

Artículo original

La fibrilación auricular de nueva aparición o preexistente en los síndromes coronarios agudos: dos fenómenos distintos con un pronóstico comparable



Luigi Biasco^a, Dragana Radovanovic^b, Marco Moccetti^a, Hans Rickli^c, Marco Roffi^d, Franz Eberli^e, Raban Jeger^f, Tiziano Moccetti^a, Paul Erne^g y Giovanni Pedrazzini^{a,*}

^a Division of Cardiology, Fondazione Cardiocentro Ticino, Lugano, Suiza

^b AMIS Plus Data Center, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zürich, Suiza

^c Division of Cardiology, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Suiza

^d Division of Cardiology, University Hospital of Geneva, Ginebra, Suiza

^e Division of Cardiology, Stadtspital Triemli, Zürich, Suiza

^f Division of Cardiology, University Hospital Basel, Basilea, Suiza

^g AMIS Plus, Zurich and Department of Biomedicine, University of Basel, Basilea, Suiza

Historia del artículo:

Recibido el 13 de octubre de 2017

Aceptado el 23 de febrero de 2018

On-line el 30 de mayo de 2018

Palabras clave:

Fibrilación auricular

Síndrome coronario agudo

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Mortalidad

RESUMEN

Introducción y objetivos: El tratamiento y la estratificación del riesgo de los pacientes con fibrilación auricular (FA) y síndromes coronarios agudos son todo un reto. El objetivo es evaluar el impacto pronóstico de la FA, ya sea al ingreso como la aparecida durante la hospitalización por síndrome coronario agudo, así como las tendencias en los tratamientos y el resultado.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente los datos procedentes de 35.958 pacientes incluidos entre 2004 y 2015 en el registro AMIS Plus.

Resultados: Había FA preexistente (FApre) en 1.644 pacientes (4,7%), mientras que se evidenció FA de nueva aparición (FAnueva) en 309 (0,8%). La presentación con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y la necesidad de asistencia hemodinámica fueron frecuentes en los pacientes con FA, especialmente aquellos con FA nueva. Se observó un cambio en los enfoques médicos e intervencionistas, con un progresivo aumento de la prescripción de anticoagulación oral y las derivaciones para angiografías e intervenciones coronarias percutáneas de pacientes con FApre. A pesar de los diferentes perfiles de riesgo iniciales y presentaciones clínicas, ambos grupos de FA mostraron grandes y comparables mortalidades hospitalaria y a 1 año (FAnueva frente a FApre: mortalidad hospitalaria, OR = 0,79; IC95%, 0,53-1,17; p = 0,246; mortalidad a 1 año, OR = 0,72; IC95%, 0,31-1,67; p = 0,448). La FApre, pero no la FAnueva, predijo de manera independiente la mortalidad hospitalaria. Si bien la mortalidad de aquellos con FApre disminuyó durante el periodo de estudio, se mantuvo estable entre los pacientes con FAnueva.

Conclusiones: Mientras que la FApre se asocia de manera independiente con la mortalidad hospitalaria, la FA nueva puede reflejar un peor impacto hemodinámico del síndrome coronario agudo, lo que en última instancia determina el pronóstico.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

New-onset or Pre-existing Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndromes: Two Distinct Phenomena With a Similar Prognosis

ABSTRACT

Introduction and objectives: The management and risk stratification of patients with atrial fibrillation (AF) and acute coronary syndromes constitute a challenge. We aimed to evaluate the prognostic impact of AF whether present at admission or occurring during hospitalization for acute coronary syndromes, as well as trends in treatments and outcome.

Methods: Data derived from 35 958 patients enrolled between 2004 and 2015 in the AMIS Plus registry were retrospectively analyzed.

Results: Pre-existing AF (pre-AF) was present in 1644 (4.7%) while new-onset AF (new-AF) was evident in 309 (0.8%). Presentation with ST-segment elevation myocardial infarction and need for hemodynamic support was frequent in patients with AF, especially in those with new onset of the arrhythmia. A change of the medical and interventional approaches was observed with a progressive increase in oral anticoagulation prescription and referral for angiography and percutaneous coronary interventions in pre-AF patients. Despite different baseline risk profile and clinical presentations, both AF groups showed

Keywords:

Atrial fibrillation

Acute coronary syndrome

ST-segment elevation myocardial infarction

Mortality

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.10.014>

* Autor para correspondencia: Division of Cardiology, Fondazione Cardiocentro Ticino, Via Tesserete 48, 6900 Lugano, Suiza.

Correo electrónico: giovanni.pedrazzini@cardiocentro.org (G. Pedrazzini).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.02.018>

0300-8932/© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

high in-hospital and 1-year mortality (in-hospital new-AF vs pre-AF [OR, 0.79; 95%CI, 0.53–1.17; $P = .246$]; 1-year mortality new-AF vs pre-AF [OR, 0.72; 95%CI, 0.31–1.67; $P = .448$]) Pre-AF but not new-AF independently predicted in-hospital mortality. While mortality declined over the study period for patients with pre-AF, it remained stable among new-AF patients.

Conclusions: While pre-AF is independently associated with in-hospital mortality, new-AF may reflect a worse hemodynamic impact of the acute coronary syndromes, with the latter ultimately driving the prognosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

FA: fibrilación auricular

FAnueva: fibrilación auricular de nueva aparición

FApre: fibrilación auricular preexistente

ICP: intervención coronaria percutánea

SCA: síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

Tratar a los pacientes con fibrilación auricular (FA) y síndrome coronario agudo (SCA) es un reto debido a la escasez de datos sobre los riesgos hemorrágico y embólico concretos del paciente y sobre el tratamiento antitrombótico apropiado¹. A falta de ensayos clínicos aleatorizados especializados, las pruebas disponibles proceden principalmente de análisis de subgrupos de ensayos con stents o con FA, así como de registros. En general, en el contexto del SCA, los pacientes con FA tendrían peor pronóstico y menos acceso a los tratamientos invasivos que los pacientes sin FA^{2–11}. No obstante, sigue siendo tema de debate si la FA tiene una influencia adversa en el pronóstico de SCA *per se* o es un marcador de que hay comorbilidades, lo cual determinaría los resultados^{2,5,6,8,9,11}.

Aunque en la mayoría de los casos la FA es crónica y no está relacionada con el SCA, a veces los pacientes sufren FA aguda. Los mecanismos fisiopatológicos, la influencia clínica relativa sobre los resultados a corto y largo plazo y el tratamiento de la FA en estas dos circunstancias difieren de manera considerable^{5,6,8–11}. Además, todavía se desconoce si la aparición de FA durante un SCA es un predictor de mortalidad hospitalaria o un marcador de inestabilidad hemodinámica, que es lo que determina el pronóstico.

