

Risk of Stroke in Chronic Heart Failure Patients Without Atrial Fibrillation

Analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials

Azmil H. Abdul-Rahim, MBChB, MRCP; Ana-Cristina Perez, MD; Rachael L. Fulton, PhD;
Pardeep S. Jhund, MBChB, PhD; Roberto Latini, MD; Gianni Tognoni, MD;
John Wikstrand, MD, PhD; John Kjekshus, MD, PhD; Gregory Y.H. Lip, MD;
Aldo P. Maggioni, MD; Luigi Tavazzi, MD, PhD; Kennedy R. Lees, MD;

John J.V. McMurray, MD; on behalf of the Investigators of the Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA) and GISSI-Heart Failure (GISSI-HF) Committees and Investigators*

Circulation. 2015;131:1486-1494.

Ayuso Sebastián

Residencia de Cardiología

Hospital Argerich

INTRODUCCIÓN

- La insuficiencia cardíaca (IC) es la principal causa de ACV cardioembólico. Un meta-análisis de ensayos en IC (a partir de la década de 1980 a finales de 1990) encontraron que el número de ACV fue de entre 1,3⁰% y 2,4⁰%/año.
- Sin embargo, si la IC per se, en lugar de la fibrilación auricular (FA) asociado con IC, da cuenta de éste alto riesgo es incierto debido a que la mayoría de los análisis de ACV en la IC no diferencian los pacientes con y sin FA. Como consecuencia, el riesgo de ACV en pacientes con IC pero sin FA se encuentra mal definida.
- La IC con fracción de eyección reducida sin FA puede predisponer al ACV. En primer lugar, los pacientes con IC pueden tener estasis del flujo sanguíneo relacionada con disfunción sistólica ventricular izquierda.
- En segundo lugar, los pacientes con IC tienen disfunción endocárdica y endotelial. Ambos problemas pueden conducir a la hipoperfusión y desregulación del flujo sanguíneo cerebral, lo que aumenta aún más el riesgo de ACV.

INTRODUCCIÓN

- Por lo tanto, se combinaron y analizaron los datos de 2 grandes ensayos, CORONA (rosuvastatina en IC) y GISSI-HF, para proporcionar una descripción completa de la incidencia actual y de los factores de riesgo de ACV en pacientes con IC.
- Comparamos la tasa de ACV en pacientes sin FA, según diversas categorías de riesgo, con la tasa ACV en los pacientes con FA.

MÉTODOS

- Para tener un número suficientemente grande de pacientes con IC y sin FA, se agruparon GISSI-HF y CORONA porque ambos se llevaron a cabo recientemente y no mostraron un efecto del fármaco del estudio sobre el riesgo del resultado primario ó ACV. Cada uno era un estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, multicéntrico que incluyó a 4.574 pacientes y 5.011, respectivamente, con IC.
- CORONA incluyó pacientes de ≥ 60 años con clase funcional II a IV e IC con FEY reducida de etiología isquémica. Pacientes con la clase funcional III a IV eran incluidos si su (FEVI) era $\leq 40\%$ (y clase II los pacientes si su FEVI era $\leq 35\%$). El resultado primario fue la combinación de muerte cardiovascular, IAM ó ACV.
- Los pacientes fueron asignados al azar a 10 mg de rosuvastatina ó placebo, una vez al día. La mediana de seguimiento fue de 2,7 años.

MÉTODOS

- GISSI-HF incluyó pacientes con IC crónica estable (NYHA II-IV), independientemente de la edad, la etiología y la FEVI, es decir, tanto a los pacientes con IC-REF e IC con fracción de eyección conservada (IC-PEF) fueron incluidos. Los pacientes con IC-FEP (FEVI > 40%) tenían que haber experimentado una hospitalización por IC en el año antes de la inscripción.
- Los resultados coprimarios fueron muerte por cualquier causa y la combinación de muerte por cualquier causa u hospitalización cardiovascular. Los pacientes fueron asignados al azar a placebo ó n-3 ácidos grasos poliinsaturados; 4574 también fueron asignados al azar a placebo ó rosuvastatina 10 mg al día en un diseño factorial. La mediana de seguimiento en GISSI-HF fue 3.9 años.
- En GISSI-HF, n-3 los ácidos grasos poliinsaturados de tratamiento dio lugar a una pequeña pero estadísticamente reducción significativa en los dos puntos finales coprimarios, pero no tuvo efecto sobre el riesgo de accidente cerebrovascular. La rosuvastatina no redujo el resultado primario (ó el riesgo de ACV) en ninguno de los ensayos. El número de muertes por cualquier causa en GISSI-HF y CORONA era 1301 y 1487, respectivamente.

MÉTODOS

- La FA se recogió prospectivamente en GISSI-HF. La ocurrencia de FA durante el ensayo se define como: la presencia de FA en cualquiera de los ECG realizados en cada visita de seguimiento, FA como causa de empeoramiento de la IC y la FA como un acontecimiento ocurrido durante un ingreso hospitalario. La aparición de la FA no se registró prospectivamente en el estudio CORONA. Sin embargo, se analizaron retrospectivamente los informes de eventos adversos para la aparición de la FA.
- En ambos estudios, se midió N-terminal pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) en un subconjunto de pacientes en un laboratorio central.

