



## ORIGINAL

# Adecuación del tratamiento antitrombótico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular. Registro AFINVA



Daniela Dubois Marques<sup>a</sup>, Vicente Mora Llabata<sup>a,\*</sup>, Julián Pacheco Arroyo<sup>b</sup>, Salvador Gasull Inertis<sup>c</sup>, Manuela Vicente Cañizares<sup>d</sup> e Ildefonso Roldán Torres<sup>a</sup>, En representación de los investigadores del Registro AFINVA

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Dr Peset, Valencia, España

<sup>b</sup> Centro de Salud Fuente de San Luis, Valencia, España

<sup>c</sup> Centro de Salud Vicente Clavet, Valencia, España

<sup>d</sup> Centro de Salud Ingeniero Joaquín Benlloch, Valencia, España

Recibido el 9 de noviembre de 2016; aceptado el 3 de abril de 2017

Disponible en Internet el 1 de septiembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Tratamiento antitrombótico;  
Anticoagulación oral;  
Fibrilación auricular no valvular;  
Registro AFINVA

### Resumen

**Objetivo:** Conocer la adecuación del tratamiento antitrombótico (TAT) a las guías de práctica clínica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

**Diseño:** Estudio observacional prospectivo.

**Emplazamiento:** Centros de Salud de atención primaria y Servicio de Cardiología de un Departamento de Salud de la Comunidad Valenciana, España.

**Participantes:** Un total de 505 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular en la historia clínica electrónica de atención primaria.

**Mediciones principales:** Pacientes con TAT inadecuado, definido como aquellos con puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC  $\geq 1$  que no reciban anticoagulación oral, los tratados con fármacos antivitaminas K y deficiente control de la anticoagulación, la antiagregación asociada inapropiadamente con anticoagulantes, y pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 0 y TAT.

**Resultados:** La edad media fue  $77,4 \pm 10$  años. El TAT se estimó inadecuado en el 58% de los casos. Los factores relacionados de forma independiente con TAT inadecuado en la muestra global fueron la edad (OR: 1,02 [1-1,04];  $p=0,029$ ), el hipotiroidismo (OR: 1,98 [1,14-3,43];  $p=0,015$ ), el antecedente de cardiopatía isquémica (OR: 1,73 [1,15-2,59];  $p=0,008$ ) y la fibrilación auricular paroxística (OR: 2,11 [1,41-3,17];  $p<0,0001$ ).

**Conclusiones:** Los datos muestran la elevada prevalencia de tratamiento antitrombótico inadecuado en la práctica diaria, así como sus diversas causas.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vmoral@comv.es](mailto:vmoral@comv.es) (V. Mora Llabata).

**KEYWORDS**

Antithrombotic treatment;  
Oral anticoagulation;  
Non-valvular atrial fibrillation;  
AFINVA register

**Fine-tuning of antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation. The AFINVA register****Abstract**

*Objective:* To determine whether antithrombotic treatment (ATT) in patients with non-valvular atrial fibrillation in a health area complies with the recommendations of current clinical guidelines.

*Design:* Prospective observational study.

*Location:* Primary Health Care Centres and Cardiology Department of a Health Department of the Valencian Community, Spain.

*Participants:* A total of 505 patients with nonvalvular atrial fibrillation were included in the study.

*Main measurements:* ATT was deemed to be inappropriate in patients with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score  $\geq 1$  and who were not under oral anticoagulation, in patients treated with antivitamin K drugs, and poor control of oral anticoagulation, or with antiplatelet therapy inappropriately associated with anticoagulation, and in patients on ATT with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score = 0.

*Results:* The median age was  $77.4 \pm 10$  years. The ATT was considered inadequate in 58% of cases. Factors independently associated with inadequate ATT were age (OR: 1.02 [1-1.04];  $P = .029$ ), hypothyroidism (OR: 1.98 [1.14-3.43];  $P = .015$ ), ischaemic heart disease (OR: 1.3 [1.15-2.59];  $P = .008$ ) and paroxysmal non-valvular AF (OR: 2.11 [1.41-3.17];  $P < .0001$ ).

*Conclusions:* These data underline the high prevalence of inadequate ATT in daily practice, as well its different causes.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en los países desarrollados. La prevalencia en la población general se sitúa en torno al 2%, y se incrementa con la edad<sup>1,2</sup>. La FA conlleva un marcado aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, entre los que el ictus es el más frecuente.

La prevención del ictus isquémico mediante la anticoagulación oral (ACO) con fármacos antivitamin K (AVK) o con anticoagulantes directos es la clave en el manejo de los pacientes con FA<sup>3,4</sup>. El uso de AVK constituyó un avance en salud pública, descendiendo la frecuencia anual de ictus en esta población desde el 5-10% a menos del 2%, según el riesgo subyacente<sup>5</sup>. Sin embargo, su margen terapéutico es estrecho. Además de las interacciones con múltiples fármacos y alimentos y su metabolización variable, obliga a controles periódicos y ajustes frecuentes de dosis para disminuir el riesgo de eventos tanto trombóticos como hemorrágicos<sup>6</sup>. En los últimos años han surgido los fármacos anticoagulantes directos<sup>7-10</sup> con eficacia y seguridad demostrada como alternativa a los AVK, posicionándose junto a ellos para el tratamiento antitrombótico de estos pacientes.