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto diferencial pronóstico de la FA, independientemente de su presencia al ingreso o su aparición durante la hospitalización por SCA, así como tendencias en los tratamientos y resultados en función del momento de aparición de la FA.

MÉTODOS

Población de pacientes

El *Acute Myocardial Infarction in Switzerland (AMIS) Plus* es un registro prospectivo de ámbito nacional que desde 1997 incluye a los pacientes ingresados por SCA, con o sin elevación del segmento ST, en más de 80 hospitales^{12,13}. Los pacientes participan de manera voluntaria tras firmar el consentimiento informado por escrito. Los centros participantes proporcionan datos sobre cada paciente a través de un cuestionario estandarizado que consta de 200 preguntas.

La recopilación de los datos está centralizada en el Instituto de Medicina Social y Preventiva de la Universidad de Zúrich. Todos los

datos son comprobados por el centro de datos de AMIS Plus en busca de completitud, plausibilidad y consistencia, y se pregunta a los médicos responsables en caso de que los datos estén incompletos. Desde 2010, se lleva a cabo regularmente un control externo en hospitales seleccionados aleatoriamente. El registro fue aprobado por el *Swiss Federal Ethics Committee for Clinical Studies*, el *Swiss Board for Data Security* y las respectivas *Cantonal Ethics Commissions*. El protocolo del estudio se ajusta a las directrices éticas de la Declaración de Helsinki.

En este análisis, se tuvo en cuenta a los pacientes inscritos entre el 1 de enero de 2004 y el 1 de julio de 2015. Se dispuso de los antecedentes clínicos, los tratamientos hospitalarios médicos o quirúrgicos y las complicaciones, y el tratamiento y el estado vital al alta de todos los pacientes. También se proporcionaron datos de los pacientes evaluados por angiografía coronaria. Se calculó el índice de comorbilidad de Charlson, una estimación cuantitativa de las comorbilidades^{14,15}.

Entre todas las complicaciones hospitalarias recopiladas en el registro, las que se tuvieron en cuenta en el presente análisis se definieron como: a) *shock* cardiogénico: hipotensión persistente (presión arterial sistólica < 90 mmHg) con signos clínicos de reducción grave del índice cardíaco; b) ictus o accidente isquémico transitorio: cualquier evento debido a alteraciones isquémicas, tromboticas o hemorrágicas confirmadas por un neurólogo o técnicas de neuroimagen; c) reinfarto: signos o síntomas clínicos de isquemia con cambios en el electrocardiograma indicativos de nueva isquemia (nuevos cambios en el segmento ST o un nuevo bloqueo de rama izquierda) y un nuevo aumento de los biomarcadores tras el infarto inicial, y d) hemorragias: registradas cuando el médico responsable del paciente las consideró clínicamente relevantes, sin utilizar ningún sistema de clasificación.

En el momento de la primera hospitalización, los pacientes incluidos en el registro pueden autorizar individualmente el seguimiento telefónico a 1 año. En consecuencia, el seguimiento a 1 año del presente estudio refleja los eventos que tuvieron lugar entre el momento del alta hospitalaria y 1 año después en el subgrupo de pacientes que aceptó la visita telefónica de seguimiento.

Para evaluar mejor el impacto clínico y pronóstico de diferentes momentos de aparición de la FA en el SCA, se clasificó a los pacientes en función de cuándo la arritmia se hizo clínicamente evidente. A los pacientes con FA documentada al ingreso se los clasificó como pacientes con FA preexistente (FApre). Así pues, este grupo incluye a pacientes con FA permanente o persistente y aquellos cuya FA apareció antes del ingreso hospitalario. A los pacientes en ritmo sinusal al ingreso que durante la hospitalización sufrieron una FA que persistió hasta el alta se los consideró pacientes con episodios de FA de nueva aparición (FAnueva).

Análisis estadístico

Los datos se presentan como la proporción de casos válidos para variables discretas y como media $\pm$ desviación estándar y/o mediana [intervalo intercuartílico] para las variables continuas. Las

diferencias relacionadas con las características basales se compararon utilizando la prueba de la t para datos no emparejados o la prueba de la U de Mann-Whitney, en su caso, y la prueba de la χ^2 de Pearson. En caso de múltiples comparaciones, se adoptó la corrección de Bonferroni. Los estadísticos de cada tabla se basan en todos los casos con datos válidos en los intervalos especificados para todas las variables de cada tabla.

Se realizaron análisis univariantes y multivariantes utilizando el análisis de regresión logística con un enfoque gradual para identificar predictores de mortalidad hospitalaria en el conjunto de la población. Los resultados de la regresión logística se presentan como *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Para el análisis de tendencias, se utilizó la prueba lineal de Mantel-Haenszel mediante la prueba de la χ^2 de asociación lineal con 1 grado de libertad. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$. Para el resto de análisis estadísticos se utilizó el *software* IBM SPSS Statistics Version 22 (IBM Corp.; Armonk, Nueva York).

RESULTADOS

Características de los pacientes

El registro AMIS Plus contaba con 35.958 pacientes ingresados por SCA en el periodo de estudio preestablecido y se dispuso de datos sobre el ritmo cardíaco al ingreso de 34.377. De estos, 1.644 (4,7%) presentaban FA en el momento del ingreso. Sufrieron episodios de FA durante la hospitalización 309 pacientes (0,8%) con ritmo sinusal estable al ingreso. La *figura 1* proporciona el flujo de pacientes según la asignación al grupo junto con las mortalidades hospitalaria y a 1 año, mientras que la *tabla 1* proporciona las características basales.

Los pacientes con FApre eran mayores y mostraban mayor carga de comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus, arteriopatía coronaria/periférica conocida, insuficiencia cardíaca y enfermedad cerebrovascular que aquellos sin la arritmia. Cabe destacar que los ingresos por infarto agudo de miocardio con

elevación del segmento ST (IAMCEST) o dolor torácico típico fueron menos frecuentes, mientras que los cuadros clínicos más graves, como el *shock* cardiogénico con sobrecarga pulmonar y la parada cardíaca extrahospitalaria, fueron más frecuentes en los pacientes con FApre que en aquellos sin FA.