	All patients (N= 9585)	Without AF (n= 6054)	AF (n= 3531)
Demographics, n (%)			
Age (year)	70 ± 9	69 ± 10	73 ± 8
<60	946 (10)	777 (13)	169 (5)
60 - <65	1316 (14)	906 (15)	410 (12)
65 - <75	3936 (41)	2539 (42)	1397 (40)
≥75	3387 (35)	1832 (30)	1555 (44)
Female sex	2212 (23)	1431 (24)	781 (22)
NYHA class			
II	4717 (49)	3236 (53)	1481 (42)
III	4680 (49)	2724 (45)	1956 (55)
IV	188 (2)	94 (2)	94 (3)
Duration of heart failure, n (%)			
< 2 year	4122 (43)	2697 (45)	1425 (40)
2-5 year	3218 (34)	2058 (34)	1160 (33)
> 5 year	2241 (23)	1295 (24)	946 (27)
LVEJ Ejection Fraction, n (%)			
>40%	401 (5)	216 (4)	245 (7)
≤40%	4936 (52)	3138 (52)	1798 (51)
≤30%	4188 (44)	2700 (45)	1488 (42)
Baseline vital signs			
BMI, kg/m ²	27 ± 5	27 ± 4	27 ± 5
BP, mmHg			
Systolic	128 ± 17	128 ± 17	128 ± 17
Diastolic	77 ± 9	77 ± 9	77 ± 9
Pulse pressure	51 ± 13	52 ± 13	51 ± 13
Heart rate, beats/min	72 ± 12	71 ± 12	75 ± 14
Laboratory measurements			
Total cholesterol, mmol/L	5.2 ± 1.1	5.3 ± 1.1	5.0 ± 1.1
Serum creatinine, μmol/L	109 ± 30	107 ± 30	113 ± 30
eGFR, ml/min/1.73m ²	63 ± 19	65 ± 20	60 ± 18
eGFR <60, n(%)	4451 (46)	2581 (43)	1870 (53)
NT-proBNP, pmol/L [median (IQR)]	158 (21-295)	121 (9-233)	226 (63-289)
Medical history, n (%)			
Myocardial infarction	4505 (47)	3003 (50)	1502 (43)
Angina pectoris	4177 (44)	2521 (42)	1656 (47)
CABG or PCI	2191 (23)	1472 (24)	719 (20)
Hypertension	5659 (59)	3450 (57)	2209 (63)

	All patients (N= 9585)	Without AF (n= 6054)	AF (n= 3531)
Medication, n (%)			
Diabetes mellitus	2673 (28)	1714 (28)	959 (27)
Stroke	832 (9)	424 (7)	408 (12)
Pacemaker	1124 (12)	595 (10)	529 (15)
ICD or CRT	437 (5)	297 (5)	140 (4)
Peripheral artery disease	981 (10)	578 (10)	403 (11)
Current smoker	1172 (12)	864 (14)	308 (9)
Diuretic (not aldosterone antagonist)	8534 (89)	5242 (87)	3292 (93)
ACE inhibitor or ARB	8875 (93)	5646 (93)	3229 (92)
Aldosterone antagonist	3800 (40)	2245 (37)	1555 (44)
Beta-blocker	6619 (69)	4285 (71)	2334 (66)
Digitalis glycoside	3478 (36)	1595 (26)	1883 (53)
Long-acting nitrate	3128 (33)	2058 (34)	1070 (30)
Anti-arrhythmic drug	1537 (16)	736 (12)	801 (23)
Antiplatelet therapy	5352 (56)	4094 (68)	1258 (36)
Anticoagulant therapy	3146 (33)	963 (16)	2183 (62)
Antiplatelet or anti-coagulant therapy	8230 (86)	4953 (82)	3277 (93)
Antidiabetic drugs			
insulin	688 (7)	467 (8)	221 (6)
oral hypoglycaemic	1553 (16)	997 (17)	556 (16)

Table 1. Baseline Characteristics of Patients Without AF According to Stroke Outcome

	Patients Without AF (N=6054)	Nonstroke (n=5848)	Stroke (n=206)
Demographics, n (%)			
Age, y	69±10	69±10	72±9
<60	777 (13)	760 (13)	17 (8)
60–<65	906 (15)	880 (15)	26 (13)
65–<75	2539 (42)	2466 (42)	73 (35)
≥75	1832 (30)	1742 (30)	90 (44)
Female sex	1431 (24)	1388 (24)	43 (21)
NYHA class			
II	3236 (53)	3148 (54)	88 (43)
III	2724 (45)	2612 (45)	112 (54)
IV	94 (2)	88 (2)	6 (3)
Duration of heart failure, y			
<2	2697 (45)	2611 (45)	86 (42)
2–5	2058 (34)	1987 (34)	71 (34)
>5	1295 (21)	1246 (21)	49 (24)
LV ejection fraction, n %			
>40%	32±7	32±7	31±8
≤40 and >30%	216 (4)	207 (4)	9 (5)
≤30%	3138 (52)	3040 (52)	98 (48)
Baseline vital signs			
BMI, kg/m ²	27±4	27±4	26±4
BP, mm Hg			
Systolic	128±17	128±17	129±17
Diastolic	77±9	77±10	77±9
Pulse pressure	52±13	52±13	51±14
Heart rate, beats/min	71±12	71±12	72±11
Laboratory measurements			
Total cholesterol, mmol/L	5.3±1.1	5.3±1.1	5.2±1.0
Serum creatinine, μmol/L	107±30	107±30	111±30
eGFR, mL/min per 1.73 m ²	65±20	65±20	62±19
eGFR <60, n (%)	2581 (43)	2476 (42)	105 (51)
NT-proBNP, pmol/L, median (IQR)	121 (9–233)	119 (8–230)	169 (42–297)