Disponemos hoy en día de escalas validadas<sup>11</sup> que permiten estimar el riesgo anual de eventos en los pacientes con FA y establecer la indicación para el inicio de la terapia antitrombótica. Sin embargo, los ACO a menudo no se utilizan de acuerdo a los baremos de riesgo y guías clínicas, siendo sobreutilizados en pacientes de bajo riesgo e infrautilizados en los de alto riesgo de ictus.

Los antiagregantes, como el ácido acetilsalicílico, que se han empleado como alternativa al tratamiento

anticoagulante no reducen significativamente el riesgo de ictus ni la mortalidad, con el inconveniente de incrementar el riesgo de eventos hemorrágicos<sup>12</sup>, por lo que hoy en día no están recomendados en las guías europeas como tratamiento preventivo de eventos tromboembólicos en los pacientes con FA<sup>3</sup>. Aunque existen situaciones clínicas en las que su uso junto a la ACO viene justificado por la coexistencia de enfermedad arterioesclerótica<sup>13</sup>, aún no está clarificado completamente el beneficio adicional que comporta esta asociación. Así, mientras las guías europeas recomiendan un tratamiento antiagregante concomitante más agresivo en pacientes con bajo riesgo de sangrado<sup>3</sup>, las guías americanas son más conservadoras al respecto<sup>4</sup>. Por otro lado, la prevalencia de tratamiento antiagregante concomitante a la ACO en pacientes con FA no ha sido bien estudiada.

La FA es una enfermedad compleja que requiere un tratamiento antitrombótico apropiado para mitigar el riesgo de ictus y las complicaciones hemorrágicas. Con estas premisas, el objetivo principal de nuestro estudio ha sido conocer la adecuación de dicho tratamiento a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en pacientes con FA no valvular.

**Métodos**

El registro Actualidad en Fibrilación auricular No Valvular (AFINVA) se diseñó con el objetivo principal de conocer la prevalencia de la FA no valvular en nuestro medio, las características de su manejo clínico y terapéutico, y su posible modificación temporal.

La información detallada del registro, su diseño y los resultados principales ya han sido referidos<sup>14</sup>. En resumen, se trata de un estudio observacional prospectivo con un

corte transversal exploratorio (cuyos resultados constituyen el cuerpo del estudio actual) y visitas de seguimiento a 1, 2 y 3 años (parte prospectiva) en condiciones de práctica clínica habitual.

El presente estudio muestra resultados parciales e investiga como objetivo principal la adecuación del tratamiento antitrombótico a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, y como objetivos secundarios la identificación de los factores asociados con la no anticoagulación y con el mal control de la misma en los pacientes tratados con AVK. La muestra total corresponde al 10,5% de la población general de un Departamento de Salud que presta atención sanitaria a 285.000 habitantes. Para el estudio, contamos con la representación del 91% de las zonas básicas de salud del Departamento a través de los cupos asistenciales de 20 médicos de atención primaria según criterios de conveniencia, coordinadas desde el Servicio de Cardiología de nuestro hospital.

El periodo de reclutamiento abarcó desde octubre de 2014 hasta enero de 2015. Consideramos como población elegible a los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de FA documentado en la historia clínica de atención primaria. Del total, seleccionamos para el registro los casos con FA no valvular (entendida esta en ausencia de prótesis valvular mecánica o estenosis mitral al menos moderada). Posteriormente fueron excluidos los pacientes con FA de duración inferior a un mes y los que no otorgaron consentimiento informado por escrito. Se recogieron datos demográficos, clínicos, exploraciones complementarias y tratamiento a través de entrevista personal y/o de la historia electrónica compartida entre atención primaria y hospitalaria.

Se clasificó el tipo de FA según las guías de práctica clínica<sup>3</sup> como paroxística (autolimitada, menos de 7 días de duración), persistente (duración mayor de 7 días y que requiere para su terminación cardioversión farmacológica o eléctrica) o permanente (se acepta que el ritmo de base del paciente es FA y es imposible o no está indicado restablecer el ritmo sinusal).

La evaluación del riesgo de accidente cerebrovascular se determinó mediante la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>11</sup>, y la del riesgo de sangrado, con la escala HAS-BLED<sup>15</sup>. En los pacientes anticoagulados con AVK se recogieron los valores del rango normalizado internacional (INR) de los 6 meses previos y se calculó el tiempo en rango terapéutico (TRT) por el método de Rosendaal<sup>16</sup>, considerando adecuado control de la ACO a aquellos con INR entre 2 y 3 durante un TRT  $\geq$  65%. No se tuvieron en cuenta los controles de INR realizados en el mes posterior a su ocasional interrupción por causa médico-quirúrgica.

Consideramos anemia la presencia de cifras de hemoglobina inferiores a 12 g/dl en mujeres y 13 g/dl en hombres. La tasa de filtrado glomerular (TFG) fue estimada mediante la ecuación CKD-EPI.

Se consideraron como manejo inadecuado de la terapia antitrombótica las siguientes situaciones:

1. Pacientes con puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  1 que no recibían tratamiento anticoagulante.
2. Pacientes en tratamiento con AVK e inadecuado control de la ACO por TRT < 65% en los últimos 6 meses.
3. Pacientes con tratamiento antiagregante asociado a la ACO más allá de un año tras síndrome coronario agudo

y/o revascularización y sin elevado riesgo de trombosis coronaria (stents en tronco, técnicas complejas o stents largos).

4. Pacientes con puntuación en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 que recibieran tratamiento anticoagulante al margen del periodo de pericardioversión, o fármacos antiagregantes.