Los pacientes con FAnueva mostraron algunas peculiaridades que los distinguen de los pacientes sin FA y con FApre. De hecho, aunque eran de más edad que los pacientes sin FA, eran considerablemente más jóvenes que los pacientes con FA conocida y tenían menos comorbilidades. De los 3 grupos, los pacientes con FAnueva mostraron las tasas más altas de IAMCEST (61,5%) y parada cardíaca extrahospitalaria (9,1%).

Tratamiento agudo

La *tabla 2* proporciona los tratamientos agudos al ingreso hospitalario y el tratamiento al alta de los pacientes en función de su grupo. Los pacientes con FApre se sometieron con menor frecuencia a diagnósticos invasivos e intervenciones coronarias percutáneas (ICP) que aquellos sin FA (angiografías, el 56,5 del grupo con FApre frente al 83,8% del grupo sin FA; $p < 0,001$; ICP, el 53,2 frente al 80,7%; $p < 0,001$) (*tabla 2*). En pacientes con FApre se constató una tendencia hacia un aumento de las derivaciones para angiografía coronaria e ICP entre 2004 y 2015, con un aumento del número de ICP aproximadamente al doble (*figuras 2 A y B*). Cuando se realizaron angiografías, se eligió el acceso transfemoral para 3 de cada 4 pacientes.

Para los pacientes con FApre se optó con menos frecuencia por un tratamiento intensivo con ácido acetilsalicílico, inhibidores del P2Y₁₂, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa, inhibidores del receptor de la enzima de conversión de la angiotensina y bloqueadores beta que para los pacientes sin FA. Al contrario, se prescribieron a menudo vasopresores y tratamiento sintomático con bloqueadores de los canales del Ca²⁺ y diuréticos.

No se observaron diferencias en cuanto a remisión a diagnósticos invasivos e ICP entre los pacientes con FAnueva y sin FA. Al

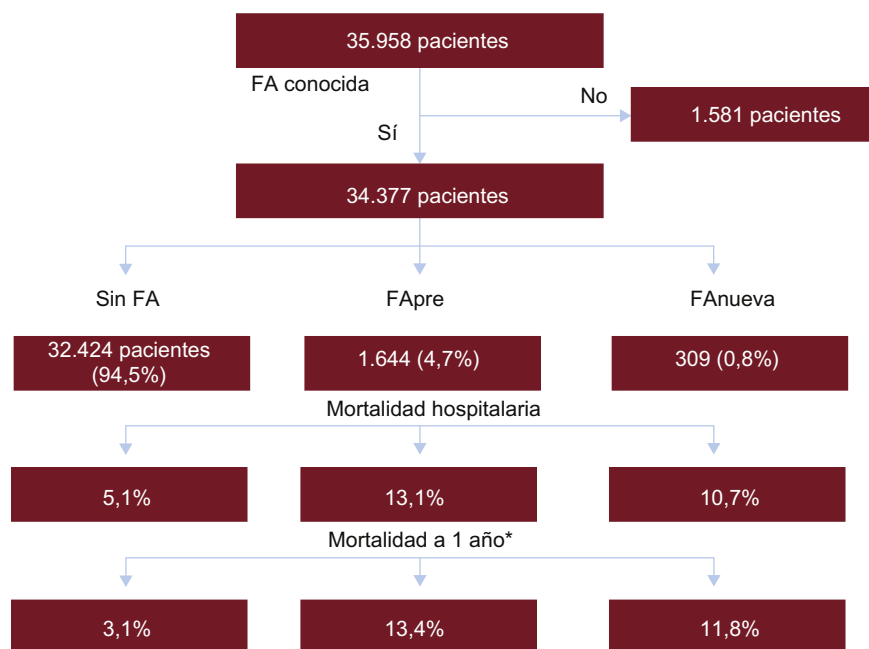


Figura 1. Flujo de pacientes según su grupo junto las mortalidades hospitalaria y a 1 año. FA: fibrilación auricular; FAnueva: pacientes con FA de nueva aparición; FApre: pacientes con FA preexistente. *Subgrupos de pacientes en el seguimiento a 1 año. En total, 8.534 no sufrieron FA, 357 tenían FA al ingreso y 68, durante la hospitalización.

Tabla 1
Características clínicas basales

	Pacientes sin FA (A)	Pacientes con antecedente de FA (B)	A frente a B, p	Pacientes con FA de nueva aparición (C)	A frente a C, p	B frente a C, p
<i>Pacientes (n)</i>	32.424	1.644		309		
<i>Mujeres (%)</i>	26,3	34,0	< 0,001	31,4	0,02	0,180
<i>Edad (años)</i>	65,6 ± 13,2	76,8 ± 10,7	< 0,001	74,6 ± 10,9	< 0,001	0,001
<i>Factores de riesgo</i>						
Antecedentes familiares (%)	34,0	26,6	< 0,001	24,4	0,001	0,481
Tabaquismo (%)	39,4	22,6	< 0,001	23,5	< 0,001	0,739
Dislipemia (%)	58,2	53,5	0,006	52,0	0,041	0,659
Hipertensión (%)	61,6	79,3	< 0,001	68,4	0,010	< 0,001
Diabetes (%)	20,0	29,0	< 0,001	26,1	0,009	0,324
IMC > 30 (%)	21,3	21,4	0,964	24,1	0,284	0,336
<i>Comorbilidades</i>						
Arteriopatía coronaria (%)	33,9	42,8	< 0,001	24,6	0,799	< 0,001
Insuficiencia cardíaca (%)	2,6	10,4	< 0,001	5,4	0,003	0,007
ECV (%)	5,4	11,4	< 0,001	8,8	0,010	0,181
EVP (%)	5,1	10,0	< 0,001	8,8	0,002	0,623
Alteración renal (clase KDOQI > 3) (%)	6,6	17,2	< 0,001	9,1	< 0,001	0,041
Puntuación CHADS ₂ , mediana	1 [0-2]	2 [1-3]		2 [1-3]		
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VAS _C , mediana	2 [1-3]	3 [2-4]		3 [2-4]		
<i>Cuadro clínico</i>						
IAMCEST (%)	55,3	47,5	< 0,001	61,5	0,028	< 0,001
Parada cardíaca extrahospitalaria (%)	4,8	7,8	< 0,001	9,1	< 0,001	0,447
Clase Killip 3 o 4 (%)	6,5	15,7	< 0,001	13,4	< 0,001	0,319
Dolor torácico (%)	87,6	75,4	< 0,001	85,2	0,209	< 0,001
Disnea (%)	29,6	49,6	< 0,001	44,0	< 0,001	0,092

ECV: enfermedad cerebrovascular; EVP: enfermedad vascular periférica; FA: fibrilación auricular; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IMC: índice de masa corporal; KDOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

igual que en los pacientes con FApre, se evidenció una tendencia al aumento de las derivaciones para angiografía coronaria e ICP durante el periodo de estudio. Y en ese caso, el acceso femoral fue el elegido para la mayoría de los pacientes. La asistencia hemodinámica con vasopresores o balón de contrapulsación tuvieron relativa frecuencia en los pacientes con FAnueva, pues fueron necesarios en casi 1 de cada 5. Se evidenció más a menudo disfunción grave del ventrículo izquierdo en los pacientes con FApre (11,2%) y FAnueva (13,3%) que en aquellos sin arritmia (5,9%; ambos grupos con FA frente a sin FA, $p < 0,001$).