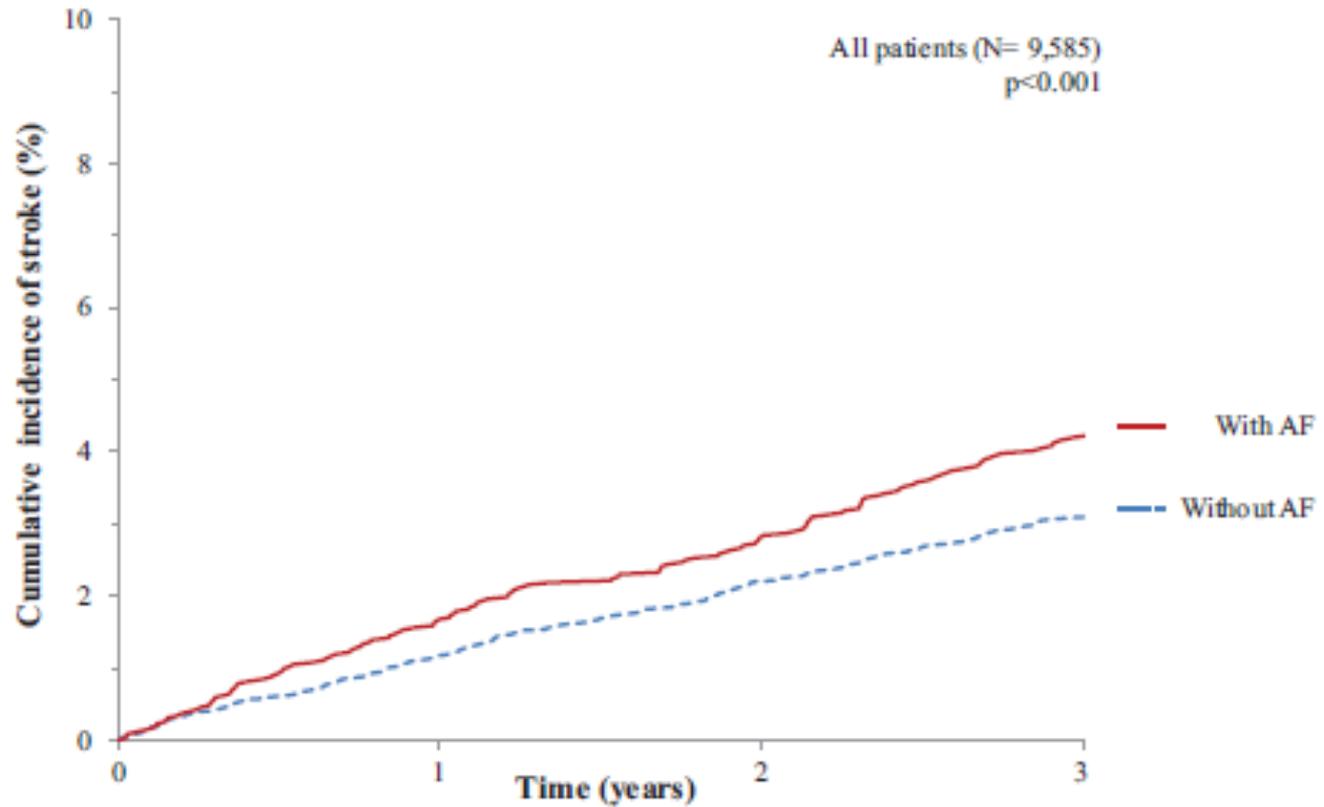
Table 1. Baseline Characteristics of Patients Without AF According to Stroke Outcome

	Patients Without AF (N=6054)	Nonstroke (n=5848)	Stroke (n=206)
Medical history, n (%)			
Myocardial infarction	3003 (50)	2892 (50)	111 (54)
Angina pectoris	2521 (42)	2421 (41)	100 (49)
CABG or PCI	1472 (24)	1427 (24)	45 (22)
Hypertension	3450 (57)	3326 (57)	124 (60)
Diabetes mellitus	1714 (28)	1648 (28)	66 (32)
Stroke	424 (7)	398 (7)	26 (13)
Pacemaker	595 (10)	573 (10)	22 (11)
ICD or CRT	297 (5)	289 (5)	8 (4)
Peripheral artery disease	578 (10)	550 (9)	28 (14)
Current smoker	864 (14)	833 (14)	31 (15)
Medication, n (%)			
Diuretic (not aldosterone antagonist)	5242 (87)	5061 (87)	181 (88)
ACE inhibitor or ARB	5646 (93)	5458 (93)	188 (91)
Aldosterone antagonist	2245 (37)	2165 (27)	80 (39)
β-Blocker	4285 (71)	4142 (71)	143 (69)
Digitalis glycoside	1595 (26)	1536 (26)	59 (28)
Long-acting nitrate	2058 (34)	1971 (34)	87 (42)
Antiarrhythmic drug	736 (12)	720 (12)	16 (8)
Antiplatelet therapy	4094 (68)	3947 (67)	147 (71)
Anticoagulant therapy	963 (16)	930 (16)	33 (16)
Antiplatelet or anticoagulant therapy	4953 (82)	4776 (82)	177 (86)
Antidiabetic drugs			
Insulin	467 (8)	443 (8)	24 (12)
Oral hypoglycemic	997 (16)	970 (17)	27 (13)

RESULTADOS

- La mediana del tiempo de seguimiento en pacientes con FA fue de **2.97** (IQR, 2,22-3,49) años y 165 de estos 3.531 pacientes experimentaron un ACV (**16,8 / 1.000 pacientes-año**). La incidencia acumulada de ACV a 3 años fue 1,7% (95% IC, 1.3 a 2.1), 2,8% (IC 95%, 2.3 a 3.4), y 4,2% (IC 95%, 3.6 a 4.9).
- **La tasa de ACV en pacientes tratados con un anticoagulante fue 14,0 por 1.000 pacientes-año, y en los no tratados, fue 21,7 por 1000 pacientes-año.**
- La mediana del tiempo de seguimiento de los 1.749 pacientes con FA y una medición de NT-proBNP al inicio del estudio fue 2,61 (IQR, 02.17 a 03.04) años; 86 de estos pacientes experimentaron un ACV (**20,3 / 1.000 pacientes-año**).
- La mediana del tiempo de seguimiento en pacientes sin FA fue **3,18** (IQR, 2,45-3,98) años, y 206 de estos 6.054 pacientes experimentaron un ACV (**11,1 / 1.000 pacientes-año**). El 1-, 2-, y Tasas CIF de 3 años de ACV fueron de 1,2% (IC 95%, 0,9-1,5), 2,2% (IC del 95%, 01/09 a 02/06), y el 3,1% (IC 95%, 2.7 a 3.6), respectivamente.
- La mediana del tiempo de seguimiento de los 2.632 pacientes sin AF pero con una medición de NT-proBNP en el momento basal fue 2,78 (IQR, 2.30 a 3.12) años; 94 de estos pacientes experimentaron un ACV (**tasa de 13,5 / 1.000 pacientes-año**).