Consideramos el tamaño muestral asumiendo un riesgo alfa del 5% y una potencia del 90%, empleando para su cálculo la estimación de un aumento en la proporción de la población con tratamiento antitrombótico adecuado en el seguimiento del 2% anual. Según el mismo, se precisaban 485 pacientes. Asumimos un 5% de pérdidas, por lo que eran necesarios 509 pacientes.

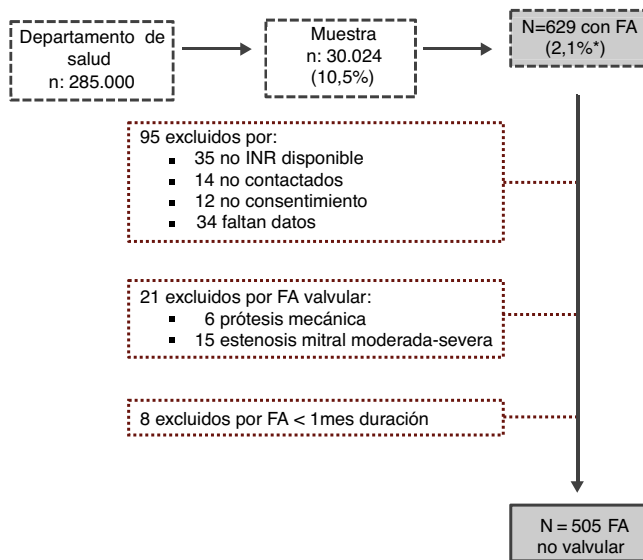
El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica de nuestro hospital y se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos éticos expresados en la declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores.

## Análisis estadístico

Las variables continuas son expresadas como media y desviación estándar y las variables categóricas como porcentajes. Para comparar las características clínicas y analíticas entre los grupos, empleamos una prueba t para las variables continuas y la ji cuadrado para las categóricas. Analizamos con regresión logística los posibles predictores de un tratamiento antitrombótico inadecuado, de no anticoagulación y del mal control de la misma en pacientes tratados con AVK, incluyendo como potenciales variables predictoras aquellas que se consideraron relevantes según la justificación teórica (sexo, edad, hipertensión arterial, antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y de ictus previo, ingesta de alcohol, anemia, hipotiroidismo, TFG, presencia de cardiopatía estructural y tipo de FA), y para el análisis del mal control de la anticoagulación, las escalas de riesgo de sangrado (HAS-BLED) y de ictus (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc). Las variables edad y TFG fueron cuantitativas, y las restantes, binarias. Se estimaron los modelos mediante exclusión secuencial hacia atrás, excluyendo en cada paso la variable con valor de  $p > 0,10$ . Los valores de p se obtuvieron por la significación de la prueba de razón de verosimilitud. Se comprobaron las condiciones del mismo y la calibración con la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y la capacidad para discriminar con el cálculo del área bajo la curva ROC. Las odds ratios (OR) se expresan con el intervalo de confianza (IC) del 95%. Los valores de  $p < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos. Los análisis se realizaron utilizando IBM SPSS Statistics<sup>®</sup> versión 19.0.0.329.

## Resultados

La muestra poblacional inicial incluyó 30.024 individuos, entre los que se detectaron 629 pacientes con diagnóstico de FA, lo que traduce una prevalencia en la población general de nuestro medio del 2,1%. Tras aplicar los criterios de exclusión (fig. 1), se analizaron finalmente los datos de 505 pacientes con FA no valvular, con una edad media de  $77,4 \pm 10$  años, siendo el 55% mujeres. La prevalencia de



**Figura 1** Diagrama de flujo de la selección de pacientes. FA: fibrilación auricular; INR: rango normalizado internacional. \* Prevalencia de FA en nuestra población.

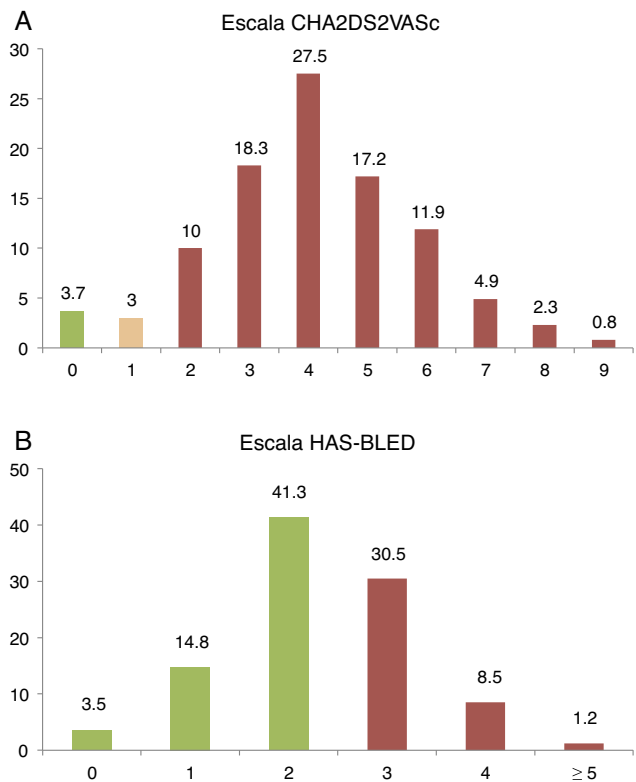
FA aumentó con la edad, llegando al 8,1% en mayores de 65 años.

