UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

Fibrilación auricular en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa: evolución y validación de escalas de riesgo de ictus y de sangrado

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jorge del Toro Cervera

Director

Luis Álvarez Sala Walther
Manuel Monreal Bosch

Madrid, 2017

© Jorge del Toro Cervera, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA: EVOLUCIÓN Y VALIDACION DE ESCALAS DE RIESGO DE ICTUS Y DE SANGRADO

TESIS DOCTORAL

AUTOR:

Jorge del Toro Cervera

MADRID 2015
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

	Página
I. Agradecimientos	3
Índice de abreviaturas	5
II. Resumen	7
III. Summary	14
IV. Introducción	21
A. Fibrilación auricular	22
B. Enfermedad tromboembólica venosa	29
C. Trombo arterial y trombo venoso	40
D. Relación de la FA y la enfermedad tromboembólica venosa (ETV)	44
E. Registros de FA y ETV	50
F. Tratamiento anticoagulante en FA y ETV: historia de las escalas	52
G. Justificación	61
V Hipótesis y objetivos	64
VI. Pacientes y métodos	67
A. Criterios de inclusión	68
B. Diseño del estudio	69
C. Variables basales y Escalas pronósticas	70
D. Análisis estadístico	71
VII. Resultados	72
A. Características generales de los pacientes con ETV, en FA y ritmo sinusal	73
B. Puntuación en las escalas CHADS2 y HAS-BLED de los pacientes con ETV y FA	76
C. Tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV y FA o ritmo sinusal	77
D. Evolución con tratamiento anticoagulante	77
E. Prevención de ictus durante el tratamiento a largo plazo con HBPM en pacientes con ETV y FA	81
F. Validación de las escalas $CHADS_2$ y HAS-BLED	82
VIII. Discusión	86
IX. Conclusiones	98
X. Bibliografía	100

I. AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos:

Al Dr Avarez Sala Walther, director de esta tesis, por su estímulo , ayuda y amistad.

Al Dr Monreal Bosch, ejemplo de liderazgo y cooperación en la investigación clínica . Por su gran aportación al conocimiento de la enfermedad tromboembólica venosa y al aumento del interés en su estudio en nuestro país. Y por su generosidad y amistad.

Al Dr. Perez de Oteyza, Jefe de Servicio de Medicina Interna del hospital Gregorio Marañón, por su estimulo continuo para la realización de esta tesis, y por su inestimable ayuda.

Dedicatoria

A mi familia

ABREVIATURAS

FA	Fibrilación auricular
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa
AVK	Fármacos antivitamina K
ACOD	Anticoagulantes orales de acción directa
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
RIETE	Registro informatizado de enfermedad tromboembólica
TVP	Trombosis venosa profunda
EP	Embolia de pulmón
RR	Riesgo relativo Razon de incidencia (Rate Ratio)
ROC	Característica operativa del receptor
HR	Razón de riesgo (Hazard Ratio)
OR	Razón de probabilidad (Odds Ratio)
HTA	Hipertensión arterial
IC	Insuficiencia cardiaca
NYHA	New York Heart Association
EPOC	Enfermedad pulmonar obsrtructiva crónica
FANV	Fibrilación auricular no valvular
IECA	Inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina
ARA2	Bloqueador del receptor de la angiotensina 2
IAM	Infarto agudo de miocardio
AT	Antitrombina

DD	Dímero D
AAS	Ácido acetil salicílico
TC	Tomografía computarizada
SPT	Síndrome postrombótico
HTPTEC	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
ACCP	American College of Chest Physicians
TTR	Tiempo en rango terapeútico
AIT	Accidente isquémico transitorio
VI	Ventrículo izquierdo
VD	Ventrículo derecho
RVP	Resistencia vascular pulmonar
PSAP	Presión sistólica de arteria pulmonar
MPS	Movimiento paradójico del septo
PESI (s)	Índice de severidad de embolismo pulmonar (simplificado)
BNP	Péptido natriurético cerebral
DM	Diabetes Mellitus
AINE	Antinflamatorio no esteroideo
IMC	Índice de masa corporal
INR	Cociente internacional normalizado

II. RESUMEN

Resumen

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la población, con una incidencia en aumento y la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es la tercera causa de mortalidad cardiovascular. En ambas situaciones la anticoagulación farmacológica es la piedra angular del tratamiento por el protagonismo en las manifestaciones clínicas del trombo venoso y del generado en las aurículas, de características similares al venoso. El tratamiento anticoagulante es eficaz en la FA en la profilaxis del ictus, y en la ETV en la progresión de la trombosis, prevención de complicaciones y de recurrencia , pero tiene en el sangrado mayor su principal efecto secundario, que limita y condiciona su uso.

La FA y la ETV parecen asociarse con frecuencia, con posible relación causal entre ellas en algunos casos, y los pacientes con ETV y FA pueden constituir una subpoblación con características clínicas y evolutivas diferentes a las de los pacientes que solo presentan ETV. La FA puede condicionar un peor pronóstico considerado como mortalidad a 3-12 meses y como riesgo de recurrencia de ETV, de ictus y de hemorragia debido a factores de riesgo vascular y comorbilidad mas frecuentes y por ser un posible marcador de severidad de la ETV.

El tipo de tratamiento antitrombótico que se utiliza en la FA y en la ETV es el mismo, ya que se trata en ambos casos de trombos con características de trombo venoso, para los que son de elección los fármacos anticoagulantes, bien sean anticoagulantes orales AVK o los nuevos ACODs, con escaso o ausente papel para los fármacos antiplaquetarios. Las heparinas , fundamentalmente las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son de eficacia indiscutible al inicio de la anticoagulación y parecen útiles en el tratamiento a largo plazo en los casos de ETV en los que se indican por diversos motivos, principalmente por la presencia de cáncer activo, donde la mayoría de las guías recomiendan HBPM. En los casos donde además de ETV existe FA se considera habitualmente que la HBPM protege del ictus al paciente pero no hay constancia de su eficacia, ya que no ha sido evaluada.

Los criterios utilizados para la prolongación del tratamiento anticoagulante tras un periodo determinado de tiempo en la ETV son diferentes a los que se utilizan para la indicación de anticoagulación en la FA. En la ETV se recomienda 3 meses de tratamiento anticoagulante en los pacientes con eventos tromboembólicos venosos secundarios a factores de riesgo transitorio, y mantenerlo a largo plazo o por tiempo indefinido en los ocurridos de forma no provocada o idiopáticos y en los que presentan cáncer activo. En la FA las guías actuales recomiendan el tratamiento anticoagulante en pacientes con FA paroxística o persistente y riesgo de ictus isquémico moderado o alto teniendo en cuenta el riesgo de sangrado. Se aconseja predecir el riesgo de ictus según puntuación en las escalas $CHADS_2$ y CHA_2S_2-VASc y el riesgo de sangrado según la escala HAS-BLED.

La escalas $CHADS_2$ y CHA_2S_2-VASc se pusieron en marcha a partir de pacientes con FA y sin ETV y posteriormente validadas en esas mismas poblaciones y no hay evidencia de su valor predictivo en los pacientes que sufren ambas patologías. La escala HAS-BLED se desarrolló también a partir de poblaciones con FA sin ETV y tampoco se ha validado en pacientes con ETV . Por consiguiente, la predicción del riesgo de ictus y de hemorragia en pacientes con FA y ETV puede carecer de la fiabilidad suficente para tomar decisiones terapeúticas basadas en ella. Por otro lado, no hay escalas recomendadas para la predicción de recurrencia o de sangrado en pacientes con ETV aislada en las guías de tratamiento de la ETV

Hipotesis y objetivos

Los pacientes con ETV y FA constituyen una subpoblación diferente a la de pacientes con las dos patologías por separado, en cuanto a sus características generales y en cuanto a evolución clínica con tratamiento anticoagulante en relación con la incidencia de ictus , la recurrencia de ETV y el desarrollo de hemorragias y la FA puede constituir un factor pronóstico .

La HBPM tiene demostrada su eficacia en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con ETV en cuanto a su recurrencia , y es utilizada sobre todo en pacientes con cáncer. Su uso a largo plazo en pacientes con FA puede ser eficaz para prevención de ictus por las características similares del trombo venoso y el generado en las aurículas.

Las escalas $CHADS_2$ y HAS-BLED que predicen el riesgo de ictus y sangrado en pacientes con FA pueden no ser válidas en pacientes que presentan además ETV. Su ausencia de capacidad predictiva en la asociación de estas dos patologías vendría determinada por la ausencia de ETV en las poblaciones de las que se derivaron dichas escalas .

El presente estudio pretende describir las características clínicas diferenciales de la población con ETV y FA con respecto a la población con ETV sin FA y determinar el valor pronóstico de la FA en la población con ETV, en cuanto a recurrencia de ETV, incidencia de ictus, complicaciones hemorrágicas y mortalidad. Así mismo se propone evaluar la eficacia de la HBPM a largo plazo en los pacientes con FA en la prevención de ictus y validar las escalas de predicción de incidencia de ictus $CHADS_2$ y de predicción de complicaciones hemorrágicas HAS-BLED en la población con FA y ETV .

Pacientes y Métodos

Se seleccionaron todos los pacientes con ETV y FA o ritmo sinusal en el ECG en el registro Registro Informatizado Enfermedad Trombo Embólica (RIETE). En los pacientes con FA solamente se seleccionaron los que tenían información disponible para las escalas $CHADS_2$ y HAS-BLED. Se compararon los pacientes con ETV y FA con aquellos con ETV y ritmo sinusal.

Criterios de inclusión : Pacientes consecutivos con trombosis venosa profunda (TVP) aguda o embolismo pulmonar (EP), confirmados con pruebas objetivas

Diseño del estudio: El objetivo primario fue la tasa de recurrencias de ETV, ictus isquémico o sangrado mayor que ocurrieron durante el curso del tratamiento

Variables basales Los siguientes parámetros se registraron cuando se diagnosticó el episodio índice de ETV: sexo, edad , presencia de patología coexistente y presencia de factores de riesgo para ETV

Escalas pronósticas: Los ítems de los sistemas $CHADS_2$ y HAS-BLED se evaluaron en el momento del diagnóstico de ETV.

Tratamiento y Seguimiento : Los pacientes fueron tratados de acuerdo a la práctica clínica habitual de cada hospital. Se registró el tipo de de anticoagulante utilizado, su dosis y la duración de su uso. Los pacientes se siguieron a través de la consulta

externa de cada hospital. En cada visita se investigó la presencia de signos o síntomas de recurrencia de ETV, sangrado mayor o ictus

Análisis estadístico: Se utilizaron el análisis ANOVA y test no paramétricos para comparar las medias y medianas de las variables continuas. Las variables categóricas se compararon usando el test de Chi cuadrado y Test exacto de Fisher. Las tasas de incidencia de ETV recurrente, ictus isquémico y sangrado mayor se calcularon como incidencia acumulada (eventos/100 pacientes-año) y se compararon usando la tasa de incidencia RR (rate ratio). El valor pronostico de las escalas $CHADS_2$ y HAS-BLED se determinó usando el análisis de riesgos proporcionales de Cox, y se construyeron las correspondientes curvas de supervivencia de Kaplan Meier. Se estimaron estadísticos-C para cuantificar la exactitud predictiva de las escalas pronosticas, con intervalos de confianza del 95%, obtenidos por análisis bootstrapping, una técnica de remuestreo. Se utilizó un software SPSS (version 15, SPSS Inc., Chicago, Illinois) para el manejo estadístico de los datos, y se consideró como estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

Entre febrero y mayo de 2015 se reclutaron en RIETE 28.036 pacientes con ETV, de los cuales 1881 (6.7%) tenían fibrilación auricular (el 9,12% de los que tenían ETV en forma de EP tenían FA). Los pacientes con FA fueron significativamente mayores (78 vs 63,5 años de media) y tuvieron mayor comorbilidad.

En el tratamiento previo a la presentación del evento agudo de ETV los pacientes con FA recibían mas frecuentemente tratamiento anticoagulante o antiagregantes plaquetarios.

La duración del tratamiento anticoagulante fue mayor en pacientes con FA que en aquellos con ritmo sinusal y tras el tratamiento inicial, el 63% de los pacientes con FA y el 65% de aquellos con ritmo sinusal cambiaron a fármacos AVK. Se utilizó la HBPM como tratamiento a largo plazo en el 29% de pacientes con FA y en el 27% en ritmo sinusal. Entre los pacientes en FA que recibieron tratamiento a largo plazo con HBPM, 38% (206 de 537) tenían cáncer .

Durante el curso del tratamiento anticoagulante la tasa de recurrencias de ETV fue similar en pacientes con FA y ritmo sinusal (RR: 0.82; 95%CI: 0.69-1.47) . Los pacientes con FA tuvieron una tasa mayor de ictus isquémico que los pacientes en ritmo sinusal (RR: 3.48; 95%CI: 2.20-5.36). El sangrado mayor fue significativamente superior en los pacientes con FA y TVP con 5,1 por 100 paciente/años con respecto aquellos en ritmo sinusal con el 3 por 100 paciente/años ($p < 0,01$).

Entre los pacientes con FA, 50 sufrieron recurrencias de ETV (2.78 por 100 paciente-años; 95%IC: 2.08-3.63), 26 sufrieron ictus isquémico (1.42 por 100 paciente-años; 95%IC: 0.94-2.05), 87 sangraron (4.80 por 100 paciente-años; 95%IC: 3.86-5.89) y 286 murieron (15.5 por 100 paciente-años; 95%IC: 13.8-17.4) en el curso de la anticoagulación. En total, 15 pacientes murieron en su EP inicial, 2 de EP recurrente, 4 de ictus y 18 de hemorragia.

Es de significar que la tasa de sangrado mayor durante el primer mes de tratamiento (2.37%) excedió ampliamente a tasa de recurrencias de ETV (0.40%) y de ictus isquémico (0.49%).

La mayoría de pacientes recibieron tratamiento a largo plazo con AVK, pero 595 (32%) se trataron con HBPM (206 con cáncer activo). La tasa de ictus isquémico fue similar en ambos subgrupos: 1.53 eventos (95%IC: 0.62-3.19) en pacientes que recibieron tratamiento a largo plazo con HBPM, y 1.07 (95% IC: 0.62-1.72) en aquellos pacientes tratados con AVK .

En total, 621 pacientes puntuaron $CHADS_2 \leq 1$, 600 $CHADS_2 = 2$ y 660 puntuaron $CHADS_2 \geq 3$. Sus tasas de ictus isquémico durante el curso de la anticoagulación fueron: 1.28 (95%IC: 0.63-2.35), 1.67 (95%IC: 0.85-2.98) y 1.30 (95%IC: 0.57-2.58) por 100 pacientes-año, respectivamente. Los pacientes con puntuación $CHADS_2 \geq 3$ tuvieron mayor mortalidad que aquellos con puntuación $CHADS_2 < 3$ (23.6; 95%IC: 19.8-28.0 muertes vs. 12.6; 95%IC: 9.17-14.8; $p < 0.001$).

El área bajo la curva ROC fue: 0.49 (95% IC, 0.38-0.59) para todos los pacientes con FA, 0.46 (95% IC, 0.36-0.55) para aquellos sin cáncer y 0.57 (95% IC, 0.30-0.84) para aquellos con cáncer.

En cuanto a la escala HAS-BLED , 354 pacientes puntuaron HAS-BLED ≤1, 660 HAS-BLED=2 y 867 puntuaron HAS-BLED ≥3. Sus tasas de sangrado mayor

durante el curso del tratamiento anticoagulante fueron: 2.77 (95%IC: 1.45-4.81), 5.32 (95%IC: 3.74-7.35) and 5.40 (95%CI: 3.94-7.23) por 100 paciente-años, respectivamente. El área bajo la curva ROC fue 0.53 (95% IC, 0.47-0.58) para la población total, 0.49 (95% IC, 0.42-0.56) para aquellos sin cáncer y 0.64 (95% IC, 0.54-0.74) para aquellos con cáncer.

Conclusiones

En la población con ETV la frecuencia de FA es similar o muy ligeramente superior a la esperada en la población general y los pacientes con FA tienen mayor comorbilidad que los que no presentan FA .

Los pacientes con ETV y FA tuvieron mas frecuencia de ictus y sangrado pero igual recurrencia de ETV durante el tratamiento anticoagulante.

Durante el primer mes de tratamiento anticoagulante tras el episodio de ETV , los pacientes con FA tuvieron una frecuencia de sangrado mayor que la suma de las frecuencias de ictus mas la de recurrencia de ETV. La tendencia persistió durante el primer trimestre.

Los pacientes con FA tratados con HBPM a largo plazo tuvieron una tasa de ictus similar a la de los tratados con AVK.

El $CHADS_2$ no identifica el riesgo de ictus en esta población. A mayor puntuación en la escala $CHADS_2$ el riesgo de sangrado es mayor que la suma de ictus y recurrencias. La escala HAS-BLED discrimina mal en esta población entre el riesgo moderado y alto de sangrado.

III. SUMMARY

Summary

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the general population, and its incidence is increasing. Venous thromboembolic disease (VTD) is the third most common cause of cardiovascular mortality. In both cases, anticoagulant drugs are the cornerstone of treatment because of the role of venous thrombi and atrial thrombi (which are venous-like) as clinical manifestations. Anticoagulant agents have proven efficacious as prophylaxis of stroke in patients with AF. They are also efficacious in the progression of thrombosis, prevention of complications, and prevention of recurrences in patients with VTD. However, their major adverse effect is bleeding, which limits and affects administration.

The criteria used to prolong anticoagulant therapy after a specific period of time in VTD differ from those applied in AF. In VTD, the recommendation is for 3 months of anticoagulant therapy in patients who have experienced venous thromboembolic events as a result of transient risk factors and for long-term therapy or therapy with an indefinite duration in patients who experience events with no apparent cause (idiopathic events) and in patients with active cancer. Current guidelines on AF recommend anticoagulant therapy in patients with paroxysmal or permanent AF and a moderate-to-high risk of ischemic stroke, after taking into account the risk of bleeding. Guidelines recommend predicting the risk of stroke using the scores obtained on the $CHADS_2$ and CHA_2S_2-VASc and the risk of bleeding using the HAS-BLED.

AF and VTD often co-occur, with a possible causal relationship in some cases. Patients with both AF and VTD make up a subpopulation whose clinical characteristics and outcome are different from those of patients with VTD only. The presence of AF could indicate a poorer prognosis (ie, death at 3-12 months and risk of recurrence of VTD, stroke, and bleeding) owing to more frequent associated vascular risk factors and comorbid conditions and to the role of AF as a potential marker of the severity of VTD.

$CHADS_2$ and CHA_2S_2-VASc were developed in patients who had AF but not VTD and subsequently validated in similar populations; however, there is no evidence of their predictive value in patients with both conditions simultaneously. HAS-BLED was also developed in populations with AF but not VTD and, as with $CHADS_2$ and CHA_2S_2-VASc, it has not been validated in patients with VTD. Therefore, the prediction of risk of stroke and bleeding in patients with AF and VTD may not be a sufficiently reliable approach on which to base the choice of therapy. In addition, guidelines on VTD make no recommendations on scores for predicting recurrence or bleeding in patients with VTD alone.

The same antithrombotic therapy is used in AF and VTD, since the thrombi are venous or venous-like. Consequently, the drugs of choice are anticoagulants, whether vitamin K antagonists (VKAs) or the new direct-acting oral anticoagulants. Antiplatelet drugs are rarely or never used in to treat these conditions. Heparins, mainly low-molecular-weight heparins (LMWHs), are of unquestionable efficacy at the initiation of anticoagulant therapy and seem to be useful for long-term treatment VTD, where they are indicated for various reasons, mainly active cancer, for which most guidelines recommend LMWHs. In cases of VTD and AF, LWMHs are considered to protect patients from stroke, although there is no evidence of their efficacy, since it has not been evaluated.

Hypothesis and objectives

Patients with both VTD and AF comprise a subpopulation that is different from that of patients with only one of these conditions in terms of general characteristics and clinical course with anticoagulant therapy (incidence of stroke, recurrence of VTD, development of bleeding). In addition, the presence of AF could be a prognostic factor.

$CHADS_2$ and HAS-BLED predict the risk of stroke in patients with AF, although they may not be valid for patients who also have VTD. Their lack of predictive capacity in patients with both conditions is due to the absence of VTD in the populations in which both scores were developed.

Long-term LMWH is efficacious in patients with VTD (in terms of recurrence) and is used mainly in patients with cancer. Its use for the prevention of stroke in patients with AF has not been evaluated.

The present study aims to describe the differential characteristics of patients with both VTD and AF with respect to patients with VTD but not AF. The study also aims to determine the prognostic value of AF in patients with VTD in terms of recurrence of VTD, incidence of stroke, bleeding complications, and mortality. The long-term efficacy of LMWH in preventing stroke in patients with AF will also be evaluated. Similarly, $CHADS_2$ will be validated for prediction of the incidence of stroke and HAS-BLED for prediction of bleeding complications in patients with AF and VTD.

