes³. En pacientes con clasificación CHADS₂ ≥ 2 o CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 se recomienda un tratamiento prolongado con anticoagulantes por vía oral.

Los resultados del presente estudio retrospectivo en pacientes mexicanos indican que un elevado porcen-

taje de pacientes con un nuevo diagnóstico de FA no valvular presentan un riesgo elevado de EVC: el 92.9% de acuerdo con la escala CHA₂DS₂-VASc. A pesar del elevado riesgo tromboembólico en la población estudiada, es significativamente reducido el número de pacientes tratados con anticoagulantes: solo el 17.2% con riesgo elevado de EVC tomando en cuenta la escala CHA₂DS₂-VASc.

Diversos estudios realizados en distintos países propusieron la baja utilización general de anticoagulantes

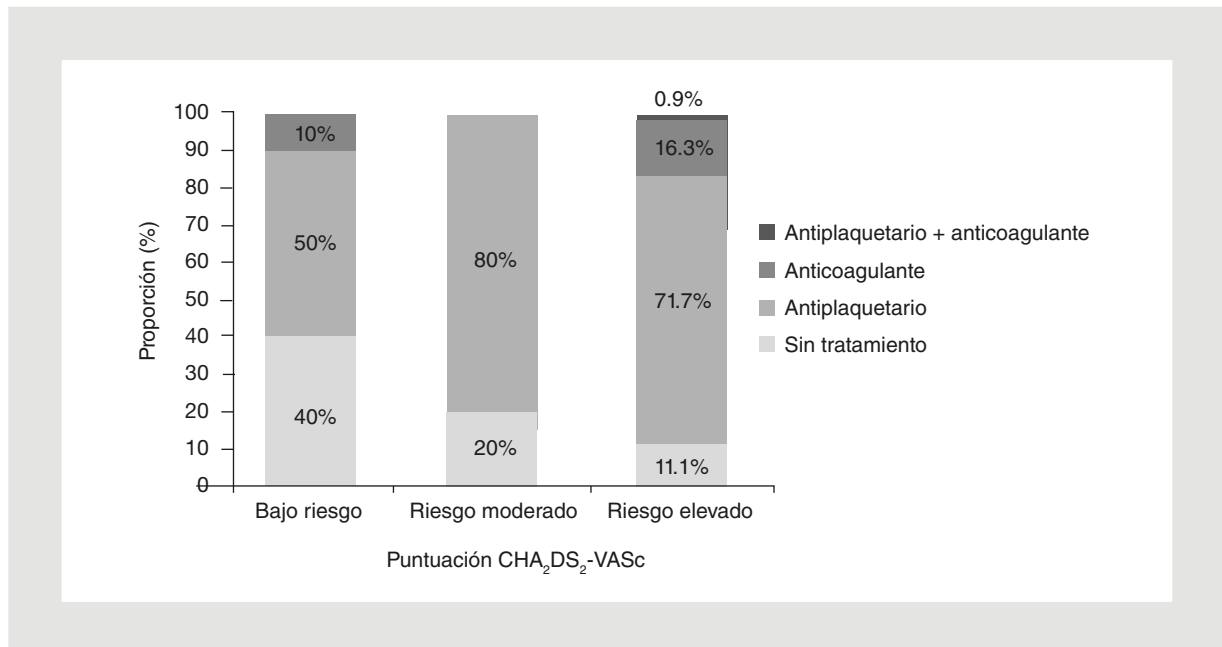


Figura 1. Tratamiento antitrombótico recibido basándose en el riesgo de EVC medido con la escala CHA₂DS₂-VASc.