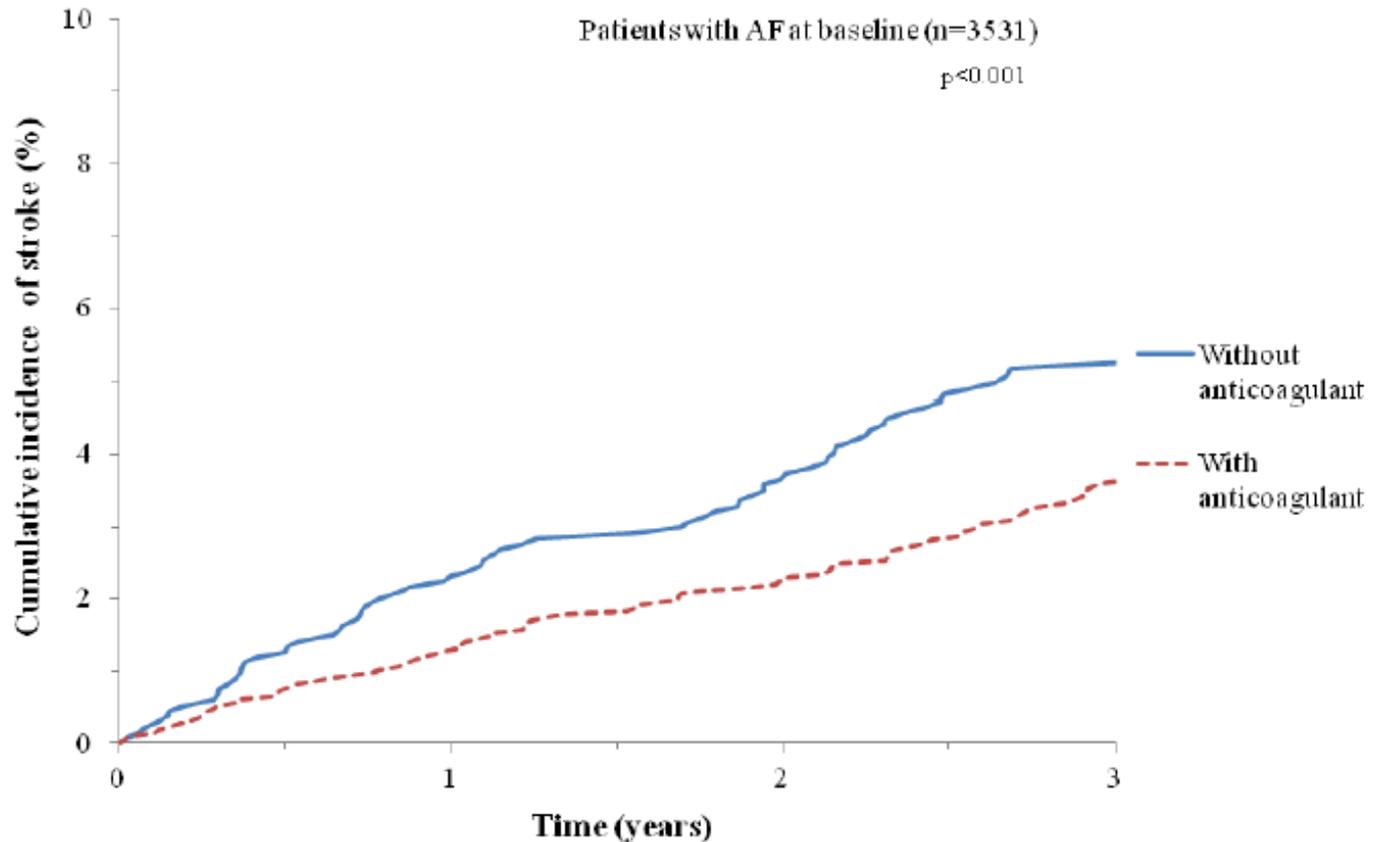
RESULTADOS



Number at risk of stroke

Without AF	6054	5983	5921	5872
With AF	3531	3472	3432	3388

RESULTADOS



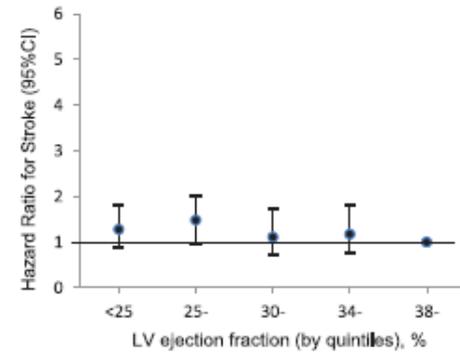
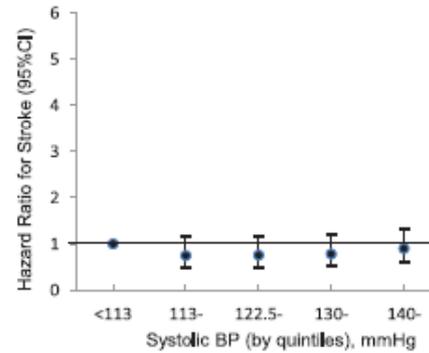
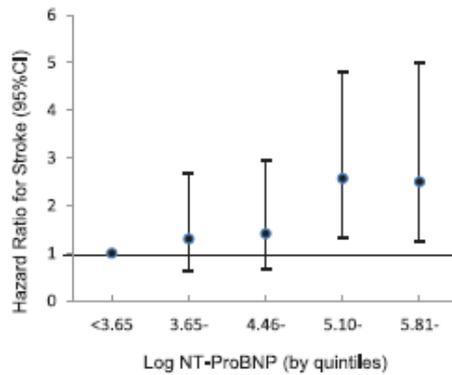
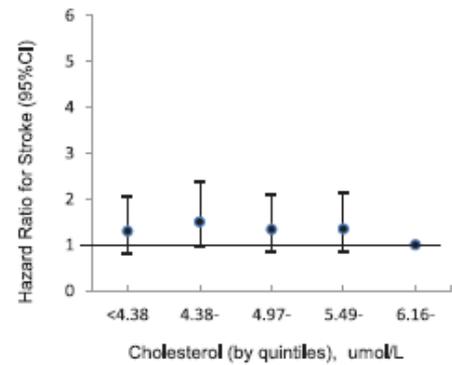
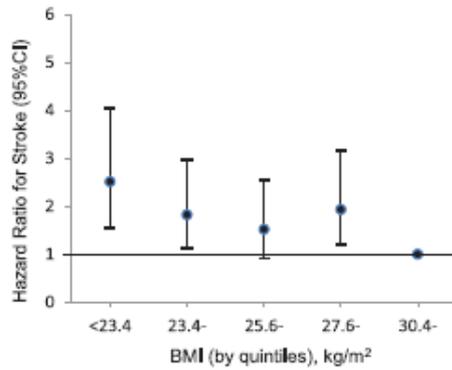
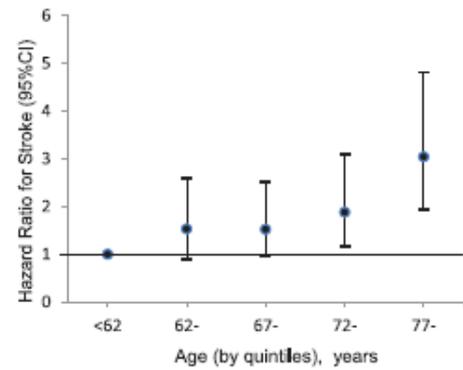
Number at risk of stroke