Patients and methods

We selected all patients with VTD and AF from the Computerized Registry of Patients With Thromboembolic Disease (Registro Informatizado Enfermedad Trombo Embólica [RIETE]). Among patients with AF, only those with available data from $CHADS_2$ and HAS-BLED were selected. Patients with VTD and AF were compared with patients with VTD and sinus rhythm.

Inclusion criteria: Consecutive patients with a diagnosis of acute deep venous thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) confirmed with objective tests.

Study design: The primary objective was the rate of recurrence of VTD, ischemic stroke, and major bleeding during treatment.

Baseline variables: The parameters registered when the index episode of VTD was diagnosed were sex, age, concomitant disease, and risk factors for VTD.

Prognostic scores: Items on $CHADS_2$ and HAS-BLED were evaluated at diagnosis of VTD.

Treatment and safety: Patients were treated according to the usual clinical practice at each hospital. The type of anticoagulant agent used, dose, and duration of therapy were recorded. Patients were followed at the outpatient clinic in each hospital. At each visit, signs and symptoms of recurrence of VTD, major bleeding, and stroke were investigated.

Statistical analysis: We performed an analysis of variance and nonparametric tests to compare the means and medians of the continuous variables. The categorical

variables were compared using the chi-square test or Fisher exact text. The incidence of recurrent VTD, ischemic stroke, and major bleeding were calculated as the cumulative incidence (events per 100 patient-years) and compared using the incidence rate ratio. The prognostic value of $CHADS_2$ and HAS-BLED was determined using a Cox proportional hazards model, and the corresponding Kaplan-Meier survival curves were plotted. C statistics were estimated to calculate the predictive accuracy of the prognostic scores, with their 95% confidence intervals (CI), which were obtained using bootstrapping. The statistical analysis was performed using SPSS version 15 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Statistical significance was set at $p<0.05$.

Results

The study population was recruited from the RIETE registry between February and May 2015. It comprised 28,036 patients with VTD, of whom 1881 (6.7%) had AF (9.12% of those whose VTD took the form of PE had AF). Patients with AF were significantly older (mean, 78 vs 63.5 years) and more frequently had comorbid conditions.

As for treatment before the acute VTD event, patients with AF more frequently received anticoagulant therapy or antiplatelet agents.

The duration of anticoagulant treatment was greater in patients with AF than in those with sinus rhythm. After the initial treatment, 63% of patients with AF and 65% of patients with sinus rhythm switched to VKAs. LMWH was used for long-term treatment in 29% of patients with AF and in 27% of patients with sinus rhythm. Among the patients with AF who received long-term treatment with LMWH, 38% (206 of 537) had cancer.

During anticoagulant treatment the rate of recurrence of VTD was similar in patients with AF and sinus rhythm (RR, 0.82; 95%CI, 0.69-1.47). Patients with AF had a higher rate of ischemic stroke than patients with sinus rhythm (RR, 3.48; 95%CI, 2.20-5.36). Major bleeding was significantly more common in patients with AF and

VTP (5.1 events per 100 patient-years) than in patients with sinus rhythm (3 events per 100 patient-years).

Among patients with AF, 50 experienced recurrences of VTD (2.78 per 100 patient-years; 95%CI: 2.08-3.63), 26 had ischemic stroke (1.42 per 100 patient-years; 95%CI, 0.94-2.05), 87 experienced bleeding events (4.80 per 100 patient-years; 95%CI, 3.86-5.89), and 286 died (15.5 per 100 patient-years; 95%CI, 13.8-17.4) during anticoagulant treatment. Fifteen patients died of their initial PE, 2 died of recurrent PE, 4 died of stroke, and 18 died of bleeding.

Of note, the frequency of major bleeding during the first month of treatment (2.37%) was much higher than the rate of recurrence of VTD (0.40%) and ischemic stroke (0.49%).

Most patients received long-term therapy with VKAs, although 595 (32%) were treated with LWMH (206 with active cancer). The frequency of ischemic stroke was similar in both subgroups: 1.53 events (95%CI, 0.62-3.19) in patients who received long-term therapy with LMWH and 1.07 (95%CI, 0.62-1.72) in patients treated with VKAs.

On $CHADS_2$, 621 patients scored ≤1, 600 scored 2, and 660 scored ≥3. Their rates of ischemic stroke during treatment with anticoagulant drugs were 1.28 (95%CI, 0.63-2.35), 1.67 (95%CI, 0.85-2.98), and 1.30 (95%CI, 0.57-2.58) per 100 patient-years, respectively. Mortality was higher in patients with a score ≥3 than in those with a score <3 (23.6 deaths [95%CI, 19.8-28.0] vs 12.6 deaths [95%CI, 9.17-14.8]; $p<0.001$).

The area under the receiver operating characteristic curve was 0.49 (95%CI, 0.38-0.59) for all patients with AF, 0.46 (95%CI, 0.36-0.55) for those who did not have cancer, and 0.57 (95%CI, 0.30-0.84) for those with cancer.

On HAS-BLED, 354 patients scored ≤1, 660 scored 2, and 867 scored ≥3; the frequency of major bleeding during anticoagulant therapy was 2.77 events (95%CI, 1.45-4.81), 5.32 events (95%CI, 3.74-7.35), and 5.40 events (95%CI, 3.94-7.23) per

100 patient-years, respectively. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.53 (95%CI, 0.47-0.58) for the total population, 0.49 (95%CI, 0.42-0.56) for patients who did not have cancer, and 0.64 (95%CI, 0.54-0.74) for patients with cancer.

Conclusions

In patients with VTD, the frequency of AF is similar or very slightly higher than expected in the general population; patients with AF more frequently had comorbid conditions than those who did not present AF.

During anticoagulant treatment, patients with VTD and AF more frequently experienced stroke and bleeding, although no differences were observed in the rate of recurrence of VTD.

During the first month of anticoagulant treatment after the VTD episode, the frequency of major bleeding was greater than the sum of the frequency of stroke and the frequency of recurrence of VTD in patients with AF. This trend persisted throughout the first 3 months.

The rate of stroke was similar for patients with AF who received long-term LMWH and patients treated with VKAs.

$CHADS_2$ did not identify the risk of stroke in this population. As the $CHADS_2$ score increased, the risk of bleeding increased to values greater than the sum of the risk of stroke and the risk of recurrence. HAS-BLED discriminates poorly between a moderate and high risk of bleeding in this population.

IV. INTRODUCCIÓN

A. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente (1, 2).

A-1. Epidemiología

Su prevalencia en la población general varía según los países y en gran medida según la edad, siendo mas frecuente en hombres. Oscila entre el 2% y el 5,5% (0,5-2% en menores de 40-65 años , 9% en mayores de 65 años y hasta 9-17,8 % en 80 años y mayores). En el estudio europeo de Rotterdam de 2006 la edad media de los pacientes con FA fue de 69 años con una prevalencia total de 5,5% (3-6). En España la prevalencia es de 0,5-6,3%, menor que en países de su entorno (7-9). La prevalencia parece que va en aumento y su incidencia es aproximadamente 28 por 1.000 personas /año (6, 7)

Se define como una arritmia cardiaca que se caracteriza por intervalos RR irregulares, sin patrón repetitivo, sin ondas P reconocibles y con una frecuencia auricular, cuando es visible, de > 300 lat por min (Figura 1).

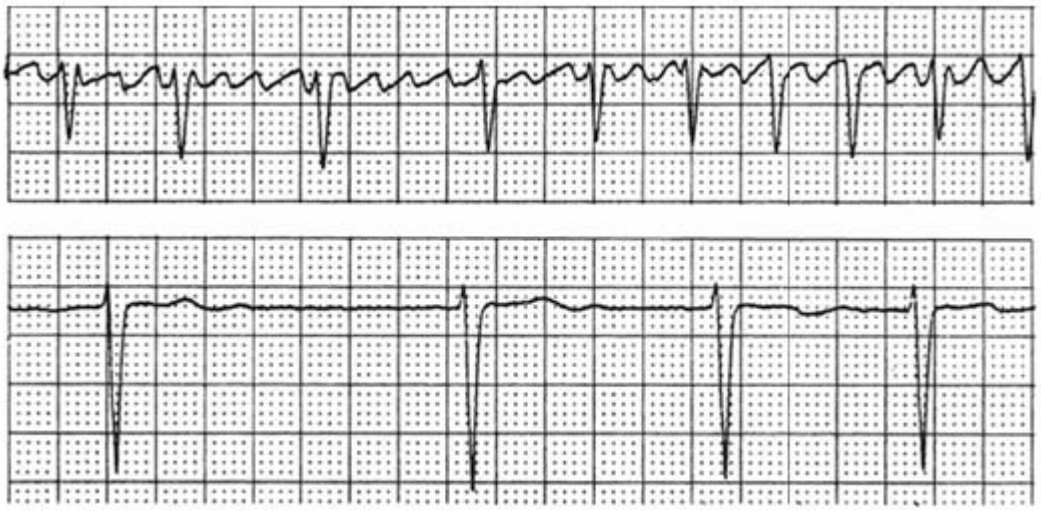


Figura 1. FA gruesa de reciente comienzo en panel superior y de larga evolución en panel inferior

Los mecanismos que causan y sostienen la FA son multifactoriales y con frecuencia están asociados con cardiopatía estructural. La etiología está en relación con una serie de factores asociados (10, 11). Estos factores pueden ser causales y mantenedores de la arritmia y en ocasiones simplemente comorbilidades. La mayoría de ellos son también marcadores de riesgo cardiovascular global. Los más importantes son la edad y la HTA, la cual está presente hasta en el 80% de los casos. El resto se asocia con menos frecuencia y destaca la enfermedad coronaria en un 20-60% de casos , desconociéndose el papel etiológico de la enfermedad coronaria no complicada, y la insuficiencia cardiaca (IC). Esta última puede ser causa de la FA por aumento de presión auricular o estimulación neurohumoral crónica, o consecuencia, por taquicardiomiopatía. El 30%-50% de los pacientes con FA tienen insuficiencia cardiaca en clase funcional NYHA II-IV, y a su vez, el 30-40% de los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen FA.

Más a distancia hay otra serie de enfermedades asociadas con FA y verosímilmente constituyen comorbilidad y no causa como son la dislipemia, presente hasta en 62% de los casos, anemia en 42%, diabetes mellitus en 20-36%, obesidad en 25% y la enfermedad renal crónica y la EPOC en 10 a 32%. Las cardiopatías estructurales mas frecuentes son las valvulopatias, presentes en 30% de los pacientes con FA, las miocardiopatías en 10% y el defecto auricular septal en 10-15%.

La FA produce alteraciones fisiopatológicas consistentes en alteraciones de la conducción AV, alteraciones hemodinámicas y eventos tromboembólicos que conllevan aumento de morbilidad y mortalidad.

Su presencia aumenta 5 veces el riesgo de ictus y su severidad, 3 veces el riesgo de IC (insuficiencia cardiaca) (por ocasionar peor función de ventrículo izquierdo (VI) por la frecuencia ventricular rápida e irregular y por la perdida de contracción auricular con el consiguiente aumento de presión de llenado telediastolica de VI y de la presión en aurícula izquierda (AI)), 2 veces el riesgo de demencia, 2 veces el riesgo de ingresos hospitalarios, 3 veces las hospitalizaciones frecuentes y 2 veces la mortalidad (10, 11).

A pesar de estos datos, su importancia es menos reconocida como factor de riesgo vascular con respecto a otros factores, como por ejemplo la hipertensión arterial que multiplica el riesgo de ictus por tres, menos que lo hace la FA (12). El ictus es responsable del 12% de las muertes en todo el mundo y una causa importante de invalidez (13, 14) , siendo los producidos por FA con mas frecuencia mortales y mas invalidantes que los relacionados con otras causas (14-16). Sin embargo, los ictus causados por la FA pueden ser fácilmente prevenidos a través de la detección de la arritmia y el tratamiento anticoagulante en los pacientes con riesgo.

A-2. Clínica

La FA puede permanecer silente y tener como primera manifestación clínica una complicación embolica. Se denomina FA paroxística si la arritmia es autolimitada, generalmente en menos de 48 horas aunque puede durar hasta 7 días, FA persistente cuando dura mas de 7 días o requiere cardioversión , persistente a largo plazo cuando dura mas de un año y permanente cuando se acepta no realizar control del ritmo y hacerlo sólo de la frecuencia ventricular.

Un subtipo de FA con una definición algo arbitraria pero de uso frecuente en la actualidad es la FA no valvular (FANV) y se considera aquella que no tiene etología reumática (fundamentalmente estenosis mitral) y no acompaña a prótesis valvulares.

Se asume que la mayoría de los pacientes sufren episodios de FA silente antes de su diagnóstico y que posteriormente la FA es frecuentemente asintomática , ya sea inicialmente paroxística o persistente. La edad y las comorbilidades son factores favorecedores de la progresión de la arritmia

El diagnóstico se puede sospechar clínicamente por la existencia de pulso iregular pero requiere el registro electrocardiográfico de 12 derivaciones. Cuando se sospecha FA y no se diagnostica por el ECG basal hay que recurrir a esta diagnosticada hay que recurrir a la monitorización del ECG con el uso de registros Holter de 24 horas a 7 días, dipositivos de registro de activación automática o activados por el propio paciente o dispositivos implantables para periodos de tiempo mas prolongados. Además de una historia clínica completa con búsqueda de condiciones que predisponen a la arritmia (HTA, insuficiencia cardiaca,

miocardiopatía, valvulopatía, enfermedad coronaria , enfermedad tiroidea) o a sus complicaciones (ictus , taquicardiomiopatía etc). En este sentido es útil un ecocardiograma y análisis de laboratorio con hemograma, hormonas tiroideas, función renal y proteinuria, hemoglobina glicada etc .Si hay sospecha de enfermedad coronaria es útil un test de esfuerzo o estrés farmacológico y si hay signos de disfunción persistente de ventrículo izdo o signos de isquemia miocárdica se valorará una angiografía coronaria (10, 17).

A-3. Generalidades de tratamiento de la FA

El tratamiento de la FA se dirige a mejorar los síntomas y prevenir las complicaciones asociadas. Requiere realizar de forma simultánea la profilaxis de eventos tromboembólicos y mejorar la función cardiaca mediante el tratamiento de la arritmia y comprende el tratamiento antitrombótico y el control del rítmo cardiaco o de la frecuencia ventricular. La elección entre control del ritmo (cardioversión farmacológica o eléctrica) o de la frecuencia ventricular con fármacos , depende de la situación clínica del paciente, el tiempo de evolución de la arritmia y la patología asociada. El tratamiento antitrombótico es clave en la profilaxis de complicaciones de la FA y se inicia, cuando esta indicado, desde el diagnóstico de la arritmia.

A largo plazo se establece una estrategia de control de ritmo o frecuencia , primariamente farmacológica , que si fracasa puede incluir técnica de control de ritmo mediante ablación por cateterismo percutáneo. Además incluye un control estricto de los factores de riesgo vascular y un tratamiento para prevenir el remodelado miocárdico asociado a la hipertensión , insuficiencia cardiaca e inflamación, para prevenir un nuevo episodio de FA , o disminuir la frecuencia de recurrencia y la progresión a FA permanente. Este tratamiento se realiza con IECAs (inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina) o ARA2 (bloqueadores de la enzima receptora de la angiotensina 2) , antagonistas de la aldosterona, y acidos grasos poliinsaturados omega 3 (10, 17).

A-4. Tratamiento antitrombótico de la FA

Las diversas guías de manejo de la FA no valvular (FANV) , (10, 11, 17-22) establecen el riesgo de ictus a partir del cual hay un balance clínico neto favorable para realizar tratamiento anticoagulante profiláctico, asumiendo el riesgo de sangrado que dicho tratamiento conlleva.

El tratamiento anticoagulante se realiza con fármacos antivitamina K (AVK) o con los nuevos anticoagulantes de acción directa (ACOD) dabigatran, rivaroxan y apixaban, siendo preferidos estos últimos en la mayoría de las guías (18, 19, 22) por su eficacia similar o superior y su menor riesgo de sangrado severo, sobre todo a nivel intracraneal. La HBPM no ha sido testada en la FANV a largo plazo.

El riesgo de ictus se determina de forma estandarizada mediante las escalas $CHADS_2$ y CHA_2DS_2-VASc (23, 24) y el riesgo de sangrado mediante la escala HAS-BLED. En las escalas de riesgo de ictus se puntuan la existencia de una serie de características clínicas y según la puntuación total (0 a 6 en escala $CHADS_2$ y 0 a 9 en escala CHA_2DS_2-VASc) se estratifica el riesgo en bajo, moderado o severo (insuficiencia cardiaca/disfunción ventricular 1 punto, hipertensión arterial 1 punto, edad $\geq$ 75 años 1 punto en $CHADS_2$ y 2 puntos en CHA_2DS_2-VASc, diabetes 1 punto, ictus 2 puntos, enfermedad vascular consistente en IAM, enfermedad arterial periférica o placa aórtica 1 punto, edad entre 65 y 74 años 1 punto y sexo femenino 1 punto). La puntuación total de 0 puntos significa bajo riesgo de ictus y no precisa de tratamiento anticoagulante, aunque constituye solamente el 3-7% (25) de todos los pacientes. La escala CHA_2DS_2-VASc identifica mejor a estos pacientes de bajo riesgo que la escala $CHADS_2$. La puntuación total de 1 significa riesgo moderado y requiere anticoagulación en la mayoría de los casos y cuando la puntuación es $\geq$ 2 existe alto riesgo de ictus y el paciente debe ser anticoagulado siempre (Tabla 1).

Por otro lado, el riesgo de sangrado en los pacientes con FA no valvular, se cuantifica con la escala HAS-BLED (26) cuya puntuación total es entre 0 y 9 (hipertensión arterial 1 punto, función hepática o renal anormal 1 o 2 puntos, ictus 1 punto, predisposición o antecedentes de sangrado 1 punto, INR lábil 1 punto, ancianidad por edad > de 65 años o fragilidad 1 punto y uso de drogas o alcohol 1 o 2 puntos) , considerándose riesgo alto de sangrado un puntuación $\geq$ 3, la cual obliga a un especial cuidado en mejorar los factores de riesgo de sangrado modificables pero no contraindica el uso de la anticoagulación (Tabla 2).

CHADS2	Puntuación
Insuficiencia cardiaca	1
Hipertensión arterial *	1
Edad ≥ 75 años	1
Diabetes Mellitus	1
Ictus / AIT / Embolia arterial	2
PUNTUACIÓN MÁXIMA	6
CHA2DS2-VASc	Puntuación
Insuficiencia cardiaca	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes Mellitus	1
Ictus / AIT / Embolia arterial	2
Enfermedad Vascular (IAM previo, EAP, Placa aórtica) *	1
Edad entre 65 y 74 años	1
Sexo femenino	1
PUNTUACIÓN MÁXIMA	9
*Hipertensión arterial con o sin tratamiento IAM: Infarto agudo de miocardio; EAP Enfermedad arterial periférica	

Tabla 1, Escalas de predicción de ictus en pacientes con FANV

	HAS-BLED	Puntuación
H	Hipertensión arterial	1
A	Función hepática anormal	1
	Función renal anormal	1
S	Ictus	1
B	Predisposición a sangrado	1
L	INR lábil en pacientes tomando fármacos AVK	1
E	Edad > 65 años	1
D	Fármacos: antiagregantes plaquetarios o AINEs	1
	Uso excesivo de alcohol	1
	Puntuaciónmáxima	9
	Hiperetnsión arterial: presión arterial sistólica > 160 mmHg; Función hepática anormal: hepatopatía xcrónica conocida o bioquímica compatible (bilirrubina > 2 veces el limite superior de la normalidad (LSN)mas una o mas enzimas hepáticas > 3 veces el LSN; Función renala normal: diálisis crónica, transplante renal o creatinina > 2,26 mg/dl; Predisposición al sangrado: diátesis hemorrágica o hemorragia previa que precisara de ingreso hospitalario o transfusión; INR lábil : INR inestable o tiempo en rango terapeútico (TTR) < 60 %	

Tabla 2. Escala de riesgo de sangrado en pacientes con FANV

B. Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

B-1. Epidemiología

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia de pulmón (EP). Su importancia radica en su alta mortalidad y frecuencia en la población, considerándose la tercera enfermedad cardiovascular mas frecuente y la tercera causa de mortalidad cardiovascular, con una incidencia anual de 100-200 casos por 100.000 habitantes, similar en Europa y America (27, 28) y con cifras en España en el mismo rango (152 por 100.000 habitantes) (29). La incidencia aumenta con la edad y está en aumento no sólo por el envejecimiento de la población y el mejor diagnóstico, sino por otros múltiples factores (nuevos tratamientos oncológicos, mayor supervivencia en determinadas enfermedades, etc…)(30). Su presentación clínica es muy variable, cursando clínicamente desde una presentación asintomática, con diagnóstico como hallazgo incidental, hasta como muerte súbita y por ello los datos epidemiológicos son difíciles de cuantificar.