En la [tabla 1](#) se recogen las características de la muestra. Destaca la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y la importante comorbilidad. La FA no valvular persistente-permanente como ritmo aceptado representó el 60,8% de casos, y la forma paroxística, el 39,2% restante. Los pacientes con cardiopatía estructural asociada representan el 31,9% de la muestra, siendo la más frecuente (19,6%) la cardiopatía isquémica. El 96,3% de los pacientes tuvieron un riesgo embolígeno moderado o alto ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ ), mientras que el 40,2% de la muestra presentaban un alto riesgo de sangrado ( $\text{HAS-BLED} \geq 3$ ) ([fig. 2A,B](#)).

El tratamiento antitrombótico se estimó inadecuado en el 58% de pacientes ([fig. 3](#)), con la siguiente distribución: 25% por no ACO a pesar de indicación por  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ , 28% por control inadecuado del tratamiento con AVK ( $\text{TRT} < 65\%$ ), 3,6% por tratamiento antiagregante concomitante no indicado, y 1,4% por tratamiento en pacientes con  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 0$ . Los predictores independientes de un tratamiento antitrombótico inadecuado fueron la edad, el hipotiroidismo, el antecedente de cardiopatía isquémica y la FA paroxística. Los tres últimos duplican la probabilidad de que el tratamiento no sea el adecuado. El análisis de discriminación del modelo fue bueno y mostró un área bajo la curva ROC de 0,78 (IC 95%: 0,74-0,82) ([tabla 2](#)).

### Pacientes con fibrilación auricular no valvular no anticoagulados

El 25% (n = 126) de los pacientes con indicación de ACO no recibían tratamiento anticoagulante (el 15% recibían antiagregantes y el 10% ningún tratamiento antitrombótico). Entre los factores relacionados con la falta de ACO estaban: menor edad, menor puntuación media en las escalas  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  y  $\text{HAS-BLED}$ , menor presencia de factores de riesgo cardiovascular, mayor prevalencia de insuficiencia



**Figura 2** Porcentaje de pacientes según: A. Puntuación de riesgo trombotico  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ . B. Puntuación de riesgo hemorrágico escala  $\text{HAS-BLED}$ .

renal y la forma de presentación como FA paroxística. En el análisis multivariado la FA paroxística fue el único factor asociado de manera independiente a la no anticoagulación de los pacientes (OR: 2,72 [IC 95%: 1,68-4,40]). El área bajo la curva ROC mostró una significativa capacidad discriminativa, aunque inferior al de la muestra global (0,60 [IC 95%: 0,55-0,65]).

### Tratamiento anticoagulante

De los 304 pacientes anticoagulados con AVK, el 96% durante al menos 6 meses, solo el 53% alcanzaba un buen control de ACO definido por  $\text{TRT} \geq 65\%$ , siendo el TRT medio de la muestra del 63%. En la [tabla 3](#) se recogen las variables asociadas al control de la ACO en los pacientes con AVK. Pacientes con obesidad, cardiopatía isquémica, disfunción renal al menos moderada ( $\text{TFG} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) y anemia mostraron peor control del grado de ACO, si bien en el análisis multivariado el único factor relacionado de manera independiente fue la puntuación  $\text{HAS-BLED} \geq 3$  que multiplica por 6 la probabilidad. El área bajo la curva ROC mostró una capacidad discriminativa significativa y similar a la obtenida en los pacientes no anticoagulados (0,61 [IC 95%: 0,54-0,67]).

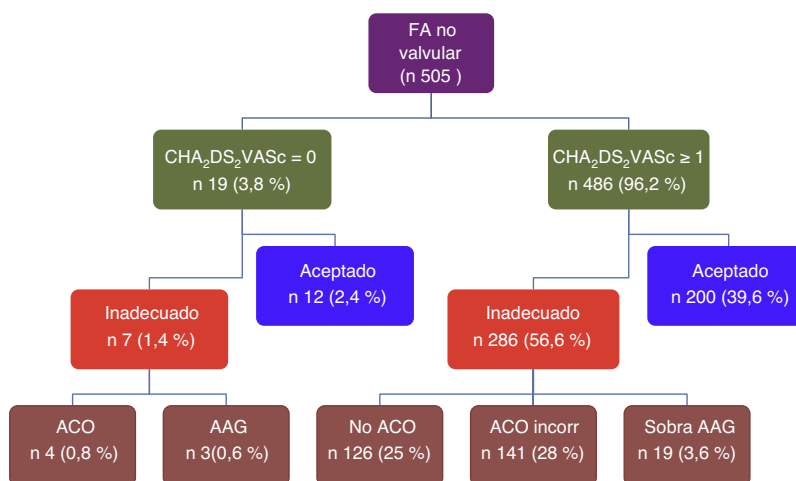
### Tratamiento anticoagulante y antiagregante asociado

Casi una quinta parte de los pacientes de la muestra total (19,6%) tenían antecedentes de cardiopatía isquémica.