Tabla 4. Tabla de contingencia para el riesgo de hemorragia y el riesgo de EVC basado en la puntuación CHA₂DS₂-VASc

	HAS-BLED < 3 (elevado riesgo)	HAS-BLED ≥ 3 (elevado riesgo)	Total
CHA ₂ DS ₂ -VASc < 2 (Riesgo bajo o moderado)	24 (6,9%)	1 (0,3%)	25
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 (Elevado riesgo)	71 (20,3%)	254 (72,5%)	325
Total	95	255	350

a pesar de las evidencias a favor de estos tratamientos y de ser uno de los pilares fundamentales en el tratamiento farmacológico de los pacientes con FA no valvular con un elevado riesgo de EVC⁹⁻¹³. A pesar de la gran variabilidad de cifras entre los estudios, se estima que la proporción de pacientes que reciben el tratamiento adecuado varía entre el 15 y el 79%¹¹. La tasa de infrautilización de anticoagulantes en nuestra serie de pacientes estaría, por tanto, dentro de las más altas entre los estudios realizados en otros países.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) se caracterizan por una farmacocinética compleja, la necesidad de una vigilancia continua del tiempo de protrombina y realizar ajustes de dosis, el riesgo de hemorragia, la falta de cumplimiento terapéutico, interacciones con otros fármacos y aumentos de costos debidos a la vigilancia continua y al propio tratamiento¹¹. Se espera que la progresiva incorporación de los nuevos anticoagulantes por vía oral en la práctica clínica, como son dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, puedan incrementar el uso de tratamiento anticoagulante en los pacientes con FA con riesgo elevado de EVC. Los nuevos anticoagulantes por vía oral presentan una serie de ventajas como son su administración en dosis fijas, el bajo potencial de interaccionar con otros fármacos y la no necesidad de vigilancia continua a nivel de laboratorio¹⁴.

Dado que la anticoagulación por vía oral no está libre de inconvenientes debe valorarse siempre de manera individual la oportunidad de recibir este tipo de tratamiento. Entre los puntos que deben valorarse se encuentra el riesgo de complicaciones hemorrágicas, la capacidad de mantener una anticoagulación prolongada y las propias preferencias de los pacientes⁹. La valoración del riesgo de hemorragia en pacientes con FA es fundamental para un manejo correcto. En el presente estudio hemos observado cómo una gran proporción de pacientes presentan un elevado riesgo de EVC y un elevado riesgo de hemorragia de acuerdo con la escala HAS-BLED (72.5%). La utilización de AVK en estos pacientes debe realizarse con extrema

precaución o valorar la posibilidad de otras alternativas terapéuticas como son los nuevos anticoagulantes por vía oral. Los resultados de ensayos clínicos realizados con esta nueva generación de anticoagulantes han permitido demostrar un menor riesgo de hemorragia en comparación con los anticoagulantes convencionales. Así, un ensayo clínico que comparó el tratamiento con apixabán frente a warfarina permitió observar una reducción de riesgo de hemorragia mayor del 31% en los pacientes tratados con este inhibidor del factor Xa¹⁵. También se ha observado un menor riesgo de hemorragia con dabigatrán¹⁶. En el caso de rivaroxabán se ha observado un menor riesgo de hemorragia intracraneal y de hemorragia con resultado fatal en comparación con warfarina¹⁷.

No se dispone de estudios previos en nuestro país en los que se haya evaluado el riesgo de EVC en pacientes con FA no valvular y su manejo antitrombótico. El único registro en pacientes con FA es el ReMeFa, el cual se diseñó con el propósito de recabar información sobre el manejo de la FA en México, sea mediante control del ritmo o control de la frecuencia¹⁸.

Conclusiones

En conclusión, el presente estudio realizado entre pacientes mexicanos diagnosticados de FA no valvular nos ha permitido evidenciar que un elevado porcentaje de pacientes con elevado riesgo de presentar un EVC no reciben tratamiento con anticoagulantes a pesar de las recomendaciones para su uso. La realización de programas de educación médica entre los cardiólogos que tratan a pacientes con FA podría ayudar a establecer estrategias de prevención adecuadas de EVC en base a la presencia de factores de riesgo y propiciar, por consecuencia, una reducción de la incidencia de urgencias médicas resultantes. Los nuevos anticoagulantes por vía oral presentan toda una serie de ventajas respecto a los anticoagulantes convencionales y constituyen una nueva opción de tratamiento a escoger por

el clínico, quien debe valorar de manera individual para cada paciente el riesgo tromboembólico y el riesgo de hemorragia asociado con el uso de anticoagulantes.