Su mortalidad oscila según la severidad de la enfermedad entre 1 y 30%, fundamentalmente entre 8,6 y 17% (31-33). Se calcula que sólo 7% de los pacientes que mueren se diagnosticaron en vida, ocurriendo 59% de las muertes sin diagnóstico previo y 34% de forma súbita (27, 34), siendo diagnosticadas antemortem menos del 50% de las embolias pulmonares detectadas en autopsias. La mortalidad permanece estable o ha disminuido levemente en los últimos años (35). La epidemiología de la TVP comparte datos con la EP (factores de riesgo, etc…) y en las series de ETV la TVP aislada es aproximadamente 50%, al ser la misma enfermedad que la EP, excepto la mortalidad, que para la TVP oscila entre 2

y 2,3% (29, 35). La ETV es así mismo una importante causa de enfermedad crónica e incapacidad a través de provocar deterioro funcional del enfermo, especialmente a través del desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y de síndrome postrombótico de miembros inferiores.

B-2. Factores de riesgo de ETV

Los factores de riesgo de trombosis venosa son aquellos que inciden en los tres componentes clásicos de la triada de Virchow: éstasis del flujo sanguíneo, lesión del endotelio y alteración en los elementos constituyentes de la sangre o estados de hipercoagulabilidad heredados o adquiridos

En la ETV se identifican alguno de estos factores en 80% de los casos, y la mayoría de las veces la combinación de varios de ellos, siendo frecuente en los pacientes con evento trombótico venoso y factores de riesgo heredados, la presencia añadida de factores adquiridos hasta en un 50% de los casos. La trombofilia heredada consiste en una tendencia genética para la trombosis, siendo las causas más frecuentes la mutación del Factor V Leiden y la mutaciíon G20210A de la protrombina, constituyendo entre ambas 50-60% de los casos. El resto son el déficit de antitrombina (AT) y de proteínas S y C. Otras causas mucho mas raras e incluso discutibles son las disfibrinogenemias, la deficiencia de plasminógeno y las deficiencias del factor XII y del cofactor II de la heparina.

La prevalencia de trombofilia hereditaria en pacientes con ETV es de 12,9 % para el defícit de proteínas anticoagulantes (36), y en su totalidad, añadiendo las mutaciones de los factores está en 24-37% siendo del 10% en los controles. Por otro lado en pacientes con los defectos heredados en estudios de pedigrees, la probabilidad de desarrollar trombosis comparado con los controles sin los defectos fue de 8,5 veces mas alta para proteina S, 8,1 para AT, 7,3 para proteína C y 2,2 para factor V Leiden (37). Se considera en general, aunque también con cierto grado de controversia, trombofilias mayores a los déficits de antotrombina (AT) y proteínas S y C , a las mutaciones en homocigosis de los factores II y V y a los defectos combinados de estos últimos, por su mayor tendencia a la trombosis , y menores a las mutaciones en heterocigosis.

En suma, la trombofilia hereditaria es multifactorial y hasta el momento su existencia no condiciona en la gran mayoría de los casos diferencia en el manejo de la ETV, siendo incluso discutible la indicación de la búsqueda de las mísmas en pacientes con ETV (38, 39). Es de subrayar que las trombofilias hereditarias mas frecuentes (F V Leiden y protrombina G20210A) no son predictores importantes de recurrencia de la ETV (40).

El capítulo más importante del riesgo de ETV son los factores adquiridos. Entre ellos, el antecedente de un episodio de ETV es el mas importante con un riesgo relativo en un estudio poblacional comunitario de 7,9 y una tasa de recurrencia de 25-30% a los 5-8 años del primer episodio (41, 42) y lo que es de gran trascendencia práctica es que la recurrencia dependerá en grado máximo de las circunstancias que rodearon el primer episodio puesto que la recurrencia a dos años oscilará desde 10% si el primer episodio fue precedido por cirugía o asociado a embarazo hasta 19,4% si el primer episodio no tuvo ninguna circunstancia desencadenante (43). También parece tener influencia la forma clínica de ETV , con mayor recurrencia si fue EP que TVP (44). La forma clínica de ETV tiene además tendencia a repetirse en la recurrencia. El segundo factor de riesgo en importancia es la cirugía, especialmente la ortopédica, seguida de la vascular mayor, neurocirugía y cirugía oncológica. Una vez mas la coexistencia de otros factores (edad, ETV previa en paciente o familia, cáncer u obesidad, etc…) modula el riesgo, el cual se clasifica globalmente teniendo en cuenta el tipo de cirugía y los factores concomitantes. De acuerdo con las guías de la ACCP (American College of Chest Phyisicians), que utilizan la escala de Caprini, el riesgo de ETV se divide en cuatro grados, con un riesgo estimado de ETV tras la cirugía entre < 0,5% y el 6%(45). Los pacientes con ETV pueden tener un antecedente de diagnóstico de cáncer en el 18-20% de los casos (de pulmón y páncreas en los primeros lugares) y si la ETV precede al cáncer lo hace sobre todo en los casos de ETV sin factor de riesgo asociado, diagnosticándose el cáncer hasta en 8% de los pacientes a los dos años.

La inmovilización por enfermedad médica (insuficiencia cardiaca, ictus, infarto de miocardio y lesión en miembros inferiores) y periodos prolongados de postura sentada por trabajo u ocio y por viajes prolongados son factores de riesgo frecuentes. Los traumatismos mayores de cualquier tipo, sobre todo los que conllevan fracturas oseas, y de médula espinal producen un riesgo elevado. El

embarazo es un estado protrombótico y el tratamiento hormonal sustitutivo y los aniticonceptivos son claros y frecuentes predisponentes a la ETV. Los anticuerpos antifosfolípido, englobados con frecuencia dentro de la trombofilia puesto que es una trombofilia que se determina mediante el laboratorio, aunque adquirida, son un factor de riesgo o incluso causal de ETV, y condicionan de una manera rotunda el riesgo de recidiva de ETV. Sin embargo es infrecuente su hallazgo en los pacientes con ETV (4% en una serie de mas de 2132 pacientes con TVP) (36).

El concepto clásico de la separación de los factores de riesgo de ETV y de atreotrombosis basado en la diferente fisiopatología de la formación del trombo situado en el territorio venoso , trombo rojo rico en fibrina y en el arterial, trombo blanco rico en plaquetas, está cada vez mas en entredicho. A pesar de que estas diferencias existen, los hechos epidemiológicos demuestran que existe un nexo de unión entre la ETV y la aterotrombosis, que comparten una fisiopatología común: inflamación, hipercoagulabilidad y lesión endotelial. Ambas enfermedades constituirían un síndrome panvascular (46) que incluiría la ETV, la enfermedad coronaria, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cerebrovascular. Este nexo de unión sin duda es explicado en parte por el hecho del solapamiento de los factores de riesgo de enfermedad arterial, aterosclerosis o cardiovasculares con los de enfermedad venosa o ETV, considerándose actualmente la obesidad, HTA, tabaquismo y la diabetes factores de riesgo para ambas.(47).

En un meta-análisis de 21 estudios sobre factores de riesgo cardiovascular de pacientes con ETV comparados con sujetos control, los riesgos para ETV fueron: obesidad (2,3), HTA, (1,5), diabetes mellitus (1,4), tabaquismo (1,2) e hipercolesterolemia (1,2) (48). Las enfermedades inflamatorias como las vasculitis sistémicas y la enfermedad inflamatoria intestinal se asocian con ateroesclerosis y con ETV y en un estudio de la proteína C reactiva en una cohorte de estudio de riesgo de aterosclerosis se encontró asociado su valor en el percentil 90 con un incremento en el riesgo de ETV (49).

En estudios prospectivos de cohortes de pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se investigaron los factores de riesgo de enfermedad arterial asociados con un primer evento de ETV y se encontraron relacionados la obesidad, la edad, el sexo varón, la raza negra y la diabetes mellitus (50, 51).

En estudios evolutivos de pacientes con enfermedad establecida también se encuentra mayor incidencia de enfermedad arterial tras un evento trombótico venoso y viceversa. En el seguimiento de una cohorte de pacientes con EP a los 4 años del episodio menos de un 50% de los supervivientes estaban libres de infarto agudo de miocardio, enfermedad arterial periférica, recurrencia de tromboembolismo, cáncer o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (52) y en un estudio poblacional de cohortes en pacientes con ETV, se halló un riesgo relativo de IAM de 1,6 y de 2,2 para ictus, un año después del evento, mayor si el evento fue de EP (2,6 y 2,9) (53).

FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS TRANSITORIOS
Cirugía (ortopédica, vascular mayor, neurocirugía, oncológica)
Inmovilización (secundaria a viajes prolongados o ingreso hospitalario por enfermedad médica)
Traumatismo (traumatismo mayor , especialmente con lesión medula espinal o fracturas de miembros inferiores o pelvis)
Embarazo
Fármacos (anticonceptivos orales o transdérmicos combinados, terapia hormonal sustitutiva , tamoxifen, bevacizumab etc)
FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS
ETV previa
Cancer
Factores de riesgo cardiovascular (obesidad, tabaquismo, HTA, D Mellitus, hipercolesterolemia)
Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
Enfermedad cardiovascular (IAM, ictus,, insuficiencia cardiaca)
Enfermedades hematológicas (síndromes mieloproliferativos, trombopenia inducida por heparina, hiperviscosidad, hiperhomocisteinemia)
Enfermedades digestivas (enfermedad inflmatoria intestinal)
Enfermedades renales (enfermedad renal crónica, síndroem nefrótico)
FACTORES DE RIESGO CONGÉNITOS
Alteraciones anatómica: síndromes de Paget-Schroetter, May-Thurner, malformaciones de cava inferior
TROMBOFILIA HEREDITARIA
Deficiencia de antitrombina (AT)

Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
Factor V Leiden
Mutación de protrombina G20210A
Otras trombofilias (heredadas disfibrinogenemia, deficiencia de plasminógeno, deficiencia de factor XII)

Tabla 3. Factores de riesgo de ETV

En un orden inverso , en un estudio poblacional de 5.824 pacientes con ETV, el IAM previo produjo un riego relativo de ETV a los 3 meses de 4,22 y el ictus previo de un 4,41(54). El resto de factores de riesgo se consignan en la tabla 3.

B-3. ETV provocada o con factor de riesgo transitorio vs idiopática , espontanea o no provocada

En relación con los factores de riesgo de ETV surge el concepto de la división de los eventos trombóticos agudos en provocado y no provocado o idiopático. Aunque la división en ambos grupos es confusa por la definición variable de los mismos, tiene gran utilidad ya que es la característica, con mucho, más importante de la enfermedad para el cálculo del riesgo de recurrencia y por tanto para decidir la duración del tratamiento anticoagulante. La tasa de recurrencia a los 5 años oscilará entre un 5% para los eventos provocados a un 30% para los idiopáticos.

Se considera evento provocado el que sigue a un factor de riesgo adquirido y transitorio o reversible, generalmente relacionado con el ambiente como inmovilización prolongada (incluyendo ingresos hospitalarios por enfermedad no quirúrgica), cirugía, traumatismo, embarazo, tratamiento hormonal o cáncer, e idiopático el que ocurre sin ningún factor desencadenante aparente o con factor adquirido permanente y generalmente relacionado con la persona (por ejemplo: obesidad). La dicotomía es frecuentemente poco clara y la arbitrariedad en la definición viene demostrada, por ejemplo, por la eventual clasificación de evento trombótico como idiopático o no provocado al que ocurre en un paciente con obesidad , tabaquismo y con trombofilia menor tras un viaje por carretera de pocas horas de duración.

B-4. Diagnóstico

El diagnóstico de TVP y EP se basa en una serie de pruebas a realizar de forma secuencial tras valorar la clínica del paciente y cuantificar la probabilidad clínica inicial. Seguir el procedimiento estándar validado aporta fiabilidad diagnóstica y ausencia de complicaciones (55). Los síntomas y signos de TVP y EP, asi como la gasometría arterial, ECG y radiografía de tórax carecen de sensibilidad y especificidad suficiente para realizar el diagnóstico.

Sin embargo, la aplicación de los datos clínicos en unas escalas validadas (escalas de Wells y de Ginebra) (Tablas 4 y 5) (56-59) establece una puntuación según la cual se divide la probabilidad clínica en baja, intermedia o alta o bien de forma dicotómica en probable e improbable.

Escala de Wells de probabilidad clínica de TVP	Puntos
Cancer activo (tratamiento activo para el cáncer en los 6 meses previos o tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización con férula de MMII	1
Inmovilización en cama reciente > 3 días o cirugía mayor en últimas 12 semanas	1
Dolor a la palpación en la teórica distribución del SVP	1
Tumefacción completa del MI	1
Tumefacción de pantorrilla 3 cm > que miembro no afecto (medido 10 cm por debajo de tuberosidad tibial)	1
Edema aislado en miembro sintomático	1
TVP previa documentada *	1
Venas colaterales superficiales	1
Diagnóstico alternativo igual o mas probable	-2
Puntuación < 2: TVP improbable Riesgo según puntuación Bajo:	0

Puntuación ≥ 2: TVP probable	Moderado: 1-2 Alto: > 3
* Solamente incluir en cálculo dicotómico	

Tabla 4. Escala de probabilidad clínica de TVP de Wells (56, 60)

Escala de Wells de probabilidad clínica de EP	
	Puntos
Signos y síntomas de TVP (al menos tumefacción y dolor a la palpación)	3
Frecuencia cardiaca > 100	1,5
Inmovilización o cirugía en las 4 semanas previas	1,5
TVP o EP previo	1,5
Hemoptisis	1
Cancer (en tratamiento, tratado en los últimos 6 meses o en tratamiento paliativo)	1
Diagnóstico alternativo igual o mas probable	3
Riesgo según puntuación : Bajo : < 2; Moderado : 2-6; Alto: > 6 Puntuación ≤ 4: EP improbable Puntuación > 4: EP probable	
Escala de probabilidad clínica de EP de Ginebra revisada	
	Puntos
Edad > 65 años	1
TVP o EP previas	3
Cirugía (con anestesia general) o fractura de miembros inferiores en mes previo	2
Cancer activo (cáncer en actividad o considerado curado menos de un año antes)	2
Dolor en miembro inferior unilateral	3
Hemoptisis	2

Frecuencia cardiaca 75-94 lat por mn	3
Frecuencia cardiaca ≥ 95 lat por mn	5
Dolor a la palpación en trayecto venoso en miembro inferior o edema unilateral	4
Riesgo según puntuación : Bajo: < 2 ; Intermedio: 2-6; Alto: ≥ 6	

Tabla 5. Escalas de probabilidad clínicade EP de Wells (57, 58) y de Ginebra (61)

Tras ello si la probabilidad es baja o intermedia (improbable en escala dicotómica) una determinación de dímero D (DD) de alta sensibilidad (métodos ELISA cuantitativos y algún método turbidimétrico) negativa excluirá el diagnóstico . El DD tiene una especificidad limitada en pacientes con alta probabilidad clínica, pacientes ingresados en el hospital por otro motivo, pacientes de más de 65 años y embarazadas. Cuando la probabilidad clínica es alta (o probable) y cuando el DD es positivo con probabilidad baja o intermedia (o improbable) se debe realizar estudio de imagen para confimar o descartar la ETV. En el caso de la TVP (Figura 2) la ecografía de compresión con o sin Doppler y completa o sólo proximal con ampliación a distal si hay alta probabilidad de TVP, es el método de elección (46, 62). En el caso de EP se realizará de primera elección angiografía por TC multidetector (Figura 3) , siendo de segunda elección la gammagrafía d eventilación – perfusión (63, 64).

Figura 2. TVP de miembro inferior izquierdo

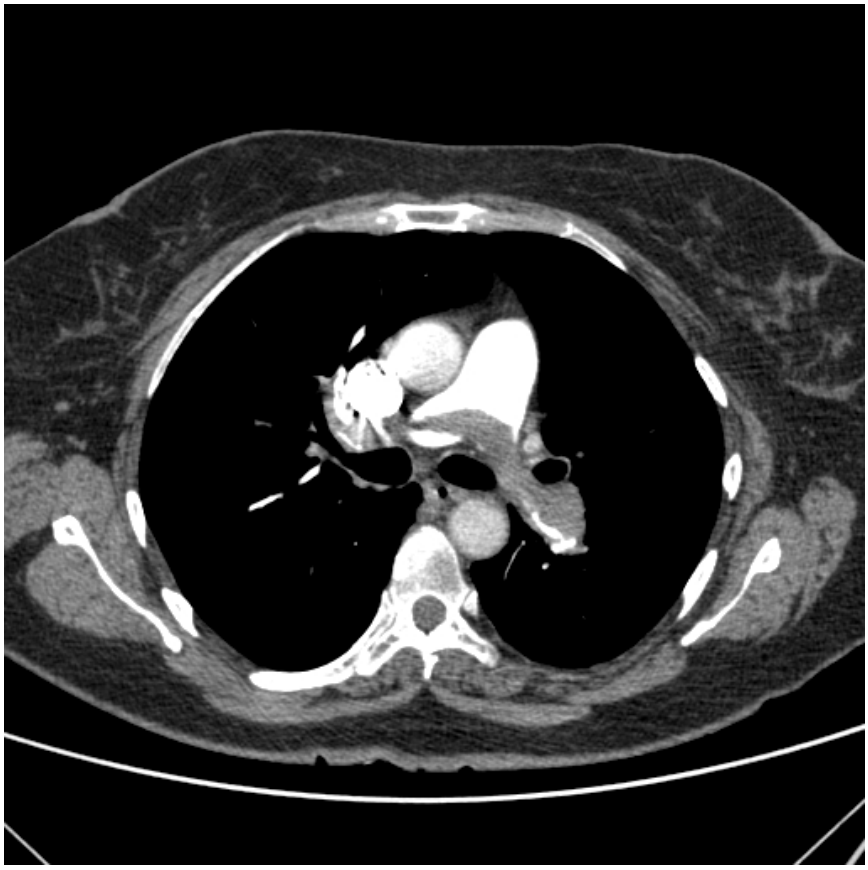


Figura 3. EP aguda con trombo acabalgado en la vertiente proximal del tronco de la arteria pulmonar

B-5. Tratamiento

El tratamiento de la trombosis venosa se realiza exclusivamente a través de fármacos anticoagulantes (HBPM, AVK, ACODs) al ser trombos ricos en fibrina con un mecanismo partogénico de su formación inicial mediado fundamentalmente a través de las proteínas de la coagulación y activación de la cascada de la coagulación por exposición al factor tisular. El tratamiento anticoagulante en la ETV ha demostrado disminuir la progresión de la trombosis , disminuir la frecuencia de sus complicaciones como el síndrome postrombótico (SPT) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPTEC) y prevenir las recurrencias.

En el territorio venoso la hipercoagulabilidad adquirida (por inmovilización y estasis sanguíneo relacionados con cirugía o cualquier otra causa, traumatismo, obesidad, tratamiento hormonal, embarazo, síndromes mieloproliferativos o existencia de anticuerpos antifosfolípido) o de causa genética (AT, déficit de proteína C y S, genotipos F-V Leiden, protrombina G20210A, etc…) o lo que es mas frecuente, la interacción de ambas , es el detonante inicial habitual de la trombosis en dicho territorio.

En pacientes en tratamiento con fármacos anticoagulantes es conveniente evitar fármacos antiagregantes plaquetarios excepto en aquellas situaciones en las que hay el beneficio es muy probablemente mayor que el riesgo de sangrado, como en las válvulas cardiacas mecánicas, en el síndrome coronario agudo y en los pacientes con colocación reciente de stents coronarios o sometidos a cirugía de bypass coronario.

No hay que olvidar , sin embargo, que la trombosis en los dos territorios aunque con fisiopatología en parte distinta, comparte factores de riesgo comunes además de la edad (obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y síndrome metabolico) sobre los que también es obligado actuar desde el punto de vista terapéutico.

El tratamiento de la ETV comprende tres periodos tras el evento tromboembólico: inicial (primeros 7 días), a largo plazo (7 días a 3 meses) y el extendido (desde 3 meses hasta indefinido). En el periodo inicial se utiliza HBPM simultaneándola con

AVK y en los periodos a largo plazo y extendido el tratamiento mas utilizado son los AVK, aunque también puede utilizarse la HBPM . El fondaparinux puede ser utilizado en el periodo inicial, y el dabigatran (ACOD) a largo plazo y en la fase extendida tras un periodo con HBPM. El rivaroxaban y el apixaban (ACODs) puden utilizarse en las 3 fases del tratamiento sin utilizar HBPM en el inicio. El tratamiento estándar es el de HBPM seguido de AVK pero todos los ACODs han demostrado eficacia al menos no inferior a HBPM/AVK y menor incidencia de sangrado, sobre todo a nivel intracraneal.