**Tabla 1** Características de la muestra de pacientes con fibrilación auricular no valvular

|  | Total (n = 505) (%) | TAT adecuado (n = 212) (42%) | TAT inadecuado (n = 293) (58%) | p       |
|--|---------------------|------------------------------|--------------------------------|---------|
| Edad (años ± DE)                                 | 77,4 (10,0)         | 76,7 (11,0)                  | 77,8 (9,3)                     | 0,20    |
| Hombres (%)                                      | 228 (45,0)          | 104 (49,1)                   | 124 (42,3)                     | 0,13    |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc ≥ 1 (%)    | 486 (96,3)          | 200 (94,3)                   | 286 (97,6)                     | 0,05    |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc medio (DE) | 4,07 (1,8)          | 4,0 (1,8)                    | 4,0 (1,7)                      | 0,71    |
| HAS-BLED ≥ 3 (%)                                 | 203 (40,0)          | 46 (21,7)                    | 157 (53,5)                     | < 0,001 |
| HAS-BLED medio (DE)                              | 2,29 (1,0)          | 1,9 (0,8)                    | 2,5 (1,0)                      | < 0,001 |
| Tabaquismo (%)                                   | 43 (8,5)            | 19 (8,9)                     | 24 (8,2)                       | 0,74    |
| Hipertensión arterial (%)                        | 395 (78,2)          | 165 (77,8)                   | 230 (78,5)                     | 0,93    |
| Diabetes (%)                                     | 158 (31,2)          | 73 (34,6)                    | 85 (29,0)                      | 0,18    |
| Dislipemia (%)                                   | 308 (61,0)          | 124 (58,8)                   | 184 (62,8)                     | 0,36    |
| Obesidad (%)                                     | 185 (36,6)          | 76 (35,8)                    | 109 (37,2)                     | 0,78    |
| Antecedente ictus/AIT (%)                        | 78 (15,4)           | 34 (16,1)                    | 44 (15,0)                      | 0,73    |
| Vasculopatía periférica (%)                      | 68 (13,4)           | 27 (12,8)                    | 41 (14,0)                      | 0,69    |
| Alcoholismo (%)                                  | 10 (2,0)            | 2 (1)                        | 8 (2,7)                        | 0,15    |
| Cardiopatía isquémica (%)                        | 99 (19,6)           | 29 (13,7)                    | 70 (23,9)                      | < 0,01  |
| Insuficiencia cardíaca (%)                       | 149 (29,5)          | 64 (30,3)                    | 85 (29,0)                      | 0,74    |
| EPOC (%)   | 89 (17,6)           | 34 (16,1)                    | 55 (18,8)                      | 0,44    |
| SAHS (%)   | 49 (9,7)            | 24 (11,4)                    | 25 (8,5)                       | 0,28    |
| TFG < 60 ml/m/1,73m <sup>2</sup> (%)             | 166 (32,8)          | 70 (33,0)                    | 96 (32,7)                      | 0,95    |
| Anemia (%)                                       | 111 (22,0)          | 39 (18,4)                    | 72 (24,5)                      | 0,09    |
| Alteraciones tiroideas (%)                       | 85 (16,8)           | 25 (11,8)                    | 60 (20,4)                      | < 0,01  |
| Cardiopatía estructural (%)                      | 161 (31,9)          | 54 (25,4)                    | 107 (36,5)                     | < 0,01  |
| FA paroxística (%)                               | 198 (39,2)          | 66 (31,1)                    | 132 (45)                       | < 0,01  |

AIT: accidente cerebrovascular/acidente isquémico transitorio; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; TAT: tratamiento antitrombótico; TFG: tasa de filtrado glomerular renal.

**Figura 3** Manejo antitrombótico de los pacientes con fibrilación auricular no valvular en el registro AFINVA.

AAG: tratamiento antiagregante; ACO: anticoagulación oral; ACO incorr: control incorrecto de la anticoagulación oral; FA: fibrilación auricular.

Entre los pacientes con FA no valvular anticoagulados recibían además tratamiento antiagregante el 8,6%, y de forma incorrecta la tercera parte de ellos por haber transcurrido más de un año desde el último episodio coronario agudo o revascularización. En el análisis multivariado, el antecedente de cardiopatía isquémica fue el único factor independiente relacionado con el tratamiento antiagregante inadecuado asociado a la ACO (tabla 2).

## Discusión

Los datos muestran la elevada discordancia entre las recomendaciones del tratamiento antitrombótico de las guías clínicas<sup>3,4</sup> y la práctica clínica diaria. En nuestro estudio, los factores relacionados de forma independiente con un manejo antitrombótico inadecuado fueron la edad (OR: 1,02 [1-1,04]; p = 0,029), el hipotiroidismo (OR: 1,98 [1,14-3,43];



**Tabla 2** Análisis mediante regresión logística global y segmentado**Predictores independientes de tratamiento antitrombótico inadecuado en la muestra total***Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow)*

Ji-cuadrado Sig.  
6,601 0,580

*Capacidad de discriminación del modelo (área bajo la curva ROC)*

IC 95%  
Área EE Sig. asintótica Límite inferior Límite superior  
0,780 0,021 0,000 0,739 0,820

*Variables*

|                   | B     | EE.   | Wald   | Sig.  | OR    | IC 95% para OR |          |
|-------------------|-------|-------|--------|-------|-------|----------------|----------|
|                   |       |       |        |       |       | Inferior       | Superior |
| Edad              | 0,022 | 0,010 | 4,777  | 0,029 | 1,022 | 1,002          | 1,042    |
| Antecedente de CI | 0,546 | 0,207 | 6,968  | 0,008 | 1,727 | 1,151          | 2,591    |
| Hipotiroidismo    | 0,683 | 0,280 | 5,929  | 0,015 | 1,979 | 1,142          | 3,428    |
| FA paroxística    | 0,747 | 0,208 | 12,953 | 0,000 | 2,110 | 1,405          | 3,170    |