Apéndice

Para los factores de riesgo incluidos en la escala CHA₂DS₂-VASc se definió la HTA por una determinación de la presión arterial superior a 140/90 mmHg, con diagnóstico previo de HTA o la necesidad de tomar medicación antihipertensora.

Para el diagnóstico de diabetes se aceptó la constatación en la historia clínica de un diagnóstico previo, seguir manejo farmacológico específico o el registro consecutivo de 2 cifras de glucemia en ayunas superiores a 126 mg/dl.

El EVC se tomó como positivo si se incluía en la historia clínica o en algún informe médico el diagnóstico de EVC isquémico, hemorrágico o transitorio.

El antecedente de cardiopatía isquémica se tomó como positivo si existía historia previa de infarto agudo del miocardio, angina estable o inestable, revascularización coronaria percutánea o quirúrgica o prueba positiva inductora de isquemia (ergometría, gammagrafía, ecocardiograma de estrés, etc.).

La insuficiencia cardíaca se registró en los pacientes que habían presentado al menos un ingreso hospitalario por esta enfermedad, pacientes con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca más un método de imagen compatible (radiografía de tórax o ecocardiograma).

Se codificaron como enfermedad arterial periférica el antecedente de claudicación de la marcha, revascularización de extremidades inferiores, amputación o diagnóstico establecido del cual se trata.

En cuanto a los factores de riesgo incluidos en la escala HAS-BLED, se definió que un paciente presentaba función renal alterada cuando requería diálisis, había recibido un trasplante renal o presentaba concentraciones de creatinina superiores a 2.26 mg/dl. Se estableció la presencia de función hepática alterada en aquellos pacientes con hepatopatía crónica (p. ej., cirrosis) o con evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (bilirrubina más de dos veces por arriba del límite superior normal, en asociación con niveles de transaminasas tres veces por arriba del límite superior normal). Se establecieron como antecedentes de hemorragia o sangrado la presencia de historia previa de hemorragia o predisposición al sangrado (p. ej., anemia, etc.). Por último se definió una razón normalizada internacional (INR) lábil como un valor de INR poco tiempo en el intervalo terapéutico (< 60%).

Financiamiento

Los autores no recibieron contraprestación alguna para llevar a cabo este estudio/artículo. Una agencia proporcionó apoyo para el desarrollo editorial, que fue financiado por Bristol Myers Squibb de México.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
2. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:223-42.
3. 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. *Europace*. 2012;14:1385-413.
4. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
5. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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;137:263-72.
6. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492-501.
7. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet 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;138:1093-100.
8. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost*. 2012;107:1053-65.
9. Cohen N, Almozni-Sarafian D, Alon I, et al. Warfarin for stroke prevention still underused in atrial fibrillation: patterns of omission. *Stroke*. 2000;31:1217-22.
10. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med*. 2000;160:41-6.
11. Buckingham TA, Hatala R. Anticoagulants for atrial fibrillation: why is the treatment rate so low? *Clin Cardiol*. 2002;25:447-54.
12. Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll C*
13. Adhiyaman V, Kamalakannan D, Oke A, Shah IU, White AD. Underutilization of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *J R Soc Med*. 2000;93:138-40.
14. Michota F. Transitions of care in anticoagulated patients. *J Multidiscip Healthc*. 2013;6:215-28.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
18. Iturralde-Torres P, Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, et al. Diseño de un registro multicéntrico para evaluar control de ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación auricular: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFA). *Arch Cardiol Méx*. 2011;81(1):13-7.