Existen diversas guías de tratamiento de la ETV en las que se establecen , a la luz de los conocimientos actuales y de forma pormenorizada, las recomendaciones en cuanto al tipo de fármaco a utilizar , dosis , duración etc . Estas recomendaciones están basadas en la evidencia científica disponible y se clasifican con mayor o menor fuerza según el numero y la calidad de los estudios que las avalan . Las mas utilizadas son las del American College of Chest Phisicians (ACCP) (64-70).

En general la duración del tratamiento anticoagulane es como sigue. A los pacientes con un primer epsiodio de ETV no provocado o idiopático se recomienda anticoagulación indefinida si el riesgo de sangrado es bajo y es obligada si es recurrente .En los casos de ETV provocada por factores de riesgo transitorio el tratamiento debe durar 3 meses. En los pacientes con ETV idiopática y alto riesgo de sangrado no se debe realizar anticoagulación indefinida y con riesgo moderado no se conoce cual es la duración óptima. En pacientes con cancer se debe utilizar HBPM y prolongar el tratamiento hasta que este en remisión.

Para tomar la decisión sobre extender la duración de la anticoagulación en los casos con ETV idiopática se puede considerar de forma secundaria, tras el riesgo de sangrado, la existencia de trombofilia , el sexo, el DD, la obstrucción venosa residual, la existencia de síndrome postrombótico y las preferencias del paciente. En caso de anticoagulación indefinida se debe valorar anualmente el desarrollo de contraindicaciones a la anticoagulación, el riesgo de sangrado y las preferencias del paciente.

C. Trombo arterial y trombo venoso

C-1. Características diferenciales del trombo arterial y venoso

El tipo de tratamiento antitrombótico viene determinado por la eficacia en la prevención de la formación del trombo en la aurícula y su embolización en el territorio arterial a nivel sistémico y de la circulación cerebral y la eficacia en el tratamiento del tormbo establecido. Esta eficacia depende en primer lugar de la fisiopatología de la formación del trombo que se desea tratar o prevenir , la cual depende en gran medida de la localización en el árbol vascular: territorio arterial o venoso. La hemostasia y la trombosis son la consecuencia de la interacción del vaso sanguíneo, las proteínas de la coagulación y las plaquetas y por tanto el resultado final de formación de trombo y oclusión del vaso sanguíneo es similar en los territorios arterial y venoso , pero existen diferencias sobre todo en cuanto a los mecanismos que inician la trombosis .

El trombo venoso tiende a ser rico en fibrina, cuya formación depende de la generación de trombina , que transforma el fibrinógeno en fibrina. La trombosis en el territorio venoso depende de los estados de hipercoagulabilidad dependientes de las proteínas de la coagulación y de la fibrinólisis, bien primarios (hereditarios o adquiridos) , o secundarios a anomalías en el flujo sanguíneo (éstasis venoso) o de los vasos venosos (endotelio) y se inicia por la activación de la cascada de la coagulación por exposición al factor tisular. Los fármacos antitrombóticos de elección en este territorio son los anticoagulantes, agentes que directa o indirectamente inhiben la generación de trombina o bloquean su acción.

Por otro lado, el trombo en el territorio arterial es rico en plaquetas y se inicia por activación plaquetaria, aunque también contienen fibrina. El desencadenante primario de la trombosis arterial es la ruptura de la placa ateroesclerótica y el trombo arterial se inicia a través de los receptores de membrana de la superficie plaquetaria. La trombina interviene en la amplificación de la cascada de la coagulación sobre la membrana de las plaquetas activadas y en la activación plaquetaria secundaria. Es por tanto la pared del vaso arterial, dañado con lesiones ateroescleróticas, interaccionando con las plaquetas, el mecanismo fundamental de trombosis, jugando un papel muy secundario las alteraciones de la hipercoagulabilidad de la sangre y

del flujo sanguíneo. Los factores genéticos relacionados con los receptores plaquetarios, enzimas de oxido-reducción y la homocisteina tienen un papel menor. Los fármacos antitrombóticos indicados en la trombosis arterial son los agentes antiplaquetarios que actúan sobre los receptores: inhibidores de P2Y12, antagonistas de receptores IIb/IIIa y el AAS.

En la aurícula izquierda, donde se originan los trombos que ocasionan los embolismos sistémicos y los ictus, el mecanismo trombótico es similar al del territorio venoso. Asi como en las arterias hay un entorno de fuerza de cizallamiento elevada, en la orejuela de las aurículas existe un gran volumen y baja fuerza de cizallamiento por lo que los trombos allí originados son similares en su composición y características de crecimiento a los venosos (71, 72). Por ello los fármacos anticoagulantes son también mas efectivos en la prevención del ictus relacionado con la FA que los agentes antiplaquetarios (Tabla 6 y Figura 4).

	Trombo arterial (Síndrome coronario agudo)	Trombo venoso (TVP y EP)	Trombos en la FA
Tipo de trombo	Arterial	Venoso	Similar al venoso
Composición	Rico en plaquetas	Rico en fibrina	Rico en fibrina
Tamaño	Pequeño	Grande	Grande
Crecimiento	Rápido	Lento	Lento
Localización	Arterias pequeñas (coronarias)	Venas grandes	Aurículas (usualmente orejuela izquierda)
Evolución potencial	Infarto de miocardio	Embolia de pulmón	Ictus isquémico / Embolismo sistémico
Antiagregantes plaquetarios	Utilidad comprobada	No	No recomendable

Tabla 6. Características y patogenia del trombo arterial y venoso (71)

TVP: trombosis venosa profunda. EP: embolia de pulmón.

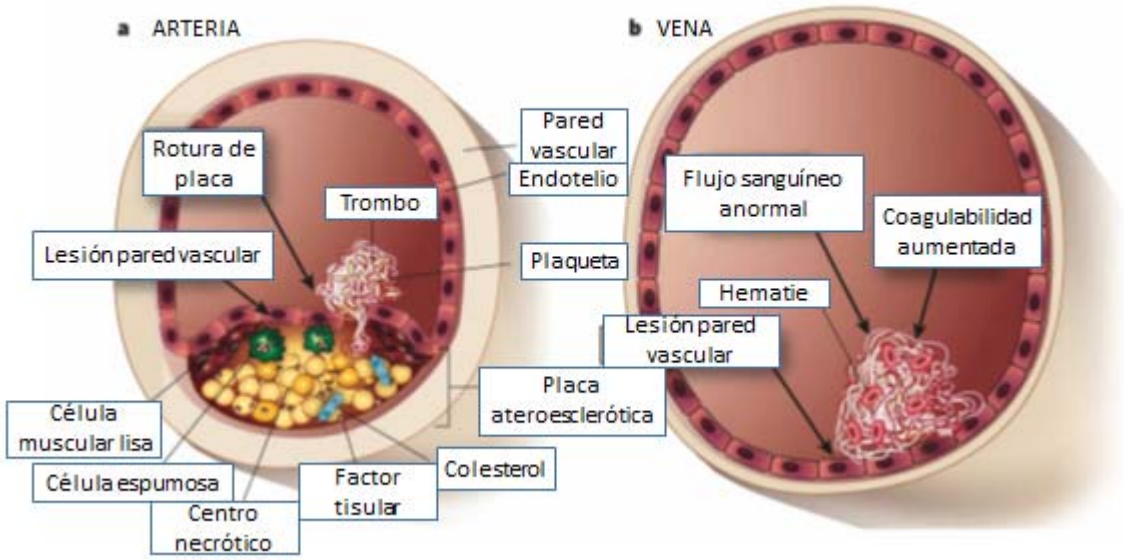


Figura 4. Características del trombo arterial y del trombo venoso (tomado de Mackman N (71))

C-2. Elección de anticoagulante y eficacia de lo diversos tipos de tratamiento del trombo auricular y venoso

En el tratamiento antitrombótico de la FANV cuando se establece la indicación de anticoagulación , es preferible el uso de los ACODs (dabigatran , rivaroxaban y apixaban) sobre los AVK. Los AVK han demostrado una disminución de un 66% (73) en el riesgo de ictus, con respecto al riesgo basal , la cual se ha mantenido a pesar del descenso ocurrido en los últimos años de la puntuación en la escala $CHADS_2$ de los pacientes con FANV. Sin embargo diversos metaanálisis con los datos obtenidos de los ensayos clínicos fundamentales de los ACODs (RE-LY con dabigatran, ROCKET-AF con rivaroxaban y ARISTOTLE con apixaban) han demostrado una reducción significativa de ictus (OR 0,85, IC 95% 0,74-0,99) con una marcada reducción en el ictus hemorrágico (RR 0,48, IC 95% 0,36-0,62) con una marcada reducción en mortalidad por cualquier causa y una tendencia a la disminución de sangrado mayor (74, 75). Sigue siendo preferente el uso de los AVK en ciertas situaciones como los pacientes cómodos con su uso y un TTR de al

menos el 65% , insuficiencia renal severa con aclramiento de creatinina < 30 ml/mn y ciertas contraindicaciones (tratamiento con fenitoina o tratamiento antiretroviral con inhibidores de la proteasa).

La HBPM esta indicada en múltiples situaciones (ETV, IAM y síndrome coronario agudo, cierto tipo de ictus y AIT etc) pero no se ha evaluado su uso en la FANV, prefiriéndose en cualquier circunstancia y especialmente a largo plazo los AVK sobre la HBPM.

En el tratamiento de la ETV (EP y TVP) el tratamiento estándar es la HBPM seguido de AVK o HBPM a largo plazo. En la ETV no hay estimaciones de recurrencia y muerte sin anticoagulación (desde el estudio inicial de Barritt de 1960). En un metaanalisis de 13 estudios de cohortes y 56 ensayos clínicos randomizados (76) el riesgo de recurrencia con anticoagulación fue de 3,4% . En metaanalisis recientes de los ensayos clínicos fundamentales de los ACODs en ETV (RECOVER y REMEDY con dabigatran, EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE con rivaroxaban y AMPLIFY y AMPLIFY-extension con apixaban) la reducción de riesgo absoluto de recurrencia con ACODs con respecto a AVK fue del 10% (2% IC 1,6-2,4% vs 2,2%, IC: 1,8-3% respectivamente con RRR 10% y reducción del riesgo absoluto del 0,2%) pero sobre todo con una reducción del sangrado del 39-40% (77-79).

En el momento actual los ACODs son una alternativa a valorar , sobre todo en relación con su disminución en la incidencia de sangrado, además de su mayor comodidad de uso por ausencia de necesidad de monitorización y menos interacciones. Su uso sería especialmente útil en el tratamiento a largo plazo y extendido, siendo las recomendaciones para continuar con AVK las mismas que se han expuesto en el caso de la FANV.

D- Relación FA y enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

D-1. Relación cronológica de la FA y la ETEV

La FA se asocia con la ETV en un determinado porcentaje de pacientes y la relación entre ellas puede ser causal de una sobre otra, o simplemente de coexistencia por compartir factores etiológicos. La FA siempre se ha estudiado en el contexto de enfermedad arterial, principalmente en el de la HTA , el IAM y la IC pero poco en el contexto de ETV. Los estudios de prevalencia de FA en la embolia de pulmón (EP) varían de una forma muy amplia y siempre se han realizado con propósitos diagnósticos de EP sin haberse aclarado por completo la relación entre estas dos patologías.

El primer tipo posible de relación entre FA y ETV y el que clásicamente más se ha postulado es la consideración de la FA como una consecuencia de la ETV en su forma de EP. Tradicionalmente se ha considerado que, en el seno de la sobrecarga de presión que supone la EP cuando el lecho arterial se ocluye en más del 30-50% junto con el efecto de sustancias vasoconstrictoras (tromboxano A2, serotonina), se produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) con el resultado de dilatación aguda del ventrículo derecho con aumento de presión, de volumen y de tensión de la pared, con posterior activación neurohumoral , que ejerce un efecto cronotropo e inotropo positivo en el miocito de este ventrículo. La vasoconstricción sistemica añadida aumenta aún más la presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP). Todos estos mecanismos intentan compensar la obstrucción al flujo, mediante la prolongación de la contracción del VD a costa de ocasionar movimiento paradójico del septo interventricular (MPS) y desincronización de ventrículos con peor llenado de VD. Por último el aumento de la poscarga y de la tensión del VD puede transmitirse retrógradamente a las aurículas y ocasionar FA (64).

Aunque la EP puede ser la causa de la FA en un determinado numero de casos, la prevalencia de FA en la población con EP al diagnóstico parece estar sólo minimamente aumentada con respecto a la de la población general comparable en edad y otras características. Oscila en las distintas series entre 0 y 21% (80-85), existiendo gran diferencia entre ellas en cuanto al tamaño muestral, edad y gravedad de la EP. La prevalencia más baja se encuentra en series de pacientes mas jóvenes y sin enfermedad preexistente (0% en una serie pequeña de 90 pacientes sin enfermedad preexistente (80) y 4-4,6 %,en las series de Stein y de Gex (81, 82)) con edad media de 54 y 59 años y las más altas en las que se seleccionan, al

menos parcialmente, la FA de reciente comienzo con 11% (83), y las EP graves con hasta 14,7% en pacientes con EP de carácter masivo y submasivo (84).

Parece que en la EP se encuentra FA con mayor frecuencia de lo esperable, solamente en las EP más severas y en poblaciones de mayor edad, por lo que es posible que la FA sea consecuencia de ella en un pequeño numero de casos y no es útil para el diagnóstico de EP. Otras alteraciones electrocardiográficas son mucho más frecuentes en el momento de la EP, encontrándose hasta en 50-90% de los casos (86). La más relevante es la inversión de la onda T en precordiales por estar correlacionada con hipertensión pulmonar, disfunción de ventrículo derecho y gravedad del TEP (está presente en 85% de la EP masiva y en 18% de la submasiva) (86). Sin embargo, tampoco son útiles para el diagnóstico por su escasa sensibilidad y especificidad, no estando incluidas en las escalas diagnósticas de la EP (57, 59, 87, 88).

La FA también puede ser consecuencia de la EP a largo plazo, resultado de una disfunción cardiaca residual que a largo plazo produciría la FA. En este sentido existen estudios en los que se objetiva un aumento de incidencia de FA de hasta 63% en los sujetos con EP previa respecto a los que no la padecieron sobre todo en los primeros 6 meses de la EP con un HR de 1,6 (89).

En segundo lugar, la FA puede ser causa de la EP, al poderse considerar un estado protrombótico y constituir un factor de riesgo de la ETV. La trombogénesis en la FA no parece ser solamente consecuencia del éstasis en una aurícula que se contrae poco sino que la FA parece ser un autentico estado de hipercoagulabilidad protrombótico con participación de los 3 elementos de la triada de Virchow: éstasis sanguíneo, lesión en la pared del vaso y alteración de los constituyentes de la sangre. El éstasis en las aurículas se produce en las orejuelas, espacio acabado en fondo de saco con entrada estrecha, donde se foman mas trombos, tanto en FA como en ritmo sinusal. En la FA hay daño endocárdico anatómico y funcional con edema y transformación fibrinosa de un endocardio rugoso y encogido con áreas de denudación y agregación trombótica, más severo con presencia de valvulopatía, aunque también ocurre en su ausencia, y en la aurícula izquierda.

Los cambios estructurales no sólo ocurren en las aurículas ya que se ha identificado placas aórticas hasta en 57% de pacientes con FA, siendo el 25% complejas (más

gruesas de 4 mm o con pedunculación o ulceración) y no sólo en el endocardio sino también en la matriz extracelular. Los cambios plasmáticos de metalo-proteinasas, sus inhibidores y el TGF, muy relacionados con comorbilidades como la HTA alteran la matriz extracelular con alteración de la conducción y facilitación de la trombogenesis. La hipercoagulabilidad sanguínea se expresa a través de activación de plaquetas y proteínas de la coagulación, aumento de turn-over de la fibrina y aumento de índices protrombóticos como aumento de fragmentos de protrombina 1 y 2, de complejos trombina-antitrombina etc. El dímero D puede estar aumentado y predecir la existencia de trombos en las aurículas y de ictus y puede servir como indicador del grado de hipercoagulabilidad.

La activación de la coagulación también depende de la dilatación de la aurícula, habiéndose asociado la sobreexpresión del factor von Willebrand como índice de disfunción y daño endotelial con el tamaño de la AI y la existencia de trombos. Por último, también hay cambios peor establecidos en fibrinólisis y en las plaquetas (90).

Este estado protrombótico producido por la FA puede condicionar la aparición de EP, habiendo estudios epidemiológicos que lo sugieren. En un estudio prospectivo de más de 6.000 pacientes con ETV, la FA fue un factor de riesgo independiente para su desarrollo (OR de 1,96 para EP y 1,46 para la TVP) (91), y en una serie de pacientes con ictus, la FA fue el factor de riesgo mas relevante para el desarrollo de ETV(92). La posible predisposición de la FA para el desarrollo de EP va en consonancia con estudios en los que se objetiva mayor incidencia de EP en paralelo con la mayor incidencia de ictus, a mayor puntuación en la escala $CHADS_2$ (93).

La secuencia de FA previa a la EP puede además estar determinada, en algunos casos por un mecanismo directo causal de la FA produciendo EP a través de la embolización al pulmón de trombos originados en la aurícula derecha. Existen estudios necrópsicos y de imagen con ecocardiograma que así lo sugieren (94-98).

En último lugar, y lo que probablemente ocurre en la gran mayoría de casos, la FA puede estar presente en pacientes con ETV como comorbilidad. La frecuente coexistencia se justifica por la existencia de factores de riesgo comunes para el desarrollo de ateroesclerosis (similares a los de FA) y de tromboembolismo venoso incluyendo la activación de plaquetas y de la coagulación inherente a la primera (90).

En este sentido hay estudios que sugieren la relación de la ETV idiopática con la enfermedad arterial detectada mediante medios de imagen y por hechos epidemiológicos. En una serie de pacientes con ETV se realizó ecografía carotídea obsérvandose placa carotídea en 47,1% de los pacientes con ETV idiopática y sólo en 27,4% de los pacientes con ETV secundaria (OR 1,8), sin aterosclerosis clínica en ninguno de ellos (99). En estudios de pacientes con enfermedad arterial periférica establecida se ha encontrado un alta prevalencia de trombosis venosa siendo el índice tobillo-brazo un factor de riesgo independiente para el desarrollo de TVP (100). Por otro lado en estudios prospectivos de pacientes con EP se ha observado el desarrollo de hasta 60% más eventos cardiovasculares, 3-5 años tras un episodio de EP en los enfermos que habían padecido una EP idiopática respecto a la asociada a factores de riesgo (101-103).

D-2. FA como factor pronóstico de la ETEV. Las escalas de riesgo

La FA puede tener papel pronóstico a corto plazo en la EP, al igual que parece tenerlo en la insuficiencia cardiaca y en el infarto agudo de miocardio. La modificación de la hemodinámica del TEP por la FA puede contribuir a un peor pronóstico. La pérdida de la función de refuerzo de la contracción de la AD que supone la FA, con el consiguiente compromiso del llenado del VI, el aumento del consumo de O2 con acortamiento de la diástole, la reducción del aporte de O2 al miocardio y el empeoramiento de la isquemia que conllevan las frecuencias altas explicarían el mayor riesgo de la coexistencia de los dos procesos.

No obstante, no se ha demostrado por completo el valor pronóstico de la FA e incluso en algún estudio se sugiere lo contrario, aunque sobre una serie pequeña de pacientes (104). El pronóstico en la EP depende fundamentalmente de la función del VD, la reserva cardiopulmonar y de la carga trombotica. Se determina a través de los medios de imagen (angio TC pulmonar y ecocardiograma), los marcadores de daño tisular y miocárdico y la consideración de una serie de signos clínicos y de comorbilidades que se recogen y cuantifican como escalas. Se expresa generalmente como mortalidad a 30 días. El principal dato pronóstico y que confiere un alta mortalidad es el fracaso agudo del ventrículo derecho expresado por hipotensión arterial persistente y shock cardiogénico.

Las escalas PESI y PESIs (Pulmonary Embolism Severity Index) son las más utilizadas y validadas para evaluar el pronóstico de la ETV, aunque existen otras escalas, como la de Ginebra (105-107). Las escalas PESI identifican bien los pacientes con EP de bajo riesgo (PESI 0 y PESI I conllevan una mortalidad a 1 mes de 0-1,6%) (Tabla 7). La combinación de elevación de los marcadores bioquímicos (troponinas y BNP) con la objetivación de disfunción del VD por imagen identifica a los pacientes de riesgo intermedio (mortalidad a 30 dias entre el 1 y el 15%), que a su vez se subclasifica en intermedio alto o bajo según existan una o las dos circunstancias.