**Predictores independientes de no anticoagulación (n = 102)***Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow)*

Ji-cuadrado Sig.  
8,981 0,344

*Capacidad de discriminación del modelo (área bajo la curva ROC)*

IC 95%  
Área EE Sig. asintótica Límite inferior Límite superior  
0,602 0,025 0,000 0,552 0,652

*Variables*

|                | B     | EE    | Wald   | Sig.  | OR    | IC. 95% para OR |                 |
|----------------|-------|-------|--------|-------|-------|-----------------|-----------------|
|                |       |       |        |       |       | Límite inferior | Límite superior |
| FA paroxística | 1,001 | 0,246 | 16,607 | 0,000 | 2,721 | 1,681           | 4,403           |

**Predictores independientes de mal control de anticoagulación con AVK (n = 304)***Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow)*

Ji-cuadrado Sig.  
9,028 0,340

*Capacidad de discriminación del modelo (área bajo la curva ROC)*

IC 95%  
Área EE Sig. asintótica Límite inferior Límite superior  
0,606 0,032 0,000 0,542 0,670

*Variables*

|                   | B     | EE    | Wald   | Sig.  | OR    | IC 95% para OR |          |
|-------------------|-------|-------|--------|-------|-------|----------------|----------|
|                   |       |       |        |       |       | Inferior       | Superior |
| HAS-BLED $\geq 3$ | 1,772 | 0,244 | 52,733 | 0,000 | 5,882 | 3,646          | 9,489    |

**Predictores independientes de tratamiento antiagregante inadecuado***Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow)*

Ji-cuadrado Sig.  
12,245 0,141

*Capacidad de discriminación del modelo (área bajo la curva ROC)*

IC 95%  
Área EE Sig. asintótica Límite inferior Límite superior  
0,752 0,022 0,000 0,708 0,796

*Variables*

|                   | B     | EE    | Wald   | Sig.  | OR    | IC. 95% para OR |          |
|-------------------|-------|-------|--------|-------|-------|-----------------|----------|
|                   |       |       |        |       |       | Inferior        | Superior |
| Antecedente de CI | 1,321 | 0,363 | 13,217 | 0,000 | 3,086 | 1,186           | 9,639    |

AVK: antivitamina K; CI: cardiopatía isquémica; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

$p=0,015$ ), la presencia de cardiopatía isquémica (OR: 1,73 [1,15-2,59];  $p=0,008$ ) y la FA paroxística (OR: 2,11 [1,41-3,17];  $p<0,0001$ ).

A pesar del elevado riesgo tromboembólico de nuestra población (el 96,3% de los pacientes tenían un riesgo

embolígeno intermedio-alto por puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$ ), el uso de tratamiento anticoagulante fue relativamente bajo. El 25% de los pacientes con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  no recibía la profilaxis anticoagulante recomendada en las guías clínicas<sup>3</sup>. Series publicadas en la última década

**Tabla 3** Variables asociadas al control de la INR en los pacientes con antivitaminas K

|                                       | Total (n = 304) | TRT $\geq$ 65% (53%) | TRT < 65% (47%) | p        |
|---------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------|
| Edad (años $\pm$ DE)                  | 78,6 (8,3)      | 78,7 (8,8)           | 78,5 (7,9)      | 0,08     |
| Mujeres (%)                           | 54              | 50                   | 58              | 0,17     |
| Hipertensión arterial (%)             | 82              | 82                   | 81,8            | 0,97     |
| Diabetes (%)                          | 36,5            | 38,5                 | 34,2            | 0,44     |
| Dislipemia (%)                        | 63,8            | 63,3                 | 64,3            | 0,86     |
| Tabaquismo (%)                        | 7,9             | 6,8                  | 9,1             | 0,45     |
| Obesidad (%)                          | 41,7            | 36,6                 | 47,5            | 0,05     |
| Ictus/AIT (%)                         | 16,4            | 17,4                 | 15,3            | 0,64     |
| Cardiopatía estructural (%)           | 35,4            | 29,8                 | 39,8            | 0,06     |
| TFG < 45 ml/m/1,73 m <sup>2</sup> (%) | 17,1            | 13,6                 | 21              | 0,08     |
| Anemia (%)                            | 22,3            | 18                   | 27,2            | 0,05     |
| HAS-BLED $\geq$ 3 (%)                 | 50,7            | 21,7                 | 83,2            | p < 0,01 |

AIT: accidente isquémico transitorio; DE: desviación estándar; TFG: tasa de filtrado glomerular renal; TRT: tiempo en rango terapéutico.

aportan resultados dispares. En el registro de ámbito mundial GLORIA-AF<sup>17</sup>, diseñado prospectivamente para recoger datos en pacientes con FA no valvular y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  1 de reciente diagnóstico y evaluar el riesgo de ictus, el 80% del total recibieron ACO (47,7% anticoagulantes directos y 32,3% AVK). En el registro europeo EORP-AF<sup>18</sup>, con pacientes incluidos en 2012-2013, la ACO fue utilizada también en el 80%: el 71,6% con AVK y el 8,4% con anticoagulantes directos. El menor uso de anticoagulantes directos en el registro EORP-AF fue probablemente reflejo de la inclusión de pacientes hasta el 2013, mientras que en el estudio GLORIA-AF se incluyeron hasta el 2014. En el estudio PREFER<sup>19</sup>, diseñado como un estudio observacional prospectivo en siete países europeos para el estudio del manejo antitrombótico de pacientes con FA, el 17,7% de los pacientes no llevaban ACO, muy similar al registro alemán de Meinertz et al<sup>20</sup>.