El tratamiento intensivo de los pacientes con FAnueva mediante inhibidores del P2Y₁₂ fue comparable al de aquellos sin FA.

Se prescribió ácido acetilsalicílico a la mayoría de los pacientes, mientras que el tratamiento antiagregante plaquetario doble se prescribió menos a los pacientes con FApre (56,6%) y FAnueva (71,4%) que a aquellos sin FA (ambos, $p < 0,001$). Sin embargo, se evidenció en los pacientes con FApre un aumento progresivo del tratamiento triple a expensas de la reducción en la administración de un agente antiagregante plaquetario solo + anticoagulación oral, pero no en los pacientes con FAnueva (para las tendencias, $p = 0,002$ y $p = 0,36$) (figuras 2 C y D).

En ambos subgrupos de FA, se prescribió un anticoagulante oral solo a aproximadamente el 40% de los pacientes (y se dio el alta y se derivó a centros de atención especializada mientras seguían con heparina i.v. o subcutánea a casi una cuarta parte). Tanto la triple terapia (la combinación de ácido acetilsalicílico + un inhibidor del P2Y₁₂ + un anticoagulante oral) como el tratamiento antiagregante plaquetario doble se prescribieron más a menudo a los pacientes con FAnueva que al grupo de FApre (el 27,9 frente al 18,7%; $p < 0,001$ y el

71,4 frente al 56,6%; $p < 0,001$). Los bloqueadores beta se utilizaron con menos frecuencia para los pacientes con FA, aunque se prescribieron considerablemente más medicamentos sintomáticos, como nitratos y diuréticos, a los pacientes sin FA.

Resultado hospitalario

La tabla 3 da detalles sobre el resultado hospitalario y a 1 año.

Los pacientes con FApre tuvieron una estancia hospitalaria más larga --7 [3–13] frente a 5 [2–8] días ($p < 0,001$)-- y mostraron mayor incidencia de complicaciones hospitalarias el shock cardiogénico (*odds ratio* [OR] = 2,07; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,69–2,53; $p < 0,001$), reinfarto (OR = 1,64; IC95%, 1,07–2,52; $p = 0,022$) y eventos cerebrovasculares (OR = 2,08; IC95%, 1,34–3,24; $p = 0,001$), aunque no se evidenciaron diferencias en las hemorragias clínicamente relevantes (OR = 1,23; IC95%, 0,92–1,65; $p = 0,156$), en comparación con los pacientes sin FA. La mortalidad hospitalaria sin ajustar también resultó mayor (el 5,1% sin FA frente al 13,1% con FApre; OR = 2,82; IC95%, 2,24–3,28; $p < 0,001$).

Entre el primero y el último tercio del periodo de estudio analizado (es decir, 2004–2007 y 2015), la mortalidad hospitalaria disminuyó del 15,0 al 10,7% de los pacientes con FApre (p de tendencia = 0,035).

De los 3 grupos, los pacientes con FAnueva mostraron las mayores incidencias de hemorragia hospitalaria y eventos cerebrovasculares. Las mortalidades hospitalarias de ambos grupos de pacientes con FA fueron comparables (FAnueva frente a FApre, OR = 0,79; IC95%, 0,57–1,17; $p = 0,246$).

Tabla 2

Tratamiento agudo hospitalario y tratamientos al alta

	Pacientes sin FA (A)	Pacientes con antecedentes de FA (B)	A frente a B, p	Pacientes con FA de nueva aparición (C)	A frente a C, p	B frente a C, p
Evaluación invasiva						
Angiografía coronaria	83,8	56,5	< 0,001	81,2	0,226	< 0,001
ICP realizada	80,7	53,2	< 0,001	77,3	0,143	< 0,001
Acceso femoral	68,0	75,8	0,025	69,2	0,818	0,260
Acceso radial	32,0	24,2		30,8		
Tratado con BCIA	3,9	4,8	0,075	12,4	< 0,001	< 0,001
Arteriopatía coronaria						
Un vaso	40,1	31,5	< 0,001	42,5	0,064	0,001
Enfermedad de múltiples vasos	59,9	68,5		57,5		
FEVI < 35%	5,9	11,2	< 0,001	13,3	< 0,001	0,172
CABG	2,8	2,4	0,673	4,6	0,358	0,316
Tratamiento médico en fase aguda						
Ácido acetilsalicílico	96,0	86,5	< 0,001	86,1	< 0,001	0,919
Inhibidores del P2Y ₁₂	83,9	61,3	< 0,001	85,1	0,580	< 0,001
Clopidogrel	64,2	52,9		59,6		
Prasugrel	25,3	9,7		19,8		
Ticagrelor	36,4	20,1		35,1		
Anti-GPIIb/IIIa	24,3	11,3	< 0,001	20,5	0,013	< 0,001
Bivalirudina	1,7	1,7	0,842	1,3	0,657	0,632
Bloqueadores beta	61,9	61,2	0,934	54,2	0,026	0,038
Nitratos	51,5	48,4	0,014	54,1	0,367	0,066
IECA/ARA-II	54,6	49,3	< 0,001	55,7	0,692	< 0,001
Bloqueadores de los canales del Ca ²⁺	8,7	12,4	< 0,001	9,5	0,996	0,147
Diuréticos	20,4	47,2	< 0,001	37,8	< 0,001	0,002
Estatinas	76,8	60,2	< 0,001	67,8	< 0,001	0,013
Vasopresores	7,4	11,3	< 0,001	17,7	< 0,001	0,002
Tratamientos al alta						
Ácido acetilsalicílico	96,9	81,1	< 0,001	88,6	< 0,001	0,004
Inhibidores del P2Y ₁₂	86,5	62,2	< 0,001	77,3	< 0,001	< 0,001
Clopidogrel	63,8	54,3	< 0,001	66,4	0,365	< 0,001
Prasugrel	28,6	9,2	< 0,001	8,4	< 0,001	0,741
Ticagrelor	31,6	12,5	< 0,001	12,7	< 0,001	0,961
ACO	6,2	43,4	< 0,001	43,5	< 0,001	0,934
Tratamiento triple	3,6	18,7	< 0,001	27,9	< 0,001	< 0,001
ACO + cualquier P2Y ₁₂	4,0	21,4	< 0,001	32,3	< 0,001	< 0,001
Doble antiagregación	84,8	56,6	< 0,001	71,4	< 0,001	< 0,001
Bloqueadores beta	79,1	78,6	0,099	74,4	0,012	0,121
Nitratos	0,8	13,9	< 0,001	10,8	< 0,001	0,161
IECA/ARA-II	76,4	76,4	0,110	77,6	0,588	0,415
Bloqueadores de los canales del Ca ²⁺	10,0	14,6	< 0,001	14,4	0,017	0,928
Diuréticos	24,8	56,3	< 0,001	53,5	< 0,001	0,393
Estatinas	90,6	76,3	< 0,001	83,9	< 0,001	0,005