Without anticoagulant	1348	1317	1299	1280
With anticoagulant	2183	2155	2133	2018

RESULTADOS (FA Y RIESGO DE ACV)

- En el estudio **GISSI-HF**, **3.138** **pacientes no tenían FA al inicio del estudio.** De ellos, 85 pacientes (2,7%) experimentaron un ACV. De estos 85 pacientes, 13 (**15,3%**) **desarrollaron nuevo FA antes de la aparición de su ACV;** el número de pacientes con ACV sin FA precedente fue de 72 (84,7%). Diecinueve pacientes (22,4%) con ACV habían presentado FA antes ó después de su ACV.
- En el estudio **CORONA**, 2.916 pacientes no tenían FA al inicio del estudio. De estos, 121 pacientes (**4,1%**) **experimentaron un ACV.** De estos 121 pacientes, 9 (**7,4%**) **desarrollaron nuevo FA antes de la aparición de su ACV; el número de pacientes con un ACV sin FA precedente fue de 112 (92,6%).** Catorce pacientes (11,6%) con un ACV habían nuevo informado FA antes o después de su ACV.

Predictores de ACV en pacientes sin FA



Predictores de ACV en pacientes sin FA

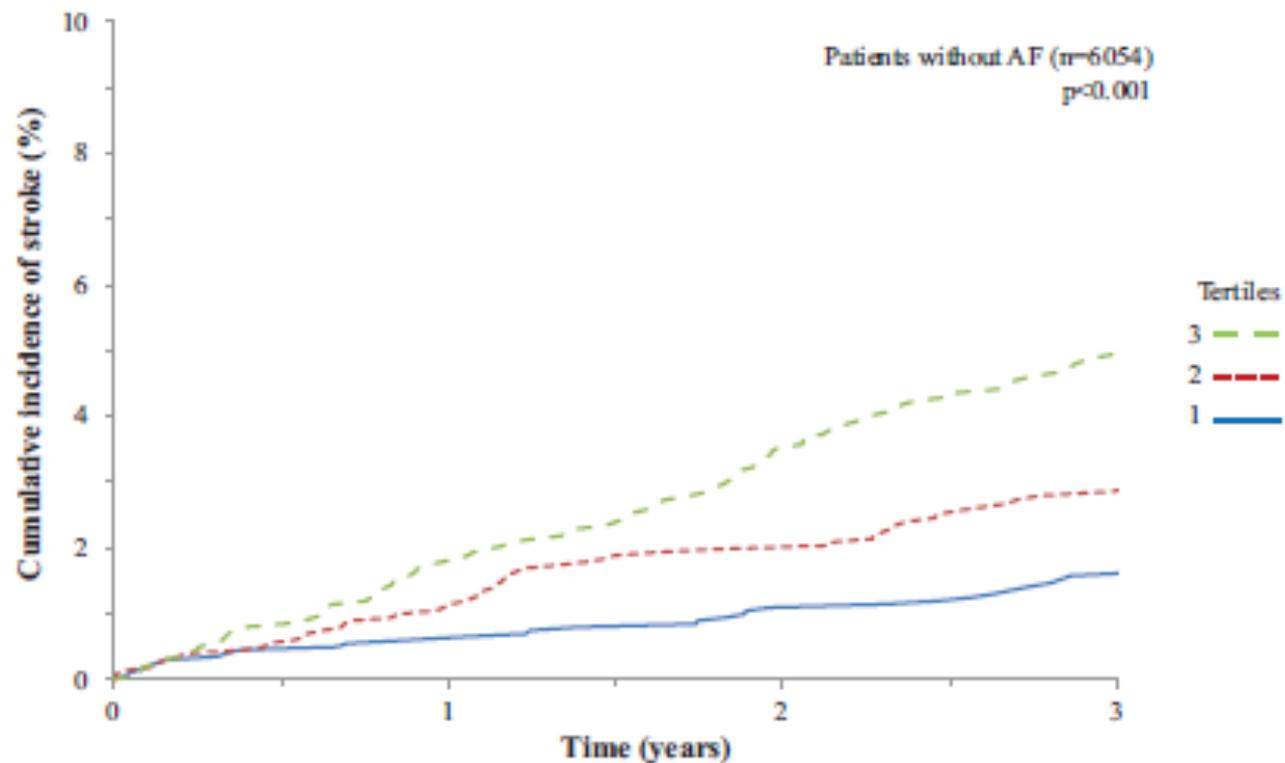
Variables	HR (95% CI)	p-value
Age (per 10 year increase)	1.48 (1.34-1.79)	<0.001
Female sex	0.84 (0.60-1.18)	0.313
Heart rate (per 1bpm up to 70)*	1.03 (0.99-1.05)	0.056
Systolic blood pressure (per 1mmHg increase)	1.00 (0.99-1.01)	0.962
LVEF (per 5% increase up to 40%) [†]	0.87 (0.71-1.06)	0.172
Creatinine (per 1 umol/L increase up to 350) [†]	1.01 (1.00-1.01)	0.001
BMI (per 5kg/m ² increase up to 30) [†]	0.73 (0.59-0.90)	0.003
NYHA class (III & IV vs. I & II)	1.83 (1.39-2.41)	<0.001
HF duration (> 5 years vs. ≤ 5 years)	1.22 (0.88-1.68)	0.228
Current smoker	1.04 (0.71-1.53)	0.828
Coronary heart disease (angina, MI, revascularisation, CABG, IHD)	1.65 (1.21-2.24)	0.001
Peripheral artery disease	1.73 (1.16-2.59)	0.007
Previous Stroke	2.19 (1.45-3.30)	<0.001
Hypertension	1.16 (0.88-1.54)	0.287
Insulin treated diabetes	1.74 (1.14-2.66)	0.011
Cholesterol	0.90 (0.79-1.02)	0.107
NT-proBNP (log) [‡]	1.29 (1.13-1.46)	<0.001