Otros registros internacionales han aportado datos sobre modelos de tratamiento en años recientes, observando que la ACO dista de ser homogénea en todos los registros. El estudio GARFIELD<sup>21</sup>, también de ámbito mundial, aporta datos sobre pacientes incluidos en el periodo 2009-2011. El 48% de pacientes con score CHADSVASc  $\geq$  2 no recibieron ACO. En el registro PINNACLE<sup>22</sup> estadounidense recientemente publicado, el 40,2% de los pacientes con CHADSVASc  $\geq$  2 no seguían tratamiento anticoagulante, con amplia desigualdad entre los estados. En las guías clínicas norteamericanas<sup>4</sup> aún se menciona el ácido acetilsalicílico como alternativa a la ACO en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1. En las guías europeas<sup>3</sup> recientemente publicadas la indicación de ACO es opcional en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1, a diferencia de la firme recomendación vigente previamente de ACO en este subgrupo. Un nexo común de nuestros datos con otras series<sup>17,23,24</sup> es que los pacientes con FA persistente-permanente están anticoagulados en mayor medida frente a los sujetos con FA paroxística, cuando es conocido que la indicación de ACO es independiente del tipo de FA<sup>3</sup>.

Entre los pacientes sin ACO de nuestro estudio, el tratamiento antiagregante aislado (fundamentalmente ácido acetilsalicílico) alcanzó el 15%. La prescripción de antiagregantes aislados para el tratamiento de la FA muestra una

amplia variabilidad entre las series, desde el 11,2 hasta el 36,5%<sup>18-24</sup>. En el reciente registro GLORIA-AF<sup>17</sup> los antiagregantes aún se prescribieron en el 11,5% de pacientes, aunque con importantes diferencias regionales. Los pacientes sin tratamiento antitrombótico representaron el 10% de nuestro registro, y al igual que ocurre con el tratamiento antiagregante aislado, la variabilidad es muy amplia entre los estudios<sup>18-24</sup>. Inversamente, el 37% de los pacientes con bajo riesgo por CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 recibían ACO, similar a las cifras registradas en el estudio GARFIELD<sup>22</sup>, pero inferior al 45,9% del Val-FAAP<sup>24</sup> o al 62,5% del PREFER<sup>19</sup>, aunque en este último se incluyeron los que estaban pendientes de cardioversión.

En general observamos todavía una infrautilización del tratamiento anticoagulante en los individuos de riesgo moderado o alto, y un sobreuso en los individuos con bajo riesgo de ictus o embolismo periférico, lo que traduce la necesidad de mejorar la formación de los médicos acerca de las indicaciones adecuadas de la ACO en pacientes con FA.

La calidad de la ACO de los pacientes en tratamiento con AVK viene reflejada por el TRT calculado mediante la fórmula de Rosendaal, correcto si es  $\geq$  65%<sup>17</sup>. En nuestra serie, tan solo el 53% de los pacientes alcanzó un TRT  $\geq$  65%, en línea con lo publicado por estudios sobre práctica clínica asistencial, que oscilan en un amplio rango entre el 45 y el 75,8<sup>25-28</sup> según el marco geográfico considerado. Incluso en el estudio ANFAGAL<sup>25</sup>, realizado en el ámbito de una comunidad autónoma, fue llamativa la amplia dispersión en la calidad de la ACO referida entre provincias.

En los últimos años han surgido fármacos anticoagulantes directos<sup>7-10</sup> con eficacia y seguridad demostrada como alternativa a los AVK, posicionándose junto a ellos para el manejo antitrombótico de estos pacientes, y cuya prescripción va en aumento en los pacientes con FA<sup>29</sup>. El conjunto de pacientes en tratamiento con AVK fuera de rango terapéutico, y aquellos con riesgo de sangrado alto, son los que más claramente podrían beneficiarse de los nuevos anticoagulantes directos tras haber mostrado un riesgo inferior que los AVK de ictus hemorrágico, hemorragia intracraneal y hemorragias mayores<sup>30</sup>.

Ha sido necesaria recientemente una aclaración sobre tratamiento antiagregante administrado junto a ACO<sup>31</sup>, particularmente porque el riesgo equivalente de enfermedad arterial coronaria ha sido incorporado en la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. En nuestra serie, el uso concomitante de ACO y antiagregantes fue del 8,6%, y en más de la tercera parte de estos pacientes isquémicos con FA no valvular el tratamiento antiagregante ya no estaba indicado después de transcurrido un año del último acontecimiento isquémico o revascularización. La asociación antiagregación y ACO fue similar en los registros Val-FAAP<sup>23</sup> y PREFER<sup>19</sup>, y sensiblemente menor al 50% del registro PINNACLE<sup>22</sup>, aunque en estos no se refleja la pertinencia del tratamiento. La cardiopatía isquémica fue el único factor independiente en el análisis multivariado de nuestra serie relacionado con el tratamiento antiagregante añadido inadecuadamente a la ACO. En la población del estudio ORBIT-AF<sup>32</sup> una tercera parte (35%) de los pacientes con FA anticoagulados recibían tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico. Tampoco en este estudio se refleja la correcta indicación de la asociación. En el análisis multivariable el factor principalmente asociado al uso adicional del ácido acetilsalicílico fue la presencia de enfermedad arterial coronaria (OR: 2,23 [IC 95%: 1,82-2,73]). A los 6 meses de seguimiento el sangrado mayor (HR: 1,53 [IC 95%: 1,20-1,96]) y la hospitalización por hemorragia (HR: 1,52 [IC 95%: 1,17-1,97]) fue mayor en los pacientes que recibían ACO y antiagregantes (comparado con ACO solo), en línea con lo referido en otros estudios<sup>33,34</sup>. Aunque la utilización de tratamiento antiagregante aislado para la prevención secundaria en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular ha mostrado resultados favorables dentro de un aceptable perfil de riesgo<sup>35</sup>, y es una práctica recomendada en las guías clínicas<sup>36</sup>, su utilidad en pacientes con FA tratados con ACO es motivo de debate.