ACO: anticoagulante oral; anti-GPIIb/IIIa: antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; CABG: cirugía de revascularización aortoconaria; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los valores expresan n (%).

Durante todo el periodo de estudio la mortalidad hospitalaria de los pacientes con FA nueva permaneció muy estable (p de tendencia = 0,42). La [figura 3](#) describe las tendencias de la mortalidad hospitalaria según la presencia y el tipo de FA durante el primero, el segundo y el último tercio del periodo de estudio.

Resultado en el seguimiento

De la subpoblación de pacientes programados para el seguimiento a 1 año (n = 8.959, el 24,9% de toda la población), aquellos con FA al ingreso padecieron más rehospitalizaciones por cualquier

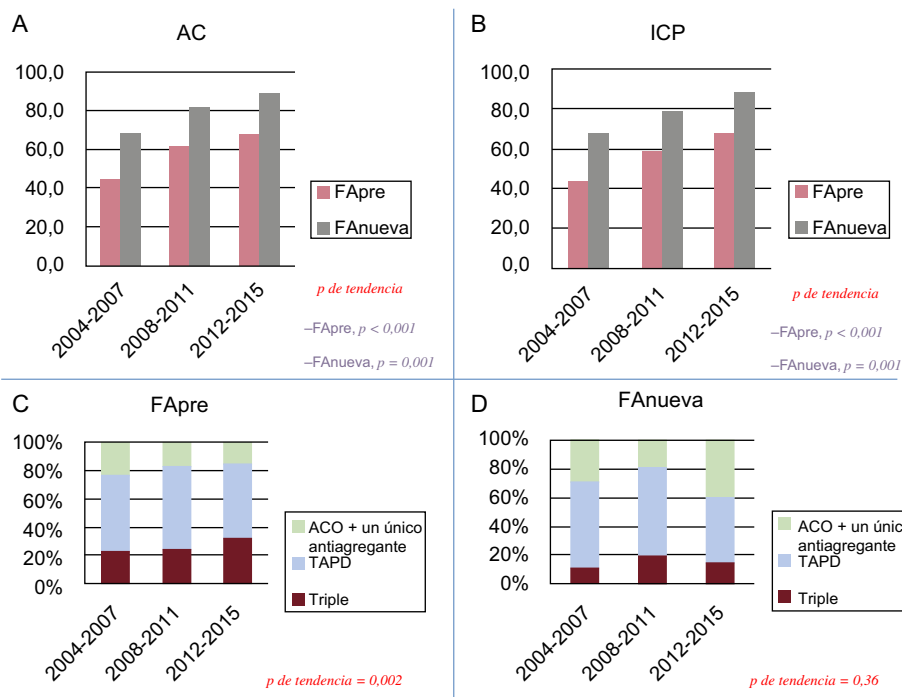


Figura 2. A y B: tendencia en la remisión a AC e ICP en función del momento de aparición de la fibrilación auricular. C y D: tendencias en la prescripción de tratamiento triple (ACO + TAPD) o ACO + cualquier antiagregante plaquetario (ACO + un único agente antiagregante plaquetario, ya sea ácido acetilsalicílico o cualquier inhibidor del P2Y₁₂) al alta según el momento de inicio de la FA. AC: angiografía coronaria; ACO: anticoagulante oral; FA: fibrilación auricular; FAnueva: FA de nueva aparición; FApre: FA preexistente; ICP: intervención coronaria percutánea; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

causa cardiovascular (OR = 1,36; IC95%, 1,07-1,76; $p = 0,01$), reinfarto (OR = 2,26; IC95%, 1,42-3,59; $p = 0,001$) y eventos cerebrovasculares (OR = 2,92; IC95%, 1,02-6,57; $p = 0,045$) que los pacientes sin FA, aunque no se evidenciaron diferencias significativas en lo que respecta a procedimientos invasivos recurrentes

como angiografías, ICP, cirugía de revascularización coronaria o implante de marcapasos/desfibrilador implantable (OR = 1,04; IC95%, 0,73-1,47; $p = 0,801$). La mortalidad a 1 año fue 4 veces mayor en los pacientes con FApre que en aquellos sin FA (el 13,7 frente al 3,1%; OR = 4,86; IC95%, 3,47-6,77; $p < 0,001$).