	PESI	PESI simplificado
Edad	Edad en años	1 punto (si edad > 80 años)
Sexo varón	10 puntos	
Cancer	30 puntos	1 punto
Insuficincia cardiaca cronica	10 puntos	1 punto
Enfermedad pulmonar crónica	10 puntos	
Frecuencia cardiaca > 110 lat por mn	20 puntos	1 punto
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg	30 puntos	1 punto
Frceuencia respitratoria > 30 por mn	20 pùntos	
Temperatura < 36ºC	20 puntos	
Estado mental alterado	60 puntos	

Saturación arterial de oxígeno < 90%	20 puntos	1 punto
	Clase I: ≤ 65 puntos muy bajo riesgo (mortalidad a 30 días 0-1,6%) Clase II: 66-85 puntos: bajo riesgo (1,7-3,5%) Clase III: 86-105 puntos: riesgo moderado (mortalidad 3,2-7,1%) Clase IV: 106-125 puntos: alto riesgo (mortalidad 4-11%) Clase V: > 125 puntos muy alto riesgo (mortalidad 10-24,5%)	0 puntos: mortalidad a 30 días 1% ≥ 1 punto: mortalidad a 30 días 10,9%

Tabla 7. Escalas pronósticas de EP , PESI y PESIs

Cuando el pronostico de la EP es de bajo riesgo, es posible considerar el tratamiento ambulatorio (en la TVP es posible realizarlo hasta en un 70-90% de los pacientes, estando solo contraindicado por razones de edad, comorbilidad o tendencia al sangrado). Además de las escalas PESI existen otras escalas o herramientas para el predecir el pronóstico del TEP, útiles para identificar a los pacientes de bajo riesgo (HESTIA, LR-PED, GRACE, Índice de shock, Argterof, Uresandi) (108). De entre ellas cabe destacar la escala HESTIA (109), específicamente diseñada para posibilitar el tratamiento ambulatorio de los pacientes con EP siendo validada con una población de 496 pacientes con 275 tratados en domicilio con igual o mejor morbilidad y mortalidad que los tratados en el hospital. Dicha escala consta de 11 parámetros que incluyen muchos de los valorados en las escalas PESI añadiendo otros en relación con la comorbilidad. Se calcula que con una correcta estratificación del riesgo , hasta un 50% de los pacientes con EP podrían realizar tratamiento ambulatorio.

Además de los parámetros clínicos recogidos en las escalas PESI hay muchos otros con consideración pronóstica recogidos en la literatura, y que suelen expresar comorbilidad, baja reserva cardiopulmonar y carga trombótica. Entre otros destacan el síncope, el índice de shock, la TVP sintomática añadida a la EP, etc… (110). Los dos principales registros de pacientes con ETV, que recogen los hallazgos

clínicos de pacientes con la enfermedad, el International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) (32) y el Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica venosa (RIETE) (33), que aportan otros factores pronósticos en el mismo sentido. El ICOPER añade a la edad, hipotensión, taquipnea e insuficiencia cardiaca, la existencia de cáncer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el RIETE además de la edad y el cáncer, la inmovilización por enfermedad neurológica en la mortalidad a tres meses.

La FA no está incluida en las escalas de riesgo de la ETV, pero sí se ha considerado como posible factor pronóstico independiente. Es de suponer que en muchos casos de taquicardia e insuficiencia cardiaca, parámetros clínicos considerados como pronósticos en todas las escalas, exista una alta frecuencia de FA, pero además, ciertos estudios de cohortes han encontrado la FA como factor pronóstico independiente para mortalidad a 15 días (83) y a 1 y 6 meses (85) sobre todo en EP de bajo riesgo (111).

E. Registros de FA y ETV

El papel de los registros de pacientes para distintas patologías está cada vez más aceptado como herramienta metodológica en el conocimiento científico en el ámbito de la medicina. Aunque no ofrecen el rigor de los resultados de los ensayos clínicos, permiten profundizar en el conocimiento de las características clínicas, la evolución natural, el resultado de los diversos tratamientos y otros datos, de las diversas patologías a las que están dedicados, en el mundo real.

En los ensayos clínicos, “patrón oro” del estudio de las opciones terapéuticas aplicables en los seres humanos enfermos, los pacientes son incluidos de forma seleccionada y en numero limitado según estrictos criterios de inclusión y exclusión, con dosis fijas de determinados medicamentos y según rígidos protocolos de estudio. Consiguen un entorno “controlado”, por lo que las conclusiones que se derivan poseen gran fiabilidad al disminuir al máximo las influencia de elementos o variables confusoras. Como contrapartida la extrapolación a la población general de los resultados de estos estudios tan controlados, a veces genera dudas, ya que no se incluyen en la población de estudio muchos tipos de pacientes por diversos

motivos como son la coexistencia de otras patologías, las edades extremas, el estado de embarazo, etc.

Sin embargo, los registros de enfermedades obtienen evidencia de lo que sucede en la vida real, estudiando a todo tipo de pacientes, que no se seleccionan y que por tanto son portadores de múltiples patologías o de comorbilidad abundante o severa. Tienen el inconveniente de utilizar dosis de medicamentos variables y de recogida de los eventos evolutivos de la enfermedad de forma frecuentemente incorrecta por defecto o por exceso.

Los registros de pacientes con FA con mas pacientes incluidos en el momento actual son el Global Anticoagulant Registry in the Field "Garfield" (112), SPRINT-AF (113) PREFER (114) y ORBIT-AF (115).

El registro mas amplio de pacientes con ETV es el registro RIETE (116, 117). Existen otros de menor numero de pacientes como el IPER (Italian Pulmonary Embolism Registry) (118) y algunos en curso pero aún no disponibles (PREFER-VTE, XALIA , ETNA-VTE , GARFIELD-VTE).

F. Tratamiento anticoagulante en FA y ETV: historia de las escalas

F-1. Escalas de riesgo de ictus y sangrado en la FA

Uno de los aspectos mas importantes del tratamiento de la FA y el principal de la ETV es el tratamiento anticoagulante. La indicación del tratamiento anticoagulante en la FANV depende del beneficio clínico neto que se obtenga con el mismo y depende del balance entre el riesgo de ictus, inherente a la FA, y del riesgo de sangrado que conlleva dicho tratamiento. Estos riesgos son difíciles de calcular y para hacerlo se utilizan unas escalas validadas.

Las escalas asignan una puntuación a una serie de factores de riesgo para desarrollar ictus o hemorragia, conocidos a partir del estudio de cohortes de

pacientes con FA o de pacientes anticoagulados: edad, sexo, antecedentes de ictus / AIT y otras comorbilidades y factores de riesgo vascular. La suma total de puntos predice el riesgo de ictus o de hemorragia según el tipo de escala.

Para el riesgo de ictus se utilizan las escalas $CHADS_2$ y CHA_2S_2-Vasc que son las más ampliamente aceptadas y recomendadas en las guías de FA. La escala $CHADS_2$ (23) se elaboró como una amalgama de dos escalas previas (AFI y SPAF) (119, 120). La validación original se realizó con población del NRAF ("National Registry of AF") de Medicare de 1.733 pacientes entre 65 y 69 años de edad con FA recurrente o sostenida de 25 centros sanitarios, hospitalizados o ambulatorios, y posteriormente se realizaron nuevas validaciones.

Aunque útil, posee poco valor predictivo con un estadístico-C (parámetro que oscila entre 0,5 y 1 con valor considerado adecuado si > 0,7-0,8) de aproximadamente 0,58. El score $CHADS_2$ dividía originalmente el riesgo en bajo con 0 puntos, moderado con 1-2 puntos y alto con 3 ó mas puntos, modificándose posteriormente con la inclusión de la puntuación de 2 en alto riesgo (incluyendo 2 puntos como moderado disminuía el valor predictivo al incluir a la mayoría de los pacientes en ese grupo) (121). Esta clasificación es algo artificial y la escala se basa en los "brazos" de pacientes no anticoagulados con warfarina de ensayos clínicos y estudio de cohortes realizados en los años 90, en las que muchos FR no fueron bien definidos o incluidos.

Las poblaciones que originaron la escala AFI (Atrial Fibrilation Investigators) fueron recogidas de 5 ensayos clínicos randomizados antes de 1994 con inclusión de 3.432 pacientes, con edad media de 69 años y en los que la TA media fue de 142/82, 46% tenía HTA, 14% diabetes mellitus y 6% antecedentes de ictus o AIT como datos mas relevantes (119). La escala SPAF se obtuvo de 2.012 pacientes participantes en los ensayos clínicos SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) reclutados de 1985 a 1997 en los que la edad media era de 69 +/- 10 años, 28% eran mujeres, 27% tenía FA paroxística, 52% HTA, 9% IAM, 15% DM , 8% AIT o ictus y 21% insuficiencia cardiaca (120). En la tabla 8 se pueden ver las características de las poblaciones de origen de la escala $CHADS_2$.

Características	Ensayo clínico AFI (n: 3.432) Población de derivación	Ensayo clínico SPAF (n: 2.012) Población de derivación	Estudio NRAF (n: 1.733) Población de validación
Edad media (años)	69	69	81
Insuficiencia cardiaca (%)	22	21	56
HTA (%)	46	52	56
Mujeres (%)	34	28	58
Diabetes mellitus (%)	15	15	23
Ictus o AIT previo (%)	17	8	25
Aspirina	38	100	31

NRAF: National Registry of Atrial Fibrillation; AFI: Atrial Fibrilation Investigators;SPAF: Stroke Preventiion in Atrial Fibrillation

Tabla 8. Características de las poblaciones que originaron la escala $CHADS_2$.

Las validaciones posteriores confirmaron la validez de la escala $CHADS_2$ tanto en pacientes anticoagulados como en no anticoagulados. Un estudio de cohortes de 11.526 pacientes seguidos durante 3 años demostró la seguridad de la anticoagulación con riesgo de hemorragia pequeño y eficacia de la warfarina en la prevención del ictus, conservando la escala $CHADS_2$ su validez en pacientes anticoagulados (122) (Tabla 9). Un meta-analisis de 205.939 pacientes procedentes de 12 estudios de cohortes confirmó la capacidad predictiva de la escala, con o sin tratamiento anticoagulante (123)

Características	Tasa de eventos por 100 personas/año (95% IC) Tomando warfarina	Tasa de eventos por 100 personas/año (95% IC) No tomando warfarina	RR (95% IC)
Puntuación CHADS2 basal (Nº de pacientes)			

0 (2.557)	0,25 (0,11-0,55)	0,49 (0,30-0,78)	0,50 (0,20-1,28)
1 (3.662)	0,72 (0,50-1,03)	1,52 (1,19-1,94)	0,47 (0,30-0,73)
2 (2.955)	1,27 (0,94-1,72)	2,50 (1,98-3,15)	0,51 (0,35-0,75)
3 (1.555)	2,20 (1,61-3,01)	5,27 (4,15-6,70)	0,42 (0,28-0,62)
4 (556)	2,35 (1,44-3,83)	6,02 (3,90-9,29)	0,39 (0,20-0,75)
5-6 (241)	4,60 (2,72-7,76)	6,88 (3,42-13,84)	0,67 (0,28-1,60)

CHADS2: 2 puntos si ictus previo, 1 punto si insuficiencia cardiaca, HTA, edad > 75 o diabetes mellitus.

Tabla 9. Tasa de eventos (ictus) según $CHADS_2$ basal y tratamiento con warfarina en 11.526 adultos con FA (122).

Sin embargo la escala $CHADS_2$ tiene limitaciones de capacidad predictiva, ya que incluso la puntuación de 1, o riesgo moderado, proporciona un beneficio para la anticoagulación con warfarina (124), al no incluir ciertos factores de riesgo de tromboembolismo. Añadiéndose factores que modifican el riesgo de ictus se obtuvo la escala CHA_2DS_2-Vasc (24) . Esta escala enfatiza en los FR mayores (ictus , AIT y edad mayor de 75 años) considerándose al resto clínicamente relevantes no mayores (10) e identifica mejor a los pacientes con bajo riesgo real, como aquellos con puntuación de 0 , los cuales probablemente no requieren tratamiento antitrombótico (< de 1% de eventos). Esta escala CHA_2DS_2-VASc validada inicialmente (24), y mas tarde revalidada en diversas poblaciones, con y sin anticoagulación (123), es la que se recomienda en la mayoría de las guías actuales de tratamiento de la FA . Sin embargo el estadístico-C de 0,60, sólo es marginalmente mejor que el de la escala $CHADS_2$, la cual sigue siendo la recomendada para su uso en guias actuales de FA (22).

En la tabla 10 se describen las escalas $CHADS_2$ y CHA_2DS_2-VASc con las tasas de ictus según puntuación total y según validaciones iniciales de Gage et al (23) y Lip et al (24).

$CHADS_2$	Puntuación	Puntuación $CHADS_2$	Tasa de ictus ajustada (%/año)
Insuficiencia cardiaca congestiva	1	0	1,9%
Hipertensión arterial	1	1	2,8%
Edad ≥ 75 años	1	2	4%
Diabetes Mellitus	1	3	5,9%
Ictus/AIT/Tromboembolismo	2	4	8,5%
		5	12,5%
Puntuación máxima	6	6	18,2%
CHA_2DS_2-VASc	Puntuación	Puntuación CHA_2DS_2-VASc	Tasa de ictus ajustada (%/año)

Insuficiencia cardiaca congestiva/ Disfunción de VI	1	0	0
Hipertensión arterial	1	1	0,7%
Edad ≥ 75 años	2	2	1,9%
Diabetes mellitus	1	3	4,7%
Ictus/AIT/tromboembolsimo	2	4	2,3%
Enfernedad vascular (IAM previo, EAP o placa aórtica)	1	5	3,9%
Edad 65 – 74 años	1	6	4,5%
Sexo femenino	1	7	10,1%
Puntuación máxima	9	8	14,2%
		9	100%

AIT: accidente isquémico transitorio; VI: ventrículo izquierdo; EAP: enfermedad arterial periférica

Tabla 10. Escalas de estratificación de riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular

Para el riesgo de hemorragia, son aplicables gran parte de los factores de riesgo de ictus. No obstante, es imprescindible una escala de predicción de sangrado en pacientes con tratamiento anticoagulante y FA, que sea de fácil aplicación,. Existen varias escalas predictivas, algunas difíciles de aplicar por basarse en sistemas complejos de puntuación (125). Otras no son oportunas porque sus resultados derivan de poblaciones de pacientes anticoagulados, no sólo por FA, sino por otras causas, como la escala OBRI (Outpatient Bleeding Risk Index) (126).

Las escalas HEMORR2HAGES (127) y HAS-BLED(26) se derivaron de cohortes de pacientes con FA y después fueron convenientemente validadas. Esta última es la más ampliamente utilizada y recomendada en las guías actuales de tratamiento de la FA. La escala HAS-BLED (26) fue derivada de una población de una cohorte de

3.978 pacientes del Euro Heart Survey (fracción de la cohorte completa con seguimiento) (128) y validada en la misma población y en otras posteriores.

En la cohorte completa de Euro Heart Survey (5.333 pacientes entre 2003 y 2004) la edad estaba entre 65 y 71 años, las mujeres eran el 42% y las frecuencias de los factores de riesgo vascular y las comorbilidades mas relevantes fueron: HTA 62-64%, enfermedad coronaria 29-36%, IC 23-49%, EPOC 11-18%, ictus o AIT previo 3-9%, cáncer 5-6%, sangrado previo 1-35 e IC 4-8%. Esta escala en la validación inicial dio un "estadístico C" de 0,72, llegando hasta el 0,85 y 0,91 en algunos subgrupos (sin tratamiento antitrombótico y solo con agentes antiplaquetarios respectivamente).

La población de validación más extensa del HAS-BLED fue una gran cohorte de 7.329 pacientes anticoagulados con riesgo moderado y alto de embolismo y FA, participantes en los ensayos clínicos SPORTIF III y V (Stroke Prevention Using an Or Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation) (129). Se evaluó el valor predictivo de sangrado severo de varias escalas de estratificación de riesgo de hemorragia. Fueron reclutados antes de 2003 y 2005 respectivamente, en ensayos abiertos que comparaban ximelagatran con warfarina. La edad media de los participantes era de más de 70 años, siendo el 31% mujeres y con las siguientes comorbilidades mas frecuentes: HTA 77%, DM2 23,5%, enfermedad coronaria 44,7%, antecedentes de AIT/ictus 21%, $CHADS_2$ 2,2%, insuficiencia renal (ClCr < 50 ml/min) 12,8% y sangrado previo 6,2%. De las escalas evaluadas, la HAS-BLED fue la que mejor capacidad predictiva ofreció con un estadístico-C de 0,50-0,67, algo mejor para pacientes sin tratamiento previo con warfarina, 0,68.

En resumen , la escala HAS-BLED es útil y fácil de usar pero el valor predictivo es bajo para el paciente individual. En la tabla 11 se define la escala y su sistema de puntuación con la predicción de sangrado según la puntuación total de acuerdo con la validación inicial (24). Se considera alto riesgo de sangrado una puntuación total ≥ 3.

	Característica clínica *	Puntos	Puntuación (máximo 9 puntos)	Sangrado por 100 pacientes /año

H	Hipertensión arterial	1	0	1,13
A	Función hepática o renal anormal	1 ó 2	1	1,02
S	Ictus	1	2	1,88
B	Sangrado	1	3	3,74
L	INR lábil	1	4	8,70
E	Edad avanzada	1	5 a 9	No datos
D	Uso de fármacos o alcohol	1 ó 2		

Hipertensión arterial: tensión arterial sistólica > 160 mmHg. Función renal anormal: diálisis crónica, transplante renal o creatinina ≥ 200 micromol/l (2,3 mg/dl). Función hepática anormal: hepatopatía crónica, cirrosis o bilirrubina > 2 veces el LSN con ASAT/ALAT/FA > 3 veces el LSN. Sangrado: historia de sangrado previo o predisposición a sangrado (diátesis hemorrágica o anemia). INR lábil: cifras de INR altas o inestables o TTR < 60%. Fármacos o alcohol: uso simultáneo de fármacos como antiplaquetarios o AINEs o consumo regular de alcohol

Tabla 11. Escala de riesgo de sangrado HAS-BLED

Por último es de notar la escasa especificidad de las escalas $CHADS_2$ y CHA_2DS_2-VASc , ya que son también marcadores de riesgo vascular y fragilidad de los pacientes y por tanto puntuaciones elevadas se han relacionado además de con la prediccción del ictus, con la mortalidad en el ictus establecido , la incidencia de EP (93) y otros eventos clínicos adversos en pacientes con FA. Incluso son válidas para predecir estos eventos adversos en situaciones fuera de la FA como en pacientes con marcapasos o disfunción del nodo sinusal (130) .

F-2. Escalas de predicccion de recurrencia y de sangrado en ETV

Para el tratamiento a largo plazo de la ETV no existen escalas de riesgo estandarizadas para la predicción del riesgo de recurrencia y sangrado. Para el riesgo de recurrencia de un evento no provocado o idiopático se pueden utilizar las escalas de Rodger (bajo riesgo de recurrencia en mujeres con no mas de uno de los siguientes factores: IMC > 30, SPT, DD elevado, edad > 65 años) (131) Viena (sexo mujer y localización TVP distal con respecto a TVP proximal o EP , ambos factores

con menos riesgo, y se añade la determinación de DD) (132) y DASH (DD, edad, sexo y terapia hormonal) (133).

Para calcular el riesgo de sangrado la única validada en población con ETV es la escala RIETE (134) . La escala incluye edad > 75 años (1 punto) , cáncer (1 punto) , sangrado reciente (2 puntos) , creatinina > 1,2 mg/dl (1,5 puntos) anemia (1 punto) y evento de ETV en forma de EP (1 punto) . La puntución total clasifica a los pacientes en bajo riesgo de sangrado con 0 puntos , riesgo intermedio con 1 a 4 puntos y riesgo alto con > de 4 puntos. Las escalas HAS-BLED y HEMORR2HAGES no han sido validadas en población con ETV y no deben utilizarse en este contexto.

En el momento actual el calculo del riesgo de sangrado mas utilizado es el que proporciona la ACCP (Tabla 12) , realizado en base a la existencia de 1 , 2 o más, o ninguno de 17 factores de riesgo reconocidos en la literatura, y mediante el cual se decide la conveniencia del tratamiento extendido con anticoagulantes en la ETV idiopática o no provocada (65).

FACTORES DE RIESGO DE SANGRADO EN PACIENTES CON ETV (ACCP)
Edad > 65 años (contabilizar como 2 si > 75 años)
Sangrado previo
Cancer (contabilizar como 2 si metastásico o altamente vascular)
Insuficiencia renal
Insuficiencia hepática
Diabetes Mellitus
Trombocitopenia
Ictus previo (especialmente si hemorrágico)
Anemia
Tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios o AINEs
Cirugía reciente
Caidas frecuentes
Abuso de alcohol

Capacidad funcional reducida	
Mal control de INR con AVK	
Bajo rieso (no factores de riesgo) :	1,6% de sangrado en 3 primeros meses y 0,8%/año después
Riesgo intermedio (1 factor de riesgo):	3,2% de sangrado en 3 primeros meses y 1,6%/año después
Riesgo alto (2 o más factores de riesgo):	12,8% de sangrado en 3 primeros meses y ≥ 6,5%/año después

Tabla 12. Riesgo de sangrado en pacientes con ETV

G. Justificación

De lo anteriormente expuesto en la introducción se extraen diversas consideraciones. La FA es la arritmia más frecuente en la población y con incidencia en aumento y la ETV es la tercera causa más frecuente de mortalidad cardiovascular. En ambas situaciones la anticoagulación farmacológica es la piedra angular del tratamiento por el protagonismo en las manifestaciones clínicas del trombo venoso y del generado en las aurículas, de características similares al venoso. El tratamiento anticoagulante es eficaz en la FA en la profilaxis del ictus, y en la ETV en la progresión de la trombosis, prevención de complicaciones y de recurrencia, pero tiene en el sangrado mayor su principal efecto secundario, que limita y condiciona su uso.