Los datos muestran la elevada discordancia entre las recomendaciones del tratamiento antitrombótico de las guías clínicas y la práctica diaria. Una elevada proporción de pacientes con riesgo alto de ictus permanece sin tratamiento adecuado. Es necesario mejorar la formación de los médicos acerca de las indicaciones adecuadas de dicho tratamiento en pacientes con FA no valvular.

En cuanto a limitaciones, la principal debilidad y la principal fortaleza del presente trabajo tienen un origen común. La circunscripción local del trabajo le confiere un valor relativo para extrapolarlo al resto de la población. Ahora bien, los grandes registros nacionales e internacionales traducen una situación global en la que pueden aparecer diluidas circunstancias locales. Dada la enorme variabilidad geográfica referida en el uso del tratamiento antitrombótico y en la calidad del control de la ACO, es importante disponer de información propia referente a nuestro ámbito y actuar en consecuencia.

Las contraindicaciones al tratamiento ACO no han sido contabilizadas, incluida la negativa expresa del paciente, hecho que podría disminuir ligeramente la proporción de tratamiento inadecuado.

## Lo conocido sobre el tema

- Las guías clínicas europeas actuales recomiendan la anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular y puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  1.
- La proporción de pacientes anticoagulados y la calidad de la anticoagulación presentan amplias variaciones en función del área geográfica estudiada.
- El tratamiento combinado anticoagulante y antiagregante aumenta el riesgo hemorrágico y tiene unas indicaciones determinadas.

## Qué aporta este estudio

- La adecuación del tratamiento antitrombótico dista de ser óptimo en la práctica clínica.
- Existe una proporción importante en nuestro medio de pacientes con fibrilación auricular no valvular sin tratamiento anticoagulante a pesar de estar indicado, sobre todo en su forma de presentación paroxística.
- Entre los pacientes anticoagulados con fármacos antivitaminas K la correcta calidad de la anticoagulación se consigue solo en poco más de la mitad de los mismos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## Bibliografía

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips FA, Chang Y, Henault LE, Selby JB, 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.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-76.
5. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151:297-305.



6. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:160S-90S.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacker W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
11. Lip GY, Nieuwlaat 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.
12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
13. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH, et al. Short and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart*. 2008;94:867-73.
14. Mora V, Dubois D, Roldán I, Mateu C, Sanz JJ, Moreno V, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y características de la fibrilación auricular no valvular en la población general. *Registro AFINVA*. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24:26-33.
15. 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;138:1093-100.
16. Rosendaal F, Cannegiester S, van der Meer F, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69:236-9.
17. Huisman M, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Antithrombotic treatment patterns in patients with newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation: The GLORIA-AF registry, Phase II. *Am J Med*. 2015;128:1306-13.
18. Lip GYH, Laroche C, Dan GhA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: Baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*. 2014;16:308-19.
19. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, de Caterina R, le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: Primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16:6-14.
20. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: Baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:897-905.
21. Kakkur AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: Perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*. 2013;8:e63479.
22. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy K, Katz DF, Marzec LN, Steven A, Lubitz SA, et al. Aspirin instead of oral anticoagulant prescription in atrial fibrillation patients at risk for stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2913-23.
23. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez Roca GC, Llisterri JL, Polo J. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:150-1.
24. Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G. Investigadores del estudio FIATE (Situación actual de la Fibrilación auricular en Atención primaria en España). Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:279-86.
25. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. *Estudio ANFAGAL*. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:753-60.
26. Anguita-Sanchez M, Bertomeu-Martínez V, Cequier-Fillat A. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761-8.
27. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martínez Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: The International Study of Anticoagulation Management (ISAM). *J Thromb Trombolysis*. 2007;23:83-91.
28. Wieloch M, Sjölander A, Frykman V, Rosenquist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: Reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thromboembolic complications from the national quality registry AuriculA. *Eur Heart J*. 2011;32:2282-9.
29. Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, Fisher WD, Kong C, Ciaccia A, et al. Trends in prescribing oral anticoagulants in Canada, 2008-2014. *Clin Ther*. 2015;37:2506-14.
30. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
31. Lip GYH, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: A Joint Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;45:3155-79.
32. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L, et al. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: Insights from the ORBIT-AF Registry. *Circulation*. 2013;128:721-8.
33. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433-41.
34. Johnson SG, Rogers K, Delate T, Witt DM. Outcomes associated with combined antiplatelet and anticoagulant therapy. *Chest*. 2008;133:948-54.
35. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary

- prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
36. Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines writing group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2007;116:2762-72.