Predictores de ACV en pacientes sin FA

Table 2. Best Clinical Model for Stroke Based on Forward Stepwise Cox Proportional Hazard Regression

Variables	Hazard Ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI	χ^2 Value	Coefficients	Standard Error	P Value
Age (per 10 y increase)	1.34	1.18	1.63	16.2	0.331	0.082	<0.001
NYHA class (NYHA III and IV)	1.60	1.21	2.12	10.8	0.472	0.143	0.001
Diabetes mellitus treated with insulin	1.87	1.22	2.88	8.1	0.626	0.220	0.004
BMI (per 5 kg/m ² increase up to 30)	0.74	0.60	0.91	7.9	-0.301	0.107	0.005
Previous stroke	1.81	1.19	2.74	7.8	0.591	0.212	0.005

RESULTADOS (incidencia de ACV según score)

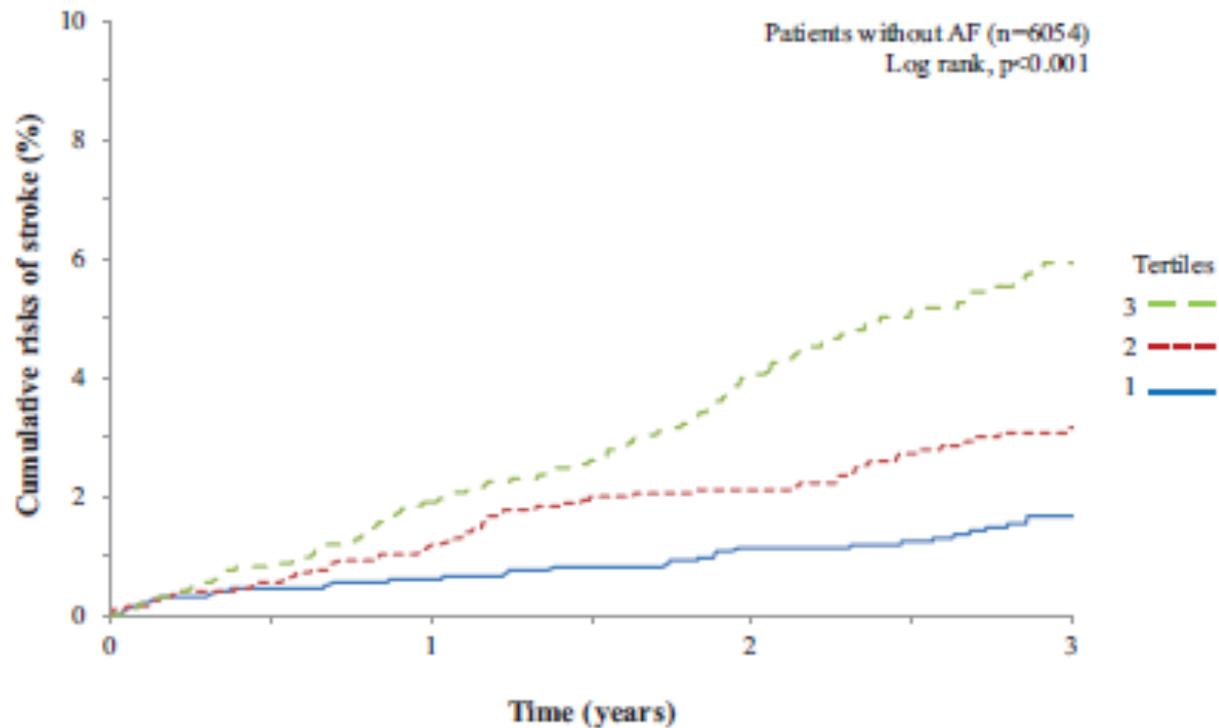


Number at risk of stroke

Tertile	1	2018	2006	1996	1987
2	2017	1994	1977	1961	
3	2019	1983	1948	1924	

Nº de ACV fue
33 / 66 / 104
según terciles
respectivamen
te.

RESULTADOS (riesgo de ACV según score)



Number at risk of stroke

Tertile	1	2018	2006	1996	1987
2	2017	1994	1977	1961	
3	2019	1983	1948	1924	

Los pacientes del tercil 3 tenían una frecuencia de ACV de 19,8 por 1.000 pacientes-año.