Tabla 3
Resultados hospitalario y a 1 año

	Pacientes sin FA (grupo A = 32.424)	Pacientes con FApre (grupo B = 1.644)	Pacientes con FAnueva (grupo C = 309)	B frente a A, OR (IC95%)	C frente a A, OR (IC95%)	C frente a B, OR (IC95%)
Resultado hospitalario						
Estancia hospitalaria, días (IC95%)	5 (2-8)	7 (3-13)	9 (6-15)			
Shock cardiogénico, n/N (%)	1.095/32.281 (3,4)	111/1.638 (6,8)	30/309 (9,7)	2,07 (1,69-2,53), $p < 0,001$	3,06 (2,09-4,48), $p < 0,001$	1,47 (0,96-2,25), $p = 0,069$
Reinfarto, n/N (%)	277/32.284 (0,9)	23/1.639 (1,4)	6/309 (1,9)	1,64 (1,07-2,52), $p = 0,022$	2,28 (1,01-5,17), $p = 0,047$	1,39 (0,56-3,44), $p = 0,475$
Hemorragias clínicamente relevantes n/N (%)	777/30.139 (2,6)	49/1.547 (3,2)	30/309 (6,5)	1,23 (0,92-1,65), $p = 0,156$	4,06 (2,76-5,96), $p < 0,001$	3,28 (2,05-5,27), $p < 0,001$
Eventos cerebrovasculares, n/N (%)	209/32.284 (0,6)	22/1.639 (1,3)	13/309 (4,2)	2,08 (1,34-3,24), $p = 0,001$	6,74 (3,80-11,94), $p < 0,001$	3,22 (1,60-6,47), $p = 0,001$
Mortalidad, n/N (%)	1.642/32.424 (5,1)	215/1.644 (13,1)	30/309 (10,7)	2,82 (2,42-3,28), $p < 0,001$	2,24 (1,55-3,22), $p < 0,001$	0,79 (0,53-1,17), $p = 0,246$
Resultado a 1 año, n						
Rehospitalización, n/N (%)	(8.061)	(343)	(68)			
Rehospitalización, n/N (%)	1.796/7.769 (23,1)	86/296 (29,1)	20/52 (38,5)	1,36 (1,05-1,76), $p = 0,018$	2,07 (1,18-3,65), $p = 0,010$	1,52 (0,82-2,81), $p = 0,176$
Cualquier reintervención, n/N (%)	980/6.839 (14,3)	39/262 (14,9)	13/49 (26,5)	1,04 (0,73-1,47), $p = 0,801$	2,39 (1,28-4,62), $p = 0,006$	2,12 (1,03-4,37), $p = 0,040$
Reinfarto, n/N (%)	250/7.721 (3,2)	21/298 (7,3)	1/50 (2,0)	2,26 (1,42-3,59), $p = 0,005$	0,60 (0,08-4,43), $p = 0,625$	0,26 (0,03-2,04), $p = 0,204$
Eventos cerebrovasculares, n/N (%)	45/1.734 (2,6)	5/79 (6,3)	0/48 (0)	2,92 (1,02-6,57), $p = 0,045$	0,38 (0,02-6,33), $p = 0,501$	0,17 (0,01-3,24), $p = 0,239$
Mortalidad, n/N (%)	255/8.061 (3,1)	47/343 (13,7)	8/68 (11,8)	4,86 (3,47-6,77), $p < 0,001$	3,51 (1,59-7,75), $p = 0,001$	0,72 (0,31-1,67), $p = 0,448$

FA: fibrilación auricular; FAnueva: FA de nueva aparición; FApre: FA preexistente; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

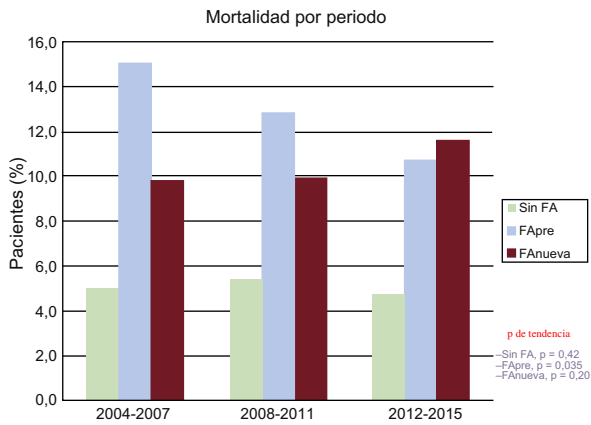


Figura 3. Tendencias de la mortalidad hospitalaria según la presencia y el tipo de FA durante el primero, el segundo y el último tercio del periodo de estudio. FA: fibrilación auricular; FAnueva: FA de nueva aparición; FApre: FA preexistente.

En el seguimiento a 1 año, más de 1 de cada 3 pacientes que ya sufrieron episodios de FA durante el ingreso índice requirieron rehospitalización por cualquier causa cardiovascular (frente a sin FA, OR = 2,07; IC95%, 1,18-3,65; $p = 0,01$) o remisión a procedimientos invasivos (OR = 2,39; IC95%, 1,28-4,62; $p = 0,006$), aunque las incidencias de eventos isquémicos recurrentes (OR = 0,60; IC95%, 0,08-4,43; $p = 0,625$) y cerebrovasculares (OR = 0,38; IC95%, 0,02-6,33; $p = 0,501$) fueron similares a la observada en los pacientes sin FA.

En los pacientes con FAnueva no se evidenciaron ictus en el seguimiento. La mortalidad a 1 año fue del 11,8%, mayor que la observada en los pacientes sin FA (OR = 3,51; IC95%, 1,59-7,75; $p = 0,001$), pero comparable a la de los pacientes con FApre (OR = 0,72; IC95%, 0,31-1,67; $p = 0,625$).

Predictores de resultado

La **tabla 4** muestra los resultados de los análisis univariable y multivariable.

Se realizó un análisis multivariable que incluyó antecedentes de FA, episodios intercurrentes de FA, edad, sexo femenino, cuadro clínico de STEMI, clase Killip > 2 al ingreso e índice de comorbilidad de Charlson > 1. Los antecedentes de FA (OR = 1,29; IC95%, 1,08-1,53; $p = 0,005$), la edad (por año adicional, OR = 1,06; IC95%, 1,05-1,07; $p < 0,001$), la presentación con IAMCEST (OR = 1,74; IC95%, 1,56-1,93; $p < 0,001$), la clase Killip > 2 (OR = 11,0; IC95%, 9,88-12,3; $p < 0,001$) y el índice de comorbilidad de Charlson > 1 (OR = 1,61; IC95%, 1,45-1,80; $p < 0,001$) resultaron predictores independientes de la mortalidad hospitalaria, mientras que la FAnueva durante la hospitalización no mostró una asociación independiente (OR = 1,02; IC95%, 0,74-1,69; $p = 0,614$).

Tabla 4

Predictores independientes de la mortalidad hospitalaria de los pacientes con síndrome coronario agudo

	Univariable OR (IC95%)	Multivariable OR (IC95%)
Antecedentes de FA	2,77 (2,36-3,22)	1,29 (1,08-1,53)
Nueva aparición de FA	2,09 (1,46-3,01)	1,11 (0,74-1,69)
Edad (por año adicional)	1,06 (1,06-1,07)	1,06 (1,05-1,07)
Sexo femenino	1,58 (1,43-1,74)	1,02 (0,92-1,14)
IAMCEST	1,59 (1,44-1,76)	1,74 (1,56-1,93)
Clase Killip > 2	13,2 (11,8-14,7)	11,0 (9,88-12,3)
Índice de comorbilidad de Charlson > 1	2,74 (2,49-3,02)	1,61 (1,44-1,80)

FA: fibrilación auricular; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Todas las variables mostradas se utilizaron en el modelo ajustado.

DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, este es el mayor registro europeo contemporáneo que evalúe el impacto relativo en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con FA preexistente frente a aquellos con FA de nueva aparición en el contexto de un SCA.

De nuestros datos se extraen las siguientes líneas clave:

- A pesar de los distintos perfiles clínicos basales, las mortalidades hospitalaria y a 1 año son grandes y comparables, tanto de los pacientes con FApre como de aquellos con FAnueva.
- La FApre es un predictor independiente de la mortalidad hospitalaria, pero no la FAnueva.
- La FAnueva, a menudo en relación con IAMCEST, parada cardíaca extrahospitalaria y riesgo de deterioro hemodinámico, es un marcador del peor impacto hemodinámico del SCA.
- En los 10 años evaluados, se observa un aumento progresivo de las remisiones a ICP, con una reducción concomitante de la mortalidad de los pacientes con FApre. Por el contrario, la mortalidad de los pacientes con FAnueva se mantuvo muy estable y alta.

Estudios previos han analizado las características clínicas y el impacto pronóstico de la FA conocida y de nueva aparición asociada con un SCA. Los datos derivados de los registros GRACE/CANRACE y Medicare mostraron que la incidencia de FA conocida oscilaba entre el 7,6 y el 22,1% de los pacientes con SCA. Los pacientes con FA eran mayores, con mayor carga de factores de riesgo cardiovascular y enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y disfunción renal, con menos acceso a los tratamientos basados en la evidencia y una notable mortalidad hospitalaria^{2,5,10}. Además, se enfatiza el paradigma de que la FA preexistente difiere de la FA de reciente aparición en cuanto a presentación, fisiopatología y resultado hospitalario y a largo plazo y se hipotetiza un papel pronóstico de la FA de reciente aparición⁵.

Nuestros datos proponen una interpretación inclusiva de ambos tipos de FA. Pese a las diferencias en características clínicas y mecanismos fisiopatológicos, las mortalidades hospitalaria y a 1 año observadas en ambos grupos de FA, comparables y altas, unifican las 2 entidades desde una perspectiva de pronóstico. Independientemente de las distintas modalidades y el momento de aparición, en ambos grupos de FA se observaron parecidas mortalidades hospitalarias altas, lo que constituye un marcador de interés clínico.

Hay pruebas contradictorias con respecto a la función relativa de las 2 formas de FA. Mientras algunos autores no dan una importancia clara a la FA preexistente^{2,5,16,17} como predictor de la mortalidad hospitalaria —por lo que no atribuyen directamente a la FA el peor resultado hospitalario, sino más bien a factores pronósticos concomitantes, como la edad o un peor estado clínico general en el momento de acudir a urgencias—, otros postulan un efecto causal^{8,9}.

Nuestro análisis muestra que la FApre es un predictor independiente de la mortalidad hospitalaria, pero no la FAnueva. Esta observación subraya la importancia de la arritmia como factor pronóstico en el SCA que considerar junto con las puntuaciones recomendadas para la estimación del riesgo actuales o futuras^{18,19}. Por otro lado, la aparición de nuevos episodios de FA se relacionaba a menudo con presentación de IAMCEST, parada cardíaca extrahospitalaria, deterioro hemodinámico que requiere asistencia mecánica o farmacológica, que resaltan cómo el impacto hemodinámico del SCA desencadena la FA²⁰. Se consideró que esas concomitancias son los factores que llevaban a la ausencia de significación de la FAnueva como predictor de la mortalidad hospitalaria en nuestra población. Sin embargo, independientemente de la ausencia de significación estadística, se mantiene la importancia clínica de los nuevos episodios de FA en el tipo de FA. De hecho, a pesar de la edad más joven y la menor carga de comorbilidades observadas en los pacientes con FAnueva, el

impacto hemodinámico del SCA anula su mejor situación general basal y causa un aumento de la morbimortalidad.

El análisis de tendencias insiste claramente en un declive progresivo de la mortalidad hospitalaria de los pacientes con FApre. Esto confirma una tendencia evidente en la literatura, con mortalidades hospitalaria y a 1 año que superaban el 20 y el 40% a mediados de la década de los noventa⁵, el 15 y el 30% a principios de los dos mil⁹ y el 10% en series más contemporáneas^{7,10}. Aunque esta tendencia es clara en los pacientes con FApre, la mortalidad de los pacientes con FAnueva se mantuvo estable y alta, lo que refuerza una vez más la importancia clínica de esta entidad.

Además, aunque a partir de nuestros datos no puede extraerse ninguna relación causal, entre el primer y el último año analizados (es decir, 2004 y 2014), la disminución de la mortalidad hospitalaria observada en los pacientes con FApre se reflejó en más remisiones a ICP. Esto constituye una interesante observación generadora de hipótesis, que puede estar relacionada con las recientes mejoras en las herramientas y las técnicas intervencionistas (como la adopción del acceso radial o los *stents* de tercera generación, que permiten acortar los tratamientos antiagregantes plaquetarios), que además podrían aumentar las ventajas de la revascularización percutánea incluso en los pacientes frágiles.

Además de las implicaciones pronósticas, los médicos tienen que afrontar decisiones terapéuticas difíciles cuando tratan la FA en la fase aguda de un evento isquémico coronario, y tienen que sopesar los riesgos embólico y hemorrágico; estas decisiones a menudo se basan en un consenso de expertos, debido a la falta de confirmaciones basadas en la evidencia^{1,21,22}.

Nuestros datos muestran claramente que se adoptan múltiples tratamientos, que pueden llevar a consecuencias engañosas sobre la morbilidad y la mortalidad. Tanto la infrautilización de tratamientos anticoagulantes/antiagregantes como las revascularizaciones en pacientes con FApre pueden explicar la mayor incidencia de reinfarto y eventos cerebrovasculares observada a 1 año. Además, en el contexto de la FAnueva, se observó una mayor incidencia de hemorragias y eventos cerebrovasculares hospitalarios, probablemente debido a una sobrestimación del riesgo embólico.

También debería fomentarse la adopción de medidas de eficacia probada para reducir las complicaciones hemorrágicas y la mortalidad, tales como el acceso radial²³.

Puntos fuertes y limitaciones

Se debe mencionar varios puntos fuertes y limitaciones del estudio.