Los **registros** de pacientes con una patología determinada añaden conocimiento sobre dicha patología en la vida real y aportan pruebas consistentes de la validez de los datos obtenidos por los ensayos clínicos, siendo un complemento imprescindible de los mísmos. Existen diversos registros de pacientes con FA (GARFIELD, SPRINT-AF etc) (112-115) y de ETV (RIETE y otros) (116-118), que proporcionan de forma continuada datos sobre la epidemiología, eficacia de diversos tratamientos y evolución de los pacientes con dichas patologías. También a partir de registros, asi como de estudios de cohortes y ensayos clínicos, se han elaborado diversas escalas pronósticas que permiten realizar una predicción del riesgo de ictus y sangrado en pacientes con FA, siendo las mas utilizadas las escalas CHADS2 , CHA2S2-VASc y HAS-BLED indicándose, de acuerdo con ellas, el tratamiento anticoagulante en esta arritmia. Existen escalas de predicción de riesgo de recurrencia (131-133) y escalas de sangrado (134) en pacientes con ETV pero son poco utilizadas por su poca capacidad predictiva .

La **FA y la ETV** parecen asociarse con frecuencia, con posible relación causal entre ellas en algunos casos, y los pacientes con ETV y FA pueden constituir una subpoblación con características clínicas y evolutivas diferentes a las de los pacientes que solo presentan ETV.

El **pronóstico** de la ETV, considerado como mortalidad a 3-12 meses y como riesgo de recurrencia de ETV, de ictus y de hemorragia, puede estar condicionado por la coexistencia de FA, bien por ser un posible marcador de severidad de la ETV o de frgailidad y mayor comorbilidad.

Las indicaciones del **tratamiento anticoagulante** y de su mantenimento a largo plazo son diferentes en la ETV y en la FA. En la **ETV**, de acuerdo con la evidencia de ensayos clínicos randomizados recogida en las **guías actuales** de tratamiento antitrombótico (65-68), se recomienda 3 meses de tratamiento anticoagulante en los pacientes con eventos tromboembólicos venosos secundarios a factores de riesgo transitorio, y a largo plazo o por tiempo indefinido en los ocurridos de forma no provocada o idiopáticos (teniéndose en consideración el riesgo de sangrado), y en los que presentan cáncer activo.

En la **FA** las **guías actuales** (10, 11, 17, 18) recomiendan el tratamiento anticoagulante en pacientes con FA paroxística o persistente y riesgo de ictus

isquémico moderado o alto teniendo en cuenta el riesgo de sangrado. Se aconseja predecir el riesgo de ictus según puntuación en las escalas CHADS2 y CHA2S2-VASc y el riesgo de sangrado según la escala HAS-BLED.

Las **escalas CHADS2 y CHA2DS2-VASc** se desarrollaron a partir de pacientes con FA y sin ETV y posteriormente fueron validadas en esas mismas poblaciones (119, 120, 129, 135, 136) y no hay evidencia de su valor predictivo en los pacientes que sufren ambas patologías.

La escala **HAS-BLED** tuvo también su origen en poblaciones con FA sin ETV y tampoco se ha validado en pacientes con FA y además ETV. Por consiguiente la predicción del riesgo de ictus y de hemorragia en pacientes con FA y ETV puede carecer de la fiabilidad suficiente para tomar decisiones terapéuticas basadas en ella. Por otro lado, no hay escalas recomendadas para la predicción de recurrencia o de sangrado en pacientes con ETV aislada en las guías de tratamiento de la ETV (65-68).

Por último, **el tipo de tratamiento antitrombótico** que se utiliza en la FA y en la ETV es el mismo, ya que se trata en ambos casos de trombos con características de trombo venoso, para los que son de elección los fármacos anticoagulantes, bien sean anticoagulantes orales AVK o los nuevos ACODs, con escaso o ausente papel para los fármacos antiplaquetarios. Las heparinas, fundamentalmente las HBPM, son de eficacia indiscutible al inicio de la anticoagulación y parecen útiles en el tratamiento a largo plazo en los casos de ETV en los que se indican por diversos motivos, principalmente por la presencia de cáncer activo, donde la mayoría de las guías recomiendan HBPM (137-140). En los casos donde además de ETV, con o sin cáncer subyacente, existe FA, se considera habitualmente que la HBPM protege del ictus al paciente. Sin embargo no hay constancia de su eficacia en la prevención a largo plazo del ictus en los pacientes con FA, ya que no ha sido evaluada.

V. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. Los pacientes con ETV y FA constituyen una subpoblación diferente a la de pacientes con las dos patologías por separado, en cuanto a sus características generales y en cuanto a evolución clínica con tratamiento anticoagulante en relación con la incidencia de ictus , la recurrencia de ETV y el desarrollo de hemorragias.

2. La FA puede constituir un factor pronóstico en los pacientes que se presentan con un evento agudo de ETV en sus formas de EP o de TVP.

3. La HBPM tiene demostrada su eficacia a largo plazo en los pacientes con ETV en cuanto a su recurrencia , y es utilizada sobre todo en pacientes con cáncer. Su uso a largo plazo en pacientes con FA no está evaluado ya que habitualmente no se utiliza en esta circunstancia. Dadas las características similares del trombo en la ETV, al de las aurículas de la FA, la HBPM puede ser útil en la asociación de FA y ETV para profilaxis del ictus.

4. Las escalas CHADS2 y HAS-BLED que predicen el riesgo de ictus y sangrado en pacientes con FA, y que son clave en la indicación del tratamiento anticoagulante en esta patología, no son válidas en pacientes que presentan además ETV. Su ausencia de capacidad predictiva en la asociación de estas dos patologías vendría determinada por la ausencia de ETV en las poblaciones de las que se derivaron dichas escalas .

OBJETIVOS

El presente estudio está diseñado para estudiar una amplia población de 28.036 pacientes con evento agudo de ETV que se presentaron como EP o TVP, con o sin FA para:

1) Describir las características clínicas diferenciales de la población con ETV y FA con respecto a la población con ETV sin FA.

2) Determinar el valor pronóstico de la FA en la población con ETV, en cuanto a recurrencia de ETV, incidencia de ictus, complicaciones hemorrágicas y mortalidad.

3) Analizar la evolución cronológica durante los primeros 12 meses tras el desarrollo del evento agudo de ETV, de las complicaciones hemorrágicas, la incidencia de ictus y la recurrencia de ETV en la población con ETV y FA en tratamiento anticoagulante

4) Evaluar la eficacia de la HBPM en comparación con la de los fármacos AVK en los pacientes con FA y ETV en primer lugar en cuanto a prevención de ictus y en segundo lugar en la recurrencia de ETV, complicaciones hemorrágicas y mortalidad tanto en pacientes con cáncer como en los sin cáncer.

5) Validar las escalas de predicción de incidencia de ictus CHADS2 y de predicción de complicaciones hemorrágicas HAS-BLED en la población con FA y ETV para determinar la conveniencia de su uso en estos pacientes. De forma secundaria comparar la recurrencia de ETV, incidencia de ictus, sangrado y mortalidad en función de la puntuación obtenida en cada una de las escalas.

VI. PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionaron todos los pacientes con TEV y FA en el registro Registro Informatizado Enfermedad Tromboembólica (RIETE).

El registro RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica) es un registro observacional de pacientes consecutivos con ETV aguda sintomática confirmada objetivamente , en curso, multicéntrico e internacional (España, Italia, Francia, Israel, Portugal, Alemania, Suiza, República Checa, Macedonia, Grecia, Canada y Ecuador). Comenzó en España en 2001 y 6 años mas tarde la base de datos fué traducida al idioma inglés con el fin de expandir el registro a otros paises , permitiendo ulltimamente a médicos de todo el mundo usarla para buscar el tratamiento más adecuado para sus pacientes . Se han usado datos de este registro para evaluar la evolución tras la ETV aguda, tales como la frecuencia de recurrencia de ETV , sangrado y mortalidad y factores de riesgo para estas evoluciones (103, 141-144).

Criterios de inclusión

Pacientes consecutivos con trombosis venosa profunda (TVP) aguda o embolismo pulmonar (EP), confirmados con pruebas objetivas (ultrasonografía de compresión o venografia con contraste para TVP; TC helicoidal, gammagrafía pulmonar de perfusión-ventilación o angiografía para EP), incluidos en RIETE. Se excluyeron pacientes que participaban en ensayos clínicos terapéuticos con tratamiento ciego. Todos los pacientes (o sus familiares) otorgaron consentimiento oral o escrito para la participación en el registro, de acuerdo con los requerimientos de los comités éticos locales. Este estudio fué aprobado po el Comite Ético del Hospital universitario Germans Trias i Pujol (Badalona, España) y por el Institutional Review Board of NorthShore University Health System (Evanston, Illinois, USA).

Los médicos que participan en el registro RIETE aseguran que los pacientes elegibles se incluyen consecutivamente. Los datos se recogen en un formulario informatizado completado en cada hospital participante y se remiten a un centro coordinador centralizado a través de una dirección " web" segura. El centro coordinador asigna a los pacientes un número de identificación único para mantener la confidencialidad del paciente y es el responsable del manejo de todos los datos.

La calidad de los datos se monitorizan de forma regular electrónicamente, incluyendo revisiones de los mísmos para detectar inconsistencias o errores, que se resuelven contactando con los coordinadores locales. La calidad de los datos se monitorizan también a través de visitas periódicas a los hospitales participantes de organizaciones de investigación contratadas que comparan datos de archivo con los datos remitidos.

Diseño del estudio

Para este estudio, solo se evaluaron los pacientes con FA (conocida antes de la ETV, detectada en el momento de la presentación o antes del alta) y con información disponible para las escalas $CHADS_2$ y HAS-BLED. Esta información se añadió a la base de datos en Febrero de 2009. Por lo tanto, sólo los pacientes reclutados tras esta fecha fueron elegibles para el estudio. El objetivo primario fue la tasa de recurrencias de ETV, ictus isquémico o sangrado mayor que ocurrieron durante el curso del tratamiento anticoagulante. Los objetivos secundarios fueron la muerte por cualquier causa, recurrencia de EP fatal, ictus isquémico fatal y sangrado fatal.

Cada episodio de sospecha clínica de EP o TVP recurrente se investigó por ultrasonografía repetida, venografia con contraste, gammagrafía pulmonar, TC helicoidal o angiografía pulmonar según lo apropiado. El ictus isquémico se diagnostico si el paciente tuvo un evento clínico compatible no resuelto completamente en 24 horas, y tuvo una lesión isquémica cerebrovascular en TC o RMN de sistema nervioso central. Sangrado mayor se definió como un sangrado evidente que requirió una trasfusión de 2 o mas unidades de sangre, fue retroperitoneal, espinal o intracraneal, o fue fatal. EP recurrente fatal, en ausencia de autopsia, se definió como cualquier muerte ocurrida dentro de los 10 días posteriores de EP recurrente, en ausencia de una causa alternativa de muerte. Ictus isquémico fatal, en ausencia de autopsia, se definió como cualquier muerte ocurrida en los 10 días posteriores de un ictus isquémico, en ausencia de causa de muerte alternativa. Sangrado fatal se definió como cualquier muerte ocurrida dentro de los

10 días posteriores a un sangrado mayor, en ausencia de una causa alternativa de muerte.

Variables basales

Los siguientes parámetros se registraron cuando se diagnosticó el episodio índice de ETV: sexo, edad y peso corporal del paciente; presencia de patología coexistente como enfermedad cardiaca crónica, ictus isquémico previo, diabetes, hipertensión, enfermedad hepática crónica, ingesta excesiva de alcohol o hemorragia mayor reciente (menos de 30 días previos a la ETV); presencia de factores de riesgo para ETV; medicación concomitante y datos de laboratorio basales, incluyendo recuentos sanguíneos y niveles séricos de creatinina.

Escalas pronósticas

Los ítems del sistema $CHADS_2$ se evaluaron en el momento del diagnóstico de ETV, y se puntuaron como sigue: insuficiencia cardiaca crónica un punto; hipertensión (definida como historia de hipertensión o tratamiento actual de fármaco anti-hipertensivo) un punto; edad >75 años un punto; diabetes un punto; y ictus isquémico previo 2 puntos.

Los ítems en el sistema HAS-BLED se evaluaron en el momento del diagnóstico de ETV o durante el seguimiento (niveles de INR), y se puntuaron como sigue: hipertensión arterial un punto; función hepática anormal (definida como historia de insuficiencia hepática crónica o niveles >3 x el límite superior de la normalidad de aspartato aminotrasferasa/alanina aminotrasferasa/fosfatasa alcalina séricas) un punto; función renal anormal (definida como niveles de creatinina sérica >2.3 mg/dL) un punto; historia de ictus un punto; sangrado (sangrado mayor en los 30 días previos al diagnóstico de ETV) un punto; INR lábil durante el seguimiento (tiempo dentro del rango terapéutico <60%) un punto; edad avanzada (edad>65 años) un punto; y fármacos (uso de antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes plaquetarios) o ingesta crónica de alcohol un punto cada uno. Las medidas de laboratorio de la función hepática o renal se registraron al diagnóstico de ETV. El

tiempo en rango terapéutico se computó usando el método de Rosendaal (145). Los datos no disponibles en algunos pacientes y valores de INR en los pacientes que recibieron HBPM se puntuaron como normales (i.e. cero puntos).

Tratamiento y Seguimiento

Los pacientes fueron tratados de acuerdo a la práctica clínica habitual de cada hospital participante y por tanto no hubo estandarización de tratamiento. Se registró el tipo de de anticoagulante utilizado, su dosis y la duración de su uso. La duración del tratamiento se estableció según el criterio de cada médico responsable de paciente y los pacientes se siguieron a través de la consulta externa de cada hospital. En cada visita se investigó la presencia de signos o síntomas de recurrencia de ETV, sangrado mayor o ictus. La mayoría de estos diagnósticos fueron registrados como figuraban en los informes clínicos de los centros hospitalarios.

Análisis estadístico

Se utilizaron el análisis ANOVA y test no paramétricos para comparar las medias y medianas de las variables continuas. Las variables categóricas se compararon usando el test de Chi cuadrado (bilateral) y Test exacto de Fisher (bilateral) . Las tasas de incidencia de TEV recurrente, ictus isquémico y sangrado mayor se calcularon como incidencia acumulada (eventos/100 pacientes-año) y compararon usando la tasa de incidencia RR (rate ratio o razón de tasas de incidencia). La duración del tiempo en riesgo de los pacientes se consideró igual a la de la la duración del tratamiento anticoagulante o hasta la aparición de un evento de ictus isquémico o sangrado mayor. Los pacientes no se censuraron por razones distintas a sangrado mayor, ictus isquémico, o discontinuación de tratamiento anticoagulante.

El valor pronostico de las escalas $CHADS_2$ y HAS-BLED se determinó usando el análisis de riesgos proporcionales de Cox, y se construyeron las correspondientes curvas de supervivencia de Kaplan Meier. Se estimaron estadísticos-C para cuantificar la exactitud predictiva de las escalas pronosticas, con intervalos de confianza del 95% obtenidos por análisis “bootstrapping”, una técnica de

remuestreo. Se utilizó un software SPSS (version 15, SPSS Inc., Chicago, Illinois) para el manejo estadístico de los datos, y se consideró como estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$ (bilateral).

VII. RESULTADOS

A. Características generales de los pacientes con ETV, en FA y ritmo sinusal

Entre febrero y mayo de 2015 se reclutaron en RIETE 28.036 pacientes con ETV, de los cuales 1.881 (6.7%) tenían fibrilación auricular. Entre los pacientes con FA, 1.371 (73%) se presentaron inicialmente con EP (con o sin TVP concomitante) y 510 se presentaron con TVP únicamente (27%) . En los pacientes con EP , los que tenían FA constituían el 9,12% y en los que tenían TVP el 3,92%. La FA se conocía previamente (antes de presentar ETV) en 554 (29%), se detectó al hacerse el diagnóstico de ETV en 886 (47%) y tras el alta en 441 (23%).

Los pacientes con FA eran significativamente mayores (78 vs 63,5 años de media) y eran mas frecuentemente mujeres si la ETV se presentaba en forma de EP.

Al revisar la patología subyacente o comorbilidad los pacientes con FA tuvieron con mas frecuencia insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus , hipertensión arterial , insuficiencia renal, sangrado mayor reciente e ictus previo. No hubo diferencias en la comorbilidad entre los pacientes con FA según presentasen EP o TVP.

Al analizar los factores de riesgo de ETV en los pacientes con EP sin FA existían mas antecedentes de cirugía reciente que en los que tenían EP y FA . Además había mas inmovilización reciente que en aquellos con ritmo sinusal , menos tratamiento hormonal y mas factores de riesgo transitorios . Existía diferencia en

cuanto a la frecuencia de antecedentes de ETV previa y de cancer, menores en los pacientes con EP y FA con respecto a los que tenían EP con ritmo sinusal .

Todos estos datos se consignan en tabla 13 .

	TVP y FA	**TVP, no FA**	**EP y FA**	**EP, no FA**
N total	13.010		15.026	
Pacientes, N	510	12.500	1.371	13.655
FA : 1.881 (6,7%)	3,92%		9,12%	
<u>Características clínicas</u>				
Género (varón)	246 (48%)	6.399 (51%)	556 (41%)‡	6.443 (47%)
Edad en años como media±DS	78±11‡	62±18	78±10‡	65±17
<u>Patología concomitante</u>				
Insuficiencia cardiaca crónica	130 (25,0%)‡	509 (4,1%)	411 (30,0%)‡	1.103 (8,1%)
Diabetes mellitus	117 (23,0%)‡	1.745 (14,0%)	281 (20,0%)‡	2.028 (15,0%)
Hipertensión arterial	352 (69,0%)‡	5.071 (41,0%)	910 (66,0%)‡	6.596 (48,0%)
Niveles creatinina >2,3 mg/dl	24 (4,7%)†	308 (2,5%)	42 (3,1%)†	253 (1,8%)
Insuficiencia hepática crónica	13 (2,5%)*	171 (1,4%)	13 (1,0%)	150 (1,1%)
Ingesta excesiva alcohol	1 (0,2%)	79 (0,6%)	11 (0,8%)	129 (0,9%)
Sangrado mayor reciente	33 (6,5%)‡	223 (1,8%)	57 (4,2%)‡	304 (2,2%)
Ictus isquémico previo	72 (14,0%)‡	663 (5,3%)	196 (14,0%)‡	971 (7,1%)
<u>Factores de riesgo para ETV</u>				
Cirugía reciente	37 (7,2%)	925 (7,4%)	91 (6,6%)*	1.166 (8,5%)
Inmovilización ≥4 días	135 (26,0%)‡	2.211 (18,0%)	352 (26,0%)‡	2.121 (15,0%)
Terapia hormonal	5 (1,0%)‡	743 (5,9%)	7 (0,51%)‡	796 (5,8%)
Factores riesgo transitorios	177 (35,0%)‡	3.723 (30,0%)	448 (33,0%)‡	3.930 (29,0%)
Cáncer	118 (23,0%)	2.851 (23,0%)	279 (20,0%)*	3.142 (23,0%)
Ninguno de los anteriores	215 (42,0%)*	5.926 (47,0%)	644 (47,0%)	6.583 (48,0%)
ETV previa	73 (14,0%)	2.063 (16,0%)	179 (13,0%)*	2.096 (15,0%)

Tabla 13. Características clínicas de 28.036 pacientes con ETV aguda, de acuerdo con la presentación inicial de la ETV y presencia o ausencia de FA.

Comparaciones entre pacientes con FA vs ritmo sinusal : $^{*}p < 0,05$; $^{\dagger}p < 0,01$; $^{\ddagger}p < 0,001$. Abreviaturas: ETV: enfermedad tromboembolica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolismo pulmonar; FA: fibrilación auricular; DS: desviación standard; AINEs antinflamatorios no esteroideos.

	TVP y FA	**TVP, no FA**	**EP y FA**	**EP, no FA**

Al revisar en estos pacientes el tratamiento que habían recibido antes del episodio agudo de ETV, los pacientes con FA habían estado recibiendo más frecuentemente tratamiento anticoagulante (7,3% vs. 0,8%) y antiagregantes plaquetarios (36% vs. 15%) que aquellos en ritmo sinusal. Los pacientes con FA que recibían anticoagulantes constituían aproximadamente el 25,13% de los pacientes cuya FA se había detectado previamente al episodio de ETV (Tabla 14).

N total	13.010		15.026	
Pacientes, N	520	12.500	1.371	13.655
Tratamiento previo				
Anticoagulantes	61 (12,0%)‡	112 (0,9%)	76 (5,5%)‡	103 (0,8%)
Antiplaquetarios	186 (36%)‡	1.566 (12,0%)	477 (35,0%)‡	2.329 (17,0%)
AINEs	23 (4,5%)	792 (6,3%)	108 (7,9%)	890 (6,5%)

Tabla 14. Tratamiento previo de 28,036 pacientes con ETV aguda, de acuerdo con la presentación inicial de la ETV y presencia o ausencia de FA.

Comparaciones entre pacientes con FA vs ritmo sinusal. Abreviaturas: ETV, enfermedad tromboembolica venosa; TVP, trombosis venosa profunda; EP, embolismo pulmonar; FA, fibrilación auricular; SD, desviación standard; CrCl, AINEs antinflamatorios no esteroideos
*p <0,05; †p <0,01; ‡p < 0,001.

B. Puntuación en las escalas CHADS2 y HAS-BLED de los pacientes con ETV y FA

Entre los pacientes con FA, no hubo diferencias en las puntuaciones $CHADS_2$ o HAS-BLED entre los pacientes que se presentaron inicialmente como EP o con TVP sólo.

En la escala CHADS2 aproximadamente el 66% de pacientes con EP y el 67%% de los con TVP tenían un apuntuación ≥ 2. En la escala HAS-BLED el 49% de los pacientes con TVP y el 45% con EP tenían una puntuación ≥ 3 (Tabla 15).

	TVP y FA	**TVP, no FA**	**EP y FA**	**EP, no FA**

N total	13.010		15.026	
Pacientes, N	510	12.500	1.371	13.655
Escala $CHADS_2$				
0 puntos	53 (10,0%)		128 (9,3%)	
1 puntos	111 (22,0%)		329 (24,0%)	
2 puntos	171 (34,0%)		429 (31,0%)	
3 puntos	101 (20,0%)		279 (20,0%)	
≥ 4 puntos	74 (15,0%)		206 (15,0%)	
CHADS2 ≥ 2	346 (67,0%)		1.672 (66,0%)	
Escala HAS-BLED				
0 puntos	15 (2,9%)		38 (2,8%)	
1 puntos	79 (15,0%)		222 (16,0%)	
2 puntos	167 (33,0%)		493 (36,0%)	
3 puntos	170 (33,0%)		415 (30,0%)	
≥ 4 puntos	79 (15,0%)		203 (15,0%)	
HAS-BLED ≥ 3	249 (48,8%)		618 (45,0%)	

Tabla 15. Puntuación en las escalas $CHADS_2$ y HAS-BLED en 28,036 pacientes con ETV aguda, de acuerdo con la presentación inicial de la ETV y presencia o ausencia de FA .

Abreviaturas: ETV, enfermedad tromboembolica venosa; TVP, trombosis venosa profunda; EP, embolismo pulmonar; FA, fibrilación auricular; AINEs antinflamatorios no esteroideos
Comparaciones entre pacientes con FA vs. ritmo sinusal: $^{*}p < 0,05$; $^{\dagger}p < 0,01$; $^{\ddagger}p < 0,001$.

C. Tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV y FA o ritmo sinusal

.

La duración del tratamiento anticoagulante fue mayor en pacientes con FA que en aquellos con ritmo sinusal (351±447 vs. 273±401 días) (Tabla 16).

La mayoría de los pacientes en ambos grupos (87% y 88% respectivamente) recibieron inicialmente tratamiento con HBPM.

Se utilizó con más frecuencia filtro de vena cava inferior en los pacientes con FA y TVP que en los que estaban en ritmo sinusal, no existiendo diferencias en su uso en los dos subgrupos de pacientes con EP.

Tras el tratamiento inicial, 63% de los pacientes con FA y 65% de aquellos con ritmo sinusal cambiaron a fármacos AVK. La proporción de pacientes que recibieron ACODs fue menor del 2,0% en ambos grupos.

Se utilizó la HBPM como tratamiento a largo plazo en 29% de pacientes con FA y en 27% de los pacientes en ritmo sinusal. Entre los pacientes en FA que recibieron tratamiento a largo plazo con HBPM, 38% (206 de 537) tenían cáncer (Tabla 16).

D. Evolución con tratamiento anticoagulante

Durante el curso del tratamiento anticoagulante (Tabla 17) la tasa de recurrencias de ETV fue similar en pacientes con FA y ritmo sinusal (RR: 0,82; 95% IC: 0,69-1,47). Los pacientes con FA tuvieron una tasa mayor de ictus isquémico, 1,7 en TVP y 1,3 en EP por 100 pacientes/año, que los pacientes en ritmo sinusal (RR: 3,48; 95% IC: 2,20-5,36). El sangrado mayor fue significativamente superior en los pacientes con FA

y TVP con 5,1 por 100 pacientes-año con respecto a aquellos en ritmo sinusal con 3 por 100 pacientes-año, y levemente superiores en los pacientes con FA y EP con respecto a los pacientes con EP y ritmo sinusal, sin alcanzar la significación estadística (RR: 1,36; 95% IC: 1,09-1.69) (Tabla 17).

De 1188 pacientes que recibieron tratamiento con AVK, sólo 456 (38%) tenían información sobre los valores de INR durante el seguimiento. De estos, 298 (65%) tenían un INR lábil (Tabla 17).

	TVP y FA	**TVP, no FA**	**EP y FA**	**EP, no FA**
	13.010		15.026	
Pacientes, N	510	12.500	1.371	13.655
Duración de la anticoagulación, Media días ± DS	343±424	255±309‡	364±477‡	295±347

Mediana días (IQR)	183 (99-401)	174 (101-281)	201(100-24)	195 (109-361)
Tratamiento inicial,				
HBPM	460 (90,0%)	11.332 (91,0%)	1,180 (86,0%)	11,564 (85,0%)
Media dosis HBPM (UI/kg/día)	164±49†	171±44	176±43‡	181±39
Heparina no fraccionada	16 (3,1%)	315 (2,5%)	109 (7,9%)*	1,327 (9,7%)
Tromboliticos	0	17 (0,1%)	12 (0,9%)	143 (1,0%)
Fondaparinux	13 (2,5%)	496 (4,0%)	32 (2,3%)	415 (3,0%)
ACODs	7 (1,4%)	222 (1,8%)	2 (0.2%)†	106 (0,8%)
Filtro vena cava inferior	26 (5,1%)‡	297 (2,4%)	43 (3,1%)	450 (3,3%)
Tratamiento a largo plazo,				
Antagonistas Vitamina K	276 (54,0%)†	7,571 (61,0%)	912 (66,0%)*	9,502 (70,0%)
HBPM	187 (37,0%)*	3,983 (32,0%)	350 (25,0%)	3,185 (23,0%)
FA: 29%				
No FA: 27%	142±44	146±48	145±48†	152±46
Media dosis HBPM (UI/kg/día)				
Fondaparinux	3 (0,6%)	206 (1,6%)	4 (0,3%)	96 (0,7%)
ACODs	15 (2,9%)	432 (3,5%)	24 (1,7%)*	373 (2,7%)

.

Tabla 16. Tratamiento durante el curso de anticoagulación, de acuerdo con la presentación inicial de ETV y presencia o ausencia de FA

Abreviaturas. ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolismo pulmonar; FA: fibrilación auricular; DS: desviación standard; IQR: rango intercuartil; HBPM: heparina bajo peso molecular; UI: unidades internacionales; ACOD: anticoagulantes orales directos. Eventos expresados por 100 pacientes-año.

Comparaciones entre pacientes con FA vs. ritmo sinusal: *p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001

.

Entre los pacientes con FA, 50 sufrieron recurrencias (2,78 por 100 pacientes-año; 95% IC: 2,08-3,63), 3,9 por 100 pacientes-año con TVP y 2,4 por 100 pacientes-año con EP, 26 sufrieron ictus isquémico (1,42 por 100 pacientes-año; 95% IC: 0,94-2,05), 1,7 por 100 paciente-años con TVP y 1,3 por 100 pacientes-año con EP, 87 sangraron (4,80 por 100 pacientes-año; 95% IC: 3,86-5,89), 5,1 por 100 pacientes-año con TVP y 4,7 por 100 pacientes-año con EP y 286 murieron (15.5 por 100 paciente-años; 95%IC: 13,8-17,4), 16 por 100 pacientes-año con TVP y 15 por 100 pacientes-año con EP, en el curso de la anticoagulación.

De 50 pacientes que presentaron ETV recurrente, 28 recurrieron como TVP y 22 como EP (con o sin TVP).

De 50 pacientes que presentaron ETV recurrente, 28 recurrieron como TVP y 22 como EP (con o sin TVP).

En total, 15 pacientes murieron en su EP inicial, 2 de EP recurrente, 4 de ictus isquémico y 18 murieron de sangrado (Tabla 19).

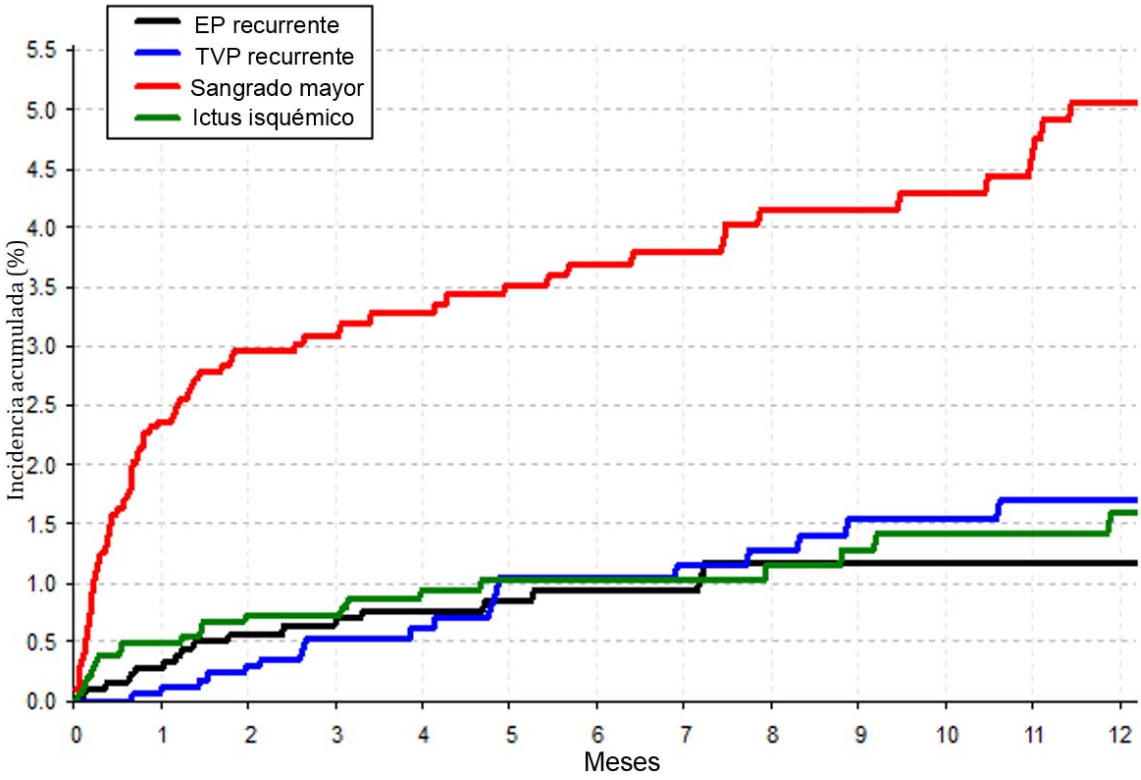
Los sitios de sangrado mayor más frecuentes fueron el tracto gastro-intestinal (n=25), hematoma (n=24), intracraneal (n=15) y retroperitoneal (n=10) (Tabla 20).

	TVP y FA	**TVP, no FA**	**EP y FA**	**EP, no FA**
	13.010		15.026	
Pacientes, N	510	12.500	1.371	13.655
TVP recurrente	3,3 (1,9-5,3)	2,8 (2,5- 3,2)	1,0 (0,6-1,7)	1,1 (0,9-1,3)
EP recurrente	0,8 (0,3-2,0)	1,2 (1,0- 1,4)	1,3 (0,8-2,1)	1,8 (1,6-2,1)
ETV recurrente	3,9 (2,4-6,1)	4,0 (3,6- 4,4)	2,4 (1,7-3,3)	2,9 (2,6-3,2)
Ictus isquémico	1,7 (0,8-3,2)†	0,4 (0,3- 0,6)	1,3 (0,8-2,0)‡	0,4 (0,3-0,5)
Sangrado mayor	5,1 (3,4-7,5)*	3,0 (2,7- 3,4)	4,7 (3,6-5,9)	3,9 (3,6-4,3)
Muerte	16 (12-20)‡	9,9 (9,3-11,0)	15 (13-18)‡	12 (11-13)
INR lábil$^{\#}$	82 (16%)	1.296 (10%)	216 (16%)	1,969 (14%)

Tabla 17. Evolución durante el curso de anticoagulación, de acuerdo con la presentación inicial de ETV y presencia o ausencia de FA

Eventos expresados por 100 pacientes-año. $^{\#}$ sólo 456 con FA tenían valores de INR durante el seguimiento (1.188 con AVK), 65% INR lábil.
Abreviaturas: ETV, enfemedad tromboembólica venosa; TVP, trombosis venosa profunda; EP, embolismo pulmonar; FA, fibrilación auricular.
Comparación entre pacientes con ritmo sinusal vs. FA: $^{*}p < 0,05$; $^{\dagger}p < 0,01$; $^{\ddagger}p < 0,001$.

Es de significar que la tasa de sangrado mayor durante el primer mes de tratamiento (2.37%) excedió ampliamente a tasa de recurrencias de ETV (0.40%) o ictus isquémico (0.49%). Tras el primer mes, la tasa acumulada de recurrencias de ETV, ictus isquémico y sangrado mayor se incrementaron progresivamente sin diferencias significativas entre los subgrupos (Figura 5).



Días	7	30	60	90	180	270	365
Pacientes en riesgo	1.853	1.772	1.665	1.585	1.284	865	798
Sangrado mayor	20 (1,1%)	43 (2,4%)	53 (3,0%)	55 (3,1%)	63 (3,7%)	67 (4,2%)	73 (5,1%)
Ictus isquémico	6 (0,3%)	9 (0,5%)	13 (0,7%)	13 (0,8%)	17 (1,0%)	19 (1,3%)	21 (1,6%)
TVP recurrente	0	2 (0,1%)	5 (0,3%)	9 (0,6%)	15 (1,0%)	19 (1,5%)	20 (1,7%)
EP recurrente	2 (0,1%)	5 (0,3%)	10 (0,6%)	12 (0,7%)	15 (0,9%)	17 (1,2%)	17 (1,2%)

Figura 5. Tasas acumuladas de eventos de recurrencia de ETV, Ictus isquémico y sangrado mayor durante los primeros 12 meses de terapia anticoagulante en pacientes con ETV con fibrilación auricular.Abreviaturas. ETV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolismo pulmonar.

E. Prevención de ictus durante el tratamiento a largo plazo con HBPM en pacientes con ETV Y FA

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento a largo plazo con AVK, pero 595 (32%) se trataron con HBPM (206 con cáncer activo). La tasa de ictus isquémico fue similar en ambos subgrupos: 1,53 eventos (95% IC: 0,62-3,19) en pacientes que recibieron tratamiento a largo plazo con HBPM, y 1,07 (95% IC: 0,62-1,72) en aquellos pacientes tratados con AVK (Tabla 17). Entre los pacientes sin cáncer, la

tasa de ictus isquémico fue similar en pacientes que recibieron AVK o HBPM: 1,13 eventos por 100 pacientes-año (95% IC: 0,64-1,84) vs. 1,14 (95% IC: 0,29-3,11). Entre los pacientes con cáncer, las tasas fueron: 0,61 (95% IC: 0,03-3,02) vs. 2,34 (95% IC: 0,59-6,36) (Tabla 18).

	AVK		**HBPM**		**Otros fármacos**	
	N	Eventos por 100 pacientes-año	N	Eventos por 100 pacientes-año	N	Eventos por 100 pacientes-año
Pacientes, N,	1.188		537		62	
Media días±DS	433±516		265±334‡		211±183‡	
Mediana días (IQR)	255 (126-493)		152 (91-265)‡		134 (91-280)†	
Eventos,						
ETV recurrente	25	1,80 (1,19-2,62)	20	5,32 (3,34- 8,07)‡	2	5,68 (1,0-18,8)
Ictus isquémico	15	1,07 (0,62-1,72)	6	1,53 (0,62- 3,19)	2	5,63 (1,0-18,6)
Sangrado mayor	44	3,16 (2,33-4,21)	27	7,00 (4,71-10,1)†	2	5,84 (1,0-19,3)
Muerte	91	6,42 (5,20-7,85)	117	29,8 (24,8-35,6)‡	8	22,1 (10,3-41,9)†
Pacientes sin cáncer, N	1,040		331		48	
ETV recurrente	23	1,88 (1,22-2,77)	11	4.38 (2.30-7.61)*	2	6.87 (1.15-22.7)
Ictus isquémico	14	1,13 (0,64-1,84)	3	1.14 (0.29-3.11)	2	6.79 (1.14-22.4)
Sangrado mayor	34	2,77 (1,95-3,83)	18	6.93 (4.23-10.7)†	1	3.54 (0.18-17.5)
Pacientes con cáncer, N	148		206		14	
ETV recurrente	2	1,24 (0,2- 4,1)	9	7,2 (3,5-13,3)*	0	-
Ictus isquémico	1	0,61 (0,0- 3,0)	3	2,3 (0,6- 6,4)	0	-
Sangrado mayor	10	6,11 (3,1-10,9)	9	7,1 (3,5-13,1)	1	16,6 (0,9-81,6)

Tabla 18. Evolución en pacientes con FA durante el curso de la anticoagulación a largo plazo, de acuerdo con el tipo de fármaco

Comparación entre pacientes tratados con HBPM u otros fármacos versus aquellos que recibieron AVK: *p <0,05; †p <0,01; ‡p <0,001.

Abreviaturas: FA, fibrilación auricular; AVK, antagonistas de la vitamina K; HBPM, heparina bajo peso molecular; TVP, trombosis venosa profunda; EP, embolismo pulmonar; ETV, enfermedad tromboembólica.

F. Validación de las escalas $CHADS_2$ y HAS-BLED

En total, 621 pacientes puntuaron $CHADS_2 \leq 1$, 600 $CHADS_2=2$ y 660 puntuaron $CHADS_2 \geq 3$. Sus tasas de ictus isquémico durante el curso de la anticoagulación fueron: 1,28 (95% IC: 0,63-2,35), 1,67 (95% IC: 0,85-2,98) y 1,30 (95% IC: 0,57-2,58) por 100 pacientes-año, respectivamente (Tabla 19). No hubo diferencias significativas entre las tasas de recurrencia de ETV o sangrado mayor en función de los puntos de la escala $CHADS_2$, pero los pacientes con puntuación $CHADS_2 \geq 3$ tuvieron mayor mortalidad que aquellos con puntuación $CHADS_2<3$ (23,6; 95% IC: 19,8-28,0 muertes vs. 12,6; 95% IC: 9,17-14,8; p <0,001).

El área bajo la curva ROC fue: 0,49 (95% IC, 0,38-0,59) para todos los pacientes con FA, 0,46 (95% IC, 0,36-0,55) para aquellos sin cáncer y 0,57 (95% IC, 0.30-0.84) para aquellos con cáncer, sin diferencias signiticativas entre ambas curvas.

	$CHADS_2 \leq 1$		**$CHADS_{2=}2$**		**$CHADS_2 \geq 3$**	
	N	Eventos por 100 paciente-años	N	Eventos por 100 paciente-años	N	Eventos por 100 paciente-años
Pacientes, N, Media días±DS	621 413±516		600 365±470		660 300±391‡	

Mediana días (IQR)		226 (116-456)		191 (100-434)*		168 (92-363)‡
Eventos durante la terapia,						
EP recurrente	7	1,0 (0,4- 2,0)	5	0,8 (0,3- 1,9)	10	1,9 (0,9- 3,3)
TVP recurrente	11	1,6 (0,8- 2,8)	11	1,9 (1.0- 3,3)	6	1,1 (0,5- 2,3)
ETV recurrente	18	2,6 (1,6- 4,1)	16	2,7 (1,6- 4,4)	16	3,0 (1,8- 4,8)
Ictus isquémico	9	1,3 (0,6- 2,4)	10	1,7 (0,9- 4,0)	7	1,3 (0,6- 2,6)
Pacientes con cáncer	3	2,7 (0,7- 7,3)	0	-	3	3,7 (0,9- 9,9)
Pacientes sin cáncer	6	1,0 (0,4- 2,1)	10	1,8 (0,9- 4.2)	4	1,1 (0,3- 2,5)
Sangrado mayor	26	3,8 (2,5- 5,4)	31	5,2 (3,6- 7,4)	30	5,6 (3,9- 8,0)
Muerte	74	10,5 (8,3-13,1)	84	14,0 (11,2-17,2)	128	23,6 (19,8-28,0)‡
Causas de muerte,						
Embolismo pulmonar	5	0,71 (0.26-1.57)	5	0,8 (0,3- 1,9)	7	1,3 (0,6- 2,6)
EP inicial	4	0,64%	5	0,83%	6	0,9%
EP recurrente	1	0,14 (0.01-0.70)	0	-	1	0,2 (0,0- 0,9)
Ictus isquémico	2	0,28 (0.05-0.94)	0	-	2	0,4 (0,1- 1,2)
Sangrado	6	0,85 (0.34-1.77)	2	0,33 (0,06-1,10)	10	1,8 (0,9- 3,3)

Tabla 19. Evolución en pacientes con FA durante el curso de la anticoagulación, de acuerdo a la escala CHADS.

Comparaciones entre pacientes con $CHADS_{2=}2$ o ≥3 versus aquellos con $CHADS_2$ ≤1: *p <0,05; ‡p <0,001.

Abreviaturas: FA: fibrilación auricular; DS: desviación standard; IQR: rango intercuartil; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolismo pulmonar; ETV: tromboembolismo venoso.

En cuanto a la escala HAS-BLED, 354 pacientes puntuaron HAS-BLED ≤1, 660 HAS-BLED=2 y 867 puntuaron HAS-BLED ≥3. Sus tasas de sangrado mayor durante el curso del tratamiento anticoagulante fueron: 2,77 (95% IC: 1,45-4,81), 5,32 (95% IC: 3,74-7,35) y 5,40 (95% IC: 3,94-7,23) por 100 pacientes-año, respectivamente (Tabla 20)

El área bajo la curva ROC fue: 0,53 (95% IC, 0,47-0,58) para la población total, 0,49 (95% IC, 0,42-0,56) para aquellos sin cáncer y 0,64 (95% IC, 0,54-0,74) para aquellos con cáncer, sin diferencias significativas entre ambas curvas.

	HAS-BLED ≤1		**HAS-BLED=2**		**HAS-BLED ≥3**	
	N	Eventos por 100 paciente-años	N	Eventos por 100 paciente-años	N	Eventos por 100 paciente-años
Pacientes, N	354		660		867	
Media de días±DS	422±615		356±433		333±407*	

Mediana de días (IQR)	207 (111-425)		195 (100-411)		187 (96-422)*	
Eventos durante la terapia:						
EP recurrente	7	1,6 (0,8- 3,5)	7	1,1 (0,5- 2,2)	8	1,0 (0,5- 1,9)
TVP recurrente	5	1,2 (0,5- 2,8)	10	1,6 (0.8- 2,8)	13	1,7 (0,9- 2,8)
ETV recurrente	12	3,1 (1,7- 5,2)	17	2,7 (1,6- 4,2)	21	2,7 (1,7- 4,1)
Ictus isquémico	5	1,2 (0,5- 2,7)	10	1,6 (0,8- 2,8)	11	1,4 (0,7- 2,4)
Sangrado mayor	11	2,8 (1,5- 4,8)	34	5,3 (3,7- 7,4)	42	5,4 (3,9- 7,2)
Pacientes con cáncer	1	1,3 (0,1- 6,2)	8	7,0 (3,3-13,3)	14	13,6 (7,7-22,3)†
Pacientes sin cáncer	10	3,1 (1,6- 5,6)	26	5,0 (3,3- 7,2)	28	4,2 (2,8- 5,9)
Sitios de sangrado,						
Gastrointestinal	2	0,5 (0,1- 1,6)	12	1,9 (1,0- 3,2)	11	1,4 (0,7- 2,4)
Hematoma	4	1,0 (0,3- 2,4)	8	1,2 (0,6- 2,4)	12	1,5 (0,8- 2,6)
Intracraneal	2	0,5 (0,1- 1,6)	6	0,9 (0,4- 1,9)	7	0,9 (0,4- 1,8)
Retroperitoneal	1	0,2 (0,0- 1,2)	3	0,5 (0,1- 1,3)	6	0,8 (0,3- 1,6)
Otros	2	0,5 (0,1- 1,7)	5	0,8 (0,3- 1,7)	6	0,8 (0,3- 1,6)
Muerte	48	11,7 (8,7-15,4)	102	15,8 (12,9-19,1)	136	17,2 (14,5-20,3)*

Tabla 20. Evolución en pacientes sin FA durante el curso de la anticoagulación, de acuerdo con la escala HAS-BLED.

Comparaciones entre pacientes con HAS-BLED=2 o ≥3 versus aquellos con HAS-BLED ≤1: *p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

Abreviaturas: FA, fibrilación auricular; DS, desviación standard; IQR, rango intercuartil; TVP, trombosis venosa profunda; EP, embolismo pulmonar; ETV, enfermedad tromboembólica

VIII. DISCUSIÓN

Los datos de estudio, obtenidos de una serie amplia de pacientes consecutivos con ETV aguda, revelan que en la vida real uno de cada 15 de estos pacientes (1881 de 28036, 6.7%) tenían FA . Si el evento de la ETV fue en forma de EP la frecuencia de FA aumentó hasta el 9,12%. Durante el curso de la anticoagulación, uno de cada 12 pacientes (163 de 1881, 8.7%) con ETV y FA sufrieron un evento en forma de recurrencia de ETV (50 eventos, de los cuales 2 murieron de EP), ictus isquémico (26 eventos, 4 muertes) o un sangrado mayor (87 eventos, 18 fatales). Por lo tanto, no puede infravalorarse su relevancia clínica.

En cuanto a la **frecuencia de FA en la población con ETV** no existen en la literatura series de pacientes con ETV y FA similares a la nuestra con las que poder compararla. Las series de pacientes con ETV en las que se recoge la existencia de FA son series pequeñas y solamente con EP . No obstante se pueden hacer las siguientes consideraciones. En esas series se objetiva una frecuencia de FA que oscila entre el 0 y el 14,7%, dependiendo en gran medida de la edad media de los pacientes y de la gravedad de la EP, frecuencia la cual es similar a la de nuestros pacientes con EP (80-84). En un estudio poblacional, el estudio “Tromso”, los pacientes con un evento de ETV tuvieron a largo plazo el doble de incidencia de FA (9,43%) de FA que aquellos que nunca habían tenido ETV (5,15%) , sobre todo los primeros 6 meses tras el evento agudo (89). El mecanismo de disfunción de VD tras aumento de presión en VD transmitido a la aurícula dcha como causa de FA, a corto y a largo plazo no puede descartarse . En un estudio prospectivo de 6.550 pacientes con ETV y análisis de casos-control se encontró que la FA era un factor de riesgo para el desarrollo de ETV (OR 1,69) con 2-4% de prevalencia de FA en los pacientes con ETV y de 1,7% en los controles (91). Este estudio muestra una frecuencia de FA en la población con ETV similar, aunque algo menor que en la nuestra y apoya la mayor frecuencia de FA en pacientes tanto con TVP como con EP con respecto a la población general. Los registros de pacientes con ETV, otros que el RIETE aún no tienen datos disponibles, o son de pacientes solamente con EP en los cuales no aportan la frecuencia de FA (ICOPER e IPER) (32, 118).

Por otro lado, en los registros en curso de pacientes con FA , en uno de ellos se recoge la existencia de ETV (GARFIELD) y muestra una frecuencia de ETV de

2,9% , con una edad media de 70 años (146). Esta frecuencia es superior a la prevalencia de ETV en la población general de edad similar y sin FA.

Para evaluar la frecuencia de FA en los pacientes con ETV obtenida en nuestro estudio tenemos que recurrir a la comparación con la frecuencia de FA en la población general. Esta frecuencia en el grupo de edad entre los 60 y 80 años es muy similar a la de nuestra población con FA y ETV. En el estudio de Heeringa et al. (4) en Rotterdam , estudio poblacional europeo de individuos de > 55 años. La edad media fue de 69 años y la prevalencia total de FA de 5,5% (la prevalencia osciló entre el 0,7% en el grupo de 55 a 59 años de edad y el 17,8% en el grupo de > 85 años y la incidencia entre el 1,1 por 1000 pacientes / año y el 20,7 por 1000 pacientes/año en esos mismos grupos de edad) y la FA fue mas frecuente en hombres (4). Otros estudios de otras poblaciones arrojan cifras similares con una prevalencia de 9% en el grupo de edad de mas de 65 años (3, 5). En todos los estudios poblacionales la FA acompaña a los pacientes principalmente de acuerdo a su edad.

En nuestro estudio , existe una frecuencia de FA en los pacientes con ETV muy levemente superior a la observada en la población general comparable en edad. Esto concuerda con la literatura y se puede concluir que los pacientes con ETV tienen un riesgo superior de FA y a la inversa. La secuencia temporal entre ambos procesos no esta del todo dilucidada aunque en la mayoría de los casos parecen coexistir por compartir factores de riesgo, siendo probable que en algunas ocasiones la FA sea causa o consecuencia de la ETV. En nuestro estudio , la mayor frecuencia de FA en los pacientes con EP con respecto a los pacientes con TVP y que la mayoría de casos de FA no se conocía en el momento del diagnóstico del evento agudo de ETV, apoyarían esta última posibilidad. Sin embargo, ya que la FA puede cursar de forma asintomática y el antecedente de FA con frecuencia no es conocido por el paciente , no se puede conocer con exactitud la relación cronológica de la FA con el evento trombótico venoso.

En cuanto a las **características clínicas** de nuestros pacientes (Tabla 13) es La distribución por sexos era similar en todos los subgrupos salvo cuando la FA coexistía con la EP , lo cual era algo mas frecuente en mujeres.

La edad media de los pacientes era mayor en los pacientes con FA (78 años) que en ritmo sinusal (63,5 años), indicando probablemente la existencia de mayor comorbilidad en ellos.

La patología concomitante (insuficiencia cardiaca crónica, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal) era mayor en los enfermos con FA en probable relación con la edad y con que varias de estas condiciones son factores causales de FA. Esta comorbilidad en nuestros pacientes con FA era algo mayor que la observada en los ensayos clínicos AFI y SPAF y similar a la cohorte de pacientes del estudio NRAF que originaron la escala CHADS2 y su posterior validación respectivamente, guardando paralelismo con la edad media de los pacientes (Tabla 8) (119, 120). En cohortes posteriores de pacientes con FA , como la del Euro Heart Survey (128) con 5.333 pacientes registrados entre 2003 y 2004, con una edad media menor a la nuestra (65 - 71 años), la prevalencia de HTA, IC y DM fue similar pero tenían menor frecuencia de antecedente de ictus (3-9%) y mucha menor de cáncer (5-6%) . En una población de 7329 pacientes de los ensayos clínicos SPORTIF III y V (ensayos clínicos abiertos que compararon ximelagatran con warfarina) con edad media de mas de 70 años la prevalencia de HTA fue superior a la nuestra y la de DM e ictus previo similar (129). Registros de FA recientes como el GARFIELD muestra una edad media similar a la de nuestros pacientes, con mayor prevalencia de hipertensión (75-80%), similar de DM y algo inferior de IC (112).

En la tabla 21 figura la patología concomitante o comorbilidad de los pacientes con FA recogidas en las series anteriomente mencionadas comparadas con la de nuestro estudio que aparece en último lugar (RIETE). Se recogen cuatro de las patologías mas prevalentes , a la vez factores de riesgo vascular, y relacionadas con la FA y la ETV. Se aprecian frecuencias similares a pesar de los diferentes años en los que fueron recogidas (años 90 el AFI hasta el 2013 el GARFIELD) y que algunas series son de ensayos clínicos y otras de registros de la vida real.

Estudio	N	Edad media (años)	Mujeres %	Insuficiencia cardiaca (%)	Diabetes Mellitus (%)	HTA (%)	Ictus / AIT previo (%)
AFI (EC) (119)	3.432	69	34	22	15	46	17
SPAF (EC) (120)	2.012	69	28	21	15	52	8
NRAF (registro) (23)	1733	81	58	56	23	56	25
Euro Heart Survey (registro) (128)	5.203	65-71	39-43	26-29	15-22	62-66	3-9
SPORTIF III y V (EC)(129)	7.329	70	31	36-44	23,5	77	21
GARFIELD (registro)(146)	10.614	70	43	21	22	77,8	9,7
RIETE (registro)	1.881	78	57%	29	21	67	14

Tabla 21. Patología concomitante en pacientes con FA en diversas series, en comparación con el presente estudio.

Abreviatura: EC: ensayo clínico

El mayor sangrado reciente se explica probablemente por el mas frecuente tratamiento anticoagulante y es similar a la de otras series . La tasa mayor de ictus en los antecedentes por el papel causal de la FA en un porcentaje importante de los mismos.

En los factores de riesgo para ETV (Tabla 13) en los pacientes con FA había mas antecentes de inmovilización ≥ 4 días y de factores de riesgo transitorios en conjunto, , salvo en cuanto al antecedente de tratamiento hormonal que era mas frecuente en pacientes sin FA. Estas diferencias se explican muy probablemente por la diferencia de edad , con mayor frecuencia de cirugía e inmovilización por múltiples motivos en los pacientes mayores que tienen mas prevalencia de FA y de tratamiento hormonal en mujeres jóvenes con muy baja prevalencia de FA. Es digno

de mención el hecho de que precisamente en los pacientes con factor de riesgo transitorio para ETV la duración de la anticoagulación esta establecido que sea de 3 meses , y por tanto la existencia de FA es la que va a sentar la indicación de continuar o no la anticoagulación, transcurrido ese plazo. La puntuación en las escalas predictivas de ictus y sangrado para FA será en último término determinante de la indicación. La presencia de cancer fue similar en todos lo subgrupos y estuvo en torno al 20-23% asi como el antecedente de ETV previa (13-16%).

En el **tratamiento** (Tabla 14) que los pacientes realizaban antes del evento trombótico venoso existía una clara diferencia en el uso de anticoagulantes y agentes antiplaquetarios, mucho mas frecuente en los pacientes con FA, como es fácilmente explicable por ser tratamiento básico en la profilaxis del ictus en estos enfermos. No obstante su frecuencia era muy inferior a la que debería ser ya que se utilizaba solamente en el 7,68% de todos los pacientes con FA (12% en los pacientes con FA que se presentaron como TVP y 5,5% en los que se presentaron como EP) y que aproximadamente correspondería con solamente el 25% de los pacientes que tenían el antecedente de FA (29% del total), lo que indicaría una baja tasa de tratamiento antitrombótico en la FANV y que es muy inferior a la que se observa en diferentes registros (67,5% del total de pacientes con FA y el 72,2% de los pacientes con FA y $CHADS_2 \geq 2$ en el registro GARFIELD estaban anticoagulados (146)). Además el 67% de los pacientes con FA y TVP y el 66% de los pacientes con FA y EP tenían un CHADS2 ≥ 2, por lo que esta anticoagulación se debería haber llevado a cabo en una proporción mucho mayor. Es obvio sin embargo que en nuestro estudio hay sesgo de selección al estar representados fundamentalmente los pacientes con FA no anticoagulados, ya que los pacientes con tratamiento anticoagulante por FA no habrían sufrido un episodio de ETV y la frecuencia de tratamiento anticoagulante en nuestros pacientes no es comparable a la de las distintas series. La población con FA y ETV así mismo tenía un HAS-BLED ≥ 3 y por tanto un alto riesgo de sangrado en el 45-48% de los casos.

La puntuación en las **escalas $CHADS_2$ y HAS-BLED** de nuestros pacientes en FA con ETV esta recogida en la tabla 15. No había diferencias significativas en la

puntuación del CHADS2 y del HAS-BLED entre los pacientes que se presentarón con FA y TVP con los que se presentron con y FA y EP.

El **tratamiento anticoagulante inicial** en los pacientes con ETV fue de mayor duración en los que padecían FA que los que presentaban ritmo sinusal (Tabla 16) . La suspensión del tratamiento anticoagulante que se realiza mas frecuentemente en los pacientes sin FA explica la diferente duración del mismo. El tratamiento inicial con ACODs constituye aún una excepción , ya que solo se utilizó en el 1,20% del total de pacientes. Es de notar que su uso ,aunque mínimo, fué mas frecuente en pacientes sin FA (1,25% en los pacientes sin FA y 0,47% en los pacientes con FA), de forma estadísticamente significativa en el caso de la EP , y esto muy probablemente esta en relación con la tendencia a su uso en la población mas joven.
Los filtros de vena cava inferior se utilizaron en el 2,9% de todos los pacientes con cierta tendencia a mayor uso en pacientes sin FA, pero con un uso tan escaso que no permite sacar conclusiones al respecto.

En el tratamiento a largo plazo en los pacientes con FA se utilizó de forma estadísticamente significativa menos fármacos AVK , con mayor utilización de HBPM sobre todo en pacientes con FA y TVP. Esto esté muy probablemente en relación con mayor presencia de pacientes con dificultad para realizar controles de INR por ser mayores , frágiles y con encamamiento prolongado en lso pacientes con FA.

La **evolución** de los pacientes durante el tratamiento anticoagulante fue el objetivo primario del estudio (Tabla 17):

La tasa de recurrencias de ETV fue similar en todos los subgrupos y estuvo en torno a 2,78 por 100 pacientes/año en los pacientes con FA, muy similar a los pacientes sin ella. Hubo tendencia a una mayor recurrencia en pacientes con TVP, y a la recurrencia como TVP si el primer episodio fue de TVP y como EP si el primer episodio fue como EP, tendencia esta última conocida de otros estudios en otras series, aunque no tuvieron significación estadística.

La tasa de recurrencias de ETV acumulada durante el tiempo del estudio , con tratamiento anticoagulante en los pacientes con FA fue del 2,65% lo cual esta en consonancia con los estudios de cohortes y ensayos clínicos randomizados de pacientes con ETV. En el metaanalisis de Carrier de 13 estudios de cohortes y 56 ensayos clínicos randomizados con AVK la recurrencia de ETV en los 3 primeros meses fue del 3,4% y en los metanalisis de los ensayos clínicos con ACODs la recurrencia a 3-12 meses fue de aproximadamente del 2,2% en el brazo del tratamiento estándar con HBPM y AVK (76-79). Teniendo en cuenta que nuestro estudio se realiza a través de pacientes de un registro, con enfermos de vida real sin el ambiente controlado y el tratamiento estricto propio de los ensayos clínicos con tasas de recurrencia algo menores , se puede concluir que la tasa de recurrencia de ETV de nuestros pacientes con FA es la que se obtiene de forma habitual con el tratamiento anticoagulante y no se diferencia de la de los pacientes con ETV sin FA.

La tasa de ictus isquémico en pacientes con ETV fue de 1,38% (1,7 en pacientes con TVP y FA y de 1,3 por 100 pacientes-año en pacientes con FA y EP), superior con significación estadística a los pacientes con ritmo sinusal . El efecto de reducción del riesgo de ictus isquémico del 66% esperado con el tratamiento anticoagulante se cumple en esta población (ictus sin tratamiento anticoagulante de 2,10% pacientes-año y 1,27% pacientes-año con tratamiento con warfarina, en estudio deuna cohorte de 66.000 con FA de Singer et al. (73)).

El sangrado mayor ocurrió en el 4,8 por 100 pacientes-año (5,1 % pacientes-año en TVP y 4,7 % paciente-años en EP), superior en los pacientes con FA con respecto a los pacientes con ritmo sinusal y de forma significativa en los pacientes con FA y TVP. Esta tasa de sangrado es alta y corresponde a lo esperado cuando el HAS-BLED es mayor de 3 (3,7 a 8,7% paciente-años) (24, 129) (Tabla 20).

La mortalidad de los pacientes con FA y ETV fue significativamente mayor en los pacientes con FA y ETV que en aquellos con ritmo sinusal (15-16 % pacientes año vs 9.9-12% pacientes año). La causas de muerte no estan relacionadas en su gran mayoría con las recurrencia de ETV, el ictus o el sangrado (Tabla 19).

En los pacientes en los pacientes con FA de los que se disponía vlores de INR durante el seguimiento (456 de 1.1888 con AVK) el 65% tenía un INR lábil.

Se puede resumir la evolución de los pacientes con FA y ETV con tratamiento anticoagulante en que la tasa de recurrencia de ETV no se ve influenciada por la presencia de FA y que la incidencia de ictus es la esperada con el tratamiento anticoagulante. Sin embargo el sangrado tiende a ser mayor en pacientes con FA, y esto es mas acusado en los primeros 2 meses de tratamiento , cuando el sangrado es mas del doble que la suma de ictus y recurrencia de ETV (Figura 5).

El pronóstico de los pacientes con FA y ETV es peor que en los pacientes con