Probabilidad de ACV tres años según tercillos

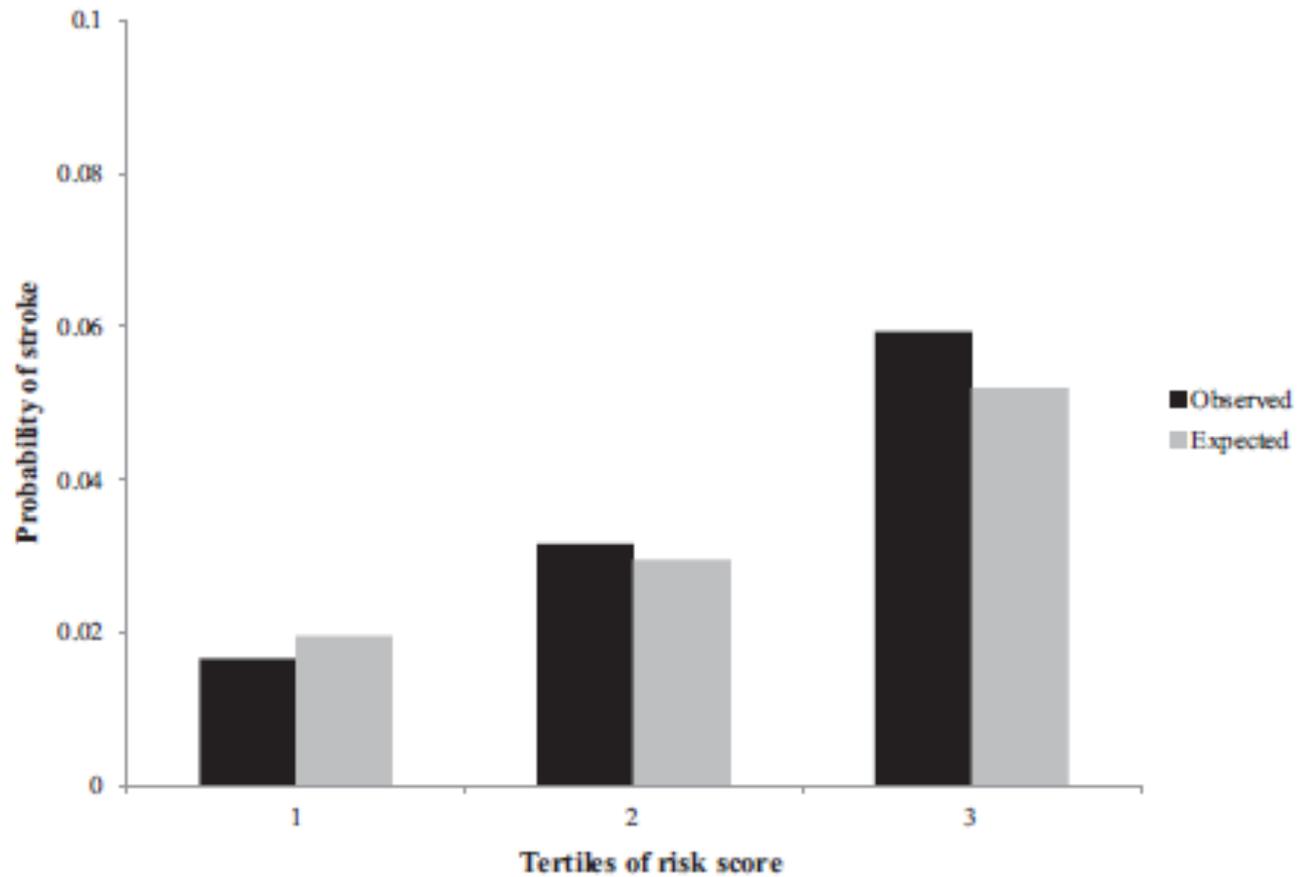
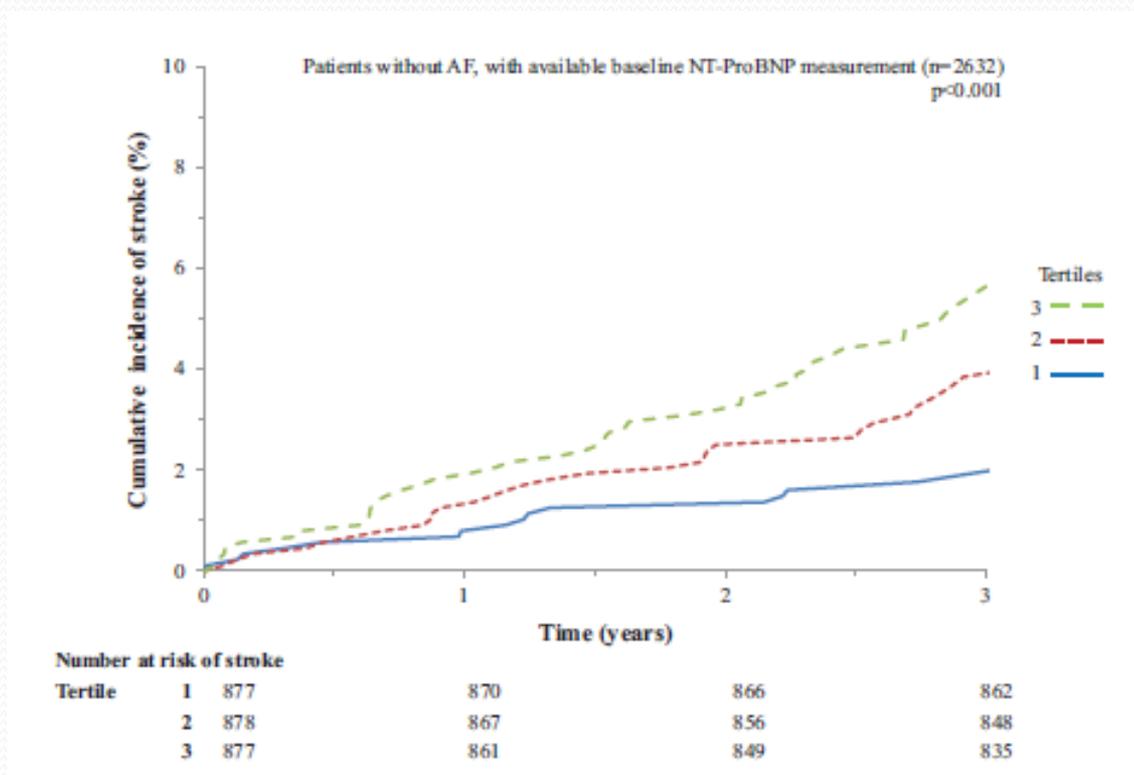


Table 3. Final Model for Stroke Based on Forward Stepwise Cox Proportional Hazard Regression, Adding NT-proBNP to Independent Predictors Identified in Table 2 (n=2632)

Variables	Hazard Ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI	χ^2 Value	Coefficients	Standard Error	P Value
Log NT-ProBNP	1.32	1.11	1.57	10.4	0.280	0.087	0.001
Diabetes mellitus treated with insulin	2.09	1.19	3.70	6.5	0.739	0.290	0.011
Previous stroke	1.92	1.10	3.35	5.3	0.653	0.283	0.021



DISCUSIÓN

- Se confirmó que los pacientes con IC con FA tienen un alto riesgo de ACV, con una incidencia promedio de 1,6% por año, a pesar de tratamiento anticoagulante en 62%.
- Los pacientes sin FA, tuvieron un menor, pero importante, riesgo de 1.2% por año. Sin embargo, determinadas variables identificaron un subconjunto de estos pacientes que presentaban mayor riesgo.
- Los pacientes del tercil superior de la puntuación de riesgo tuvo una tasa de ACV que se aproximaba el riesgo de los pacientes con FA y no tratada con un anticoagulante en los 2 ensayos analizados (2,0% anual frente al 2,2% año, respectivamente).

DISCUSIÓN

- El riesgo de ACV en los pacientes sin FA fue similar a los pacientes del WARCEF tratados con aspirina, ($\approx 1.4\%$ por año), especialmente teniendo en cuenta la hecho de que el 16% de nuestros pacientes fueron tratados con un anticoagulante oral (y 82% fueron tratados con un anticoagulante ó antiagregante plaquetario) al inicio del estudio.
- Una tasa inferior de tromboembolismo, 1,0% por año, fue informado por los investigadores SCD-HeFT en pacientes con IC sistólica sin FA (56 de los 71 eventos fueron ACV). Esta menor tasa de eventos en SCD-HeFT podría explicarse por el mayor uso de la terapia antitrombótica al inicio del estudio (warfarina en 28% y AAS 59%).
- En nuestros pacientes con FA, el riesgo de ACV ó embolia sistémica fue menor que en los pacientes con FA con IC tratados con warfarina en CONFIAR-AF (1,9% anual) y ROCKET-AF(2,1%), y los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda en ARISTOTLE(1,8%), también.

DISCUSIÓN

- La FEVI no fue predictiva de ACV en nuestro estudio, a pesar de que algunos, pero no todos, los estudios anteriores lo sugieren. Estos estudios, sin embargo, no diferenciaron entre pacientes con y sin FA.
- En nuestro estudio, ni la presión arterial sistólica ni la historia de la hipertensión fueron predictivos de ACV. Aunque esto está en desacuerdo con estudios en otras poblaciones de pacientes.
- Se observó una relación epidemiológica inversa similar entre índice masa corporal y el colesterol LDL y el ACV.
- NT-proBNP se midió en aproximadamente la mitad de los pacientes. Fue un predictor independiente de ACV. Aunque el valor de NT-proBNP es un predictor de resultados adversos en la IC, a nuestro entender, esta es la primera demostración de que el NT-proBNP es un predictor de ACV en pacientes sin FA.

DISCUSIÓN

- Este hallazgo se suma a las observaciones recientes que NT-proBNP es un predictor independiente de riesgo de ACV en pacientes con FA.
- Un punto fuerte de este estudio es la validación de nuestro modelo predictivo. En consecuencia, nuestros resultados tienen implicaciones clínicas claras. Con un pequeño número de variables clínicas recogidas de manera rutinaria, es posible identificar a los pacientes con IC, pero sin FA que están en suficientemente alto riesgo de ACV y potencialmente justificar la anticoagulación.
- Incluso puede ser que la medición de la concentración plasmática de NT-proBNP por sí solo puede ser suficiente para estratificar los pacientes de riesgo con respecto al ACV, y esta posibilidad debe investigarse más a fondo.

LIMITACIONES

- El número de ACV en general fue modesta, pero mayor que en cualquier estudio anterior. Cada uno de los 2 ensayos incluidos tenían criterios de selección específicos y, por lo tanto, nuestros resultados pueden no ser generalizables a todos los pacientes con IC, en particular los pacientes con IC-FEP que fueron excluidos en gran parte de este análisis.
- Aunque nuestros datos sugieren que sólo una minoría de los ACV están relacionados con la FA, la detección de FA de nuevo inicio fue subóptima. La FA de nuevo inicio se recogió sistemáticamente en GISSI-HF pero no en el estudio CORONA.
- Sin embargo, incluso en GISSI-HF, paroxismos de FA no se han detectado ya que la monitorización ambulatoria no se realizó. Es bien sabido que la FA subclínica es común en IC y es posible que muchos más ACV podrían estar relacionados con episodios de FA no detectada.

LIMITACIONES

- Un enfoque alternativo podría ser detectar la FA subclínica, pero la mejor manera de hacer esto es incierto. ¿Se puede hacer con monitorización ambulatoria ó un dispositivo implantado? En el primer caso, ¿con qué frecuencia sería este examen tiene que repetirse? ¿Cuánto costaría ?.
- Por otra parte, como se describió anteriormente, hay otras razones por las que los pacientes con IC están en riesgo de tromboembolia. Creemos que nuestros datos apoyan la posibilidad de una función preventiva más amplia para el tratamiento anticoagulante en pacientes con IC en ritmo sinusal, especialmente como nuevos agentes con un menor riesgo de sangrado están disponibles.
- Por supuesto, esta hipótesis tiene que ser probado prospectivamente en un ensayo aleatorio. NT-proBNP sólo estaba disponible en cerca de la mitad de los pacientes y no estaba disponible en nuestra cohorte de validación.

CONCLUSIÓN

- Hemos encontrado que un subgrupo de alto riesgo de un tercio de los pacientes con IC sin FA tienen un riesgo de ACV que es al menos tan grande como en los pacientes con IC con FA.
- Este subconjunto de alto riesgo se puede identificar mediante el uso de variables clínicas simples. Este riesgo de ACV en estos pacientes podría reducirse mediante el tratamiento con un anticoagulante oral. Esta hipótesis tiene que ser probado en un ensayo clínico