Este análisis, que evalúa la relación entre la FA y el SCA y proviene de los datos del registro nacional suizo, proporciona una visión general occidental y actualizada que permite describir un escenario nacional real y proporcionar pistas para optimizar los tratamientos de referencia actuales. Sin embargo, como investigación observacional no aleatorizada, los datos están sujetos a algunas limitaciones, la falta de datos y la selección de los pacientes, u otros factores de confusión imprevistos. En primer lugar, el gran número de pacientes con FA tanto al ingreso como con episodios intercurrentes es una limitación a la validez externa de las observaciones. Si bien se disponía del estado vital al alta de todo el conjunto de los pacientes inscritos, en lo que al seguimiento se refiere solo se disponía de datos de una gran parte pero no de toda la población, lo que solo permitió publicar una estimación de la morbilidad/mortalidad posteriores al alta. Además, los avances en los tratamientos clínicos/intervencionistas se reflejan en las transformaciones del registro. E incluso en un periodo de observación relativamente corto como este, se han introducido algunas innovaciones importantes, como definiciones estandarizadas de las complicaciones hospitalarias o datos relativos a tratamientos disponibles solo de parte de los pacientes. Por último,

el diseño del registro no permitió clasificar a los pacientes según el tipo de FA (paroxística, persistente o crónica) o excluir la posibilidad de que cierto porcentaje de pacientes clasificados como con FAnueva hubieran sufrido el inicio de la arritmia poco antes del ingreso hospitalario, lo que podría estar relacionado con un SCA. De igual modo, no se proporcionaron datos sobre el resultado de alteración del ritmo en el seguimiento.

CONCLUSIONES

Los datos confirman que la FA en el contexto del SCA es un problema clínico importante. Tanto los pacientes con antecedentes de FA como aquellos con FA de nueva aparición mostraron complicaciones hospitalarias y un aumento significativo y comparable de las mortalidades hospitalaria y a 1 año. Aunque el antecedente de FA tiene asociación independiente con la mortalidad hospitalaria, los episodios de FA de nueva aparición pueden reflejar un peor impacto hemodinámico del SCA, lo que termina por influir en el pronóstico. A pesar de las diferencias en características clínicas, carga de comorbilidades y mecanismo fisiopatológico y la morbilidad hospitalaria, la FA preexistente y la de nueva aparición comparten una elevada y comparable mortalidad aguda y a largo plazo.

FINANCIACIÓN

El registro AMIS Plus se financia por subvenciones sin restricción procedentes de la *Swiss Heart Foundation* y Abbot AG, Amgen AG, AstraZeneca AG, Bayer (Schweiz) AG, Biotronik AG, Boston Scientific AG, B. Braun Medical AG, Daiichi-Sankyo /Lilly AG, GE Healthcare AG, Johnson & Johnson AG–Cordis Division, Medtronic AG, A. Menarini AG, Merck Sharp & Dohme AG, Mepha Pharma AG, Novartis Pharma Schweiz AG, Sanofi-Aventis (Schweiz) AG, Servier (Suisse) AG, St. Jude Medical (Schweiz) AG y Vascular Medical GmbH, todos en Suiza. Los patrocinadores no desempeñaron ningún papel en el diseño, la obtención de datos, el análisis o la interpretación del registro.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En el contexto del SCA, es sabido que los pacientes con FA tienen un peor pronóstico y menos acceso a los tratamientos invasivos. Sin embargo, sigue siendo tema de debate si la FA influye de manera adversa en el pronóstico del SCA *per se* o si es un marcador de comorbilidad. Además, se discute el impacto relativo de la FA preexistente frente a la de nueva aparición.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Pese a ser intrínsecamente distintas en su fisiopatología, tanto la FA preexistente como la de nueva aparición mostraron elevadas y comparables mortalidades hospitalaria y a 1 año. Aunque la FA preexistente es un predictor independiente de la mortalidad hospitalaria, la FA de nueva aparición, a menudo relacionada con IAMCEST, parada cardíaca extrahospitalaria y riesgo de deterioro hemodinámico, se interpretó como un marcador del peor impacto hemodinámico del SCA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lip GY, Windecker S, Huber K, 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;35:3155–3179.
2. Al Khdaif D, Alshengeiti L, Elbarouni B, et al. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2) and the Canadian Registry of Coronary Events (CANRACE) Investigators. Management and outcome of acute coronary syndrome patients in relation to prior history of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2012;28:443–449.
3. Chamberlain AM, Gersh BJ, Mills RM, et al. Antithrombotic strategies and outcomes in acute coronary syndrome with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;115:1042–1048.
4. Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, et al. OPTIMAAL investigators. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J*. 2005;26:350–356.
5. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000;101:969–974.
6. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30:1038–1045.
7. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart*. 2008;94:867–873.
8. Lau DH, Huynh LT, Chew DP, Astley CM, Soman A, Sanders P. Prognostic impact of types of atrial fibrillation in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009;104:1317–1323.
9. Podolecki T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, et al. Effect of type of atrial fibrillation on prognosis in acute myocardial infarction treated invasively. *Am J Cardiol*. 2012;109:1689–1693.
10. McManus DD, Huang W, Domakonda KV, et al. Trends in atrial fibrillation in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Am J Med*. 2012;125:1076–1084.
11. González-Pacheco H, Eid-Lidt G, Altamirano-Castillo A, et al. Prevalence and prognostic implications of different types of atrial fibrillation in patients admitted to a coronary care unit. *Int J Cardiol*. 2014;172:e379–e381.
12. Radovanovic D, Erne P, Urban P, et al. AMIS Plus Investigators. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus registry. *Heart*. 2007;93:1369–1375.
13. Pedrazzini GB, Radovanovic D, Vassalli G, et al. AMIS Plus Investigators. Primary percutaneous coronary intervention for unprotected left main disease in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction the AMIS (Acute Myocardial Infarction in Switzerland) plus registry experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:627–633.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–383.
15. Ouellette JR, Small DG, Termuhlen PM. Evaluation of Charlson-age comorbidity index as predictor of morbidity and mortality in patients with colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2004;8:1061–1067.
16. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:406–413.
17. Kinjo K, Sato H, Sato H, et al. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003;92:1150–1154.
18. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. GRACE investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727–2733.
19. De Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26:865–872.
20. Wang J, Yang YM, Zhu J. Mechanisms of new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome. *Herz*. 2015;40 Suppl 1:18–26.
21. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the setting of acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:113–124.
22. Ice DS, Shapiro TA, Gnall EM, Kowey PR. Unanswered questions in patients with concurrent atrial fibrillation and acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2014;113:888–896.
23. Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, et al. RIVAL Investigators. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2490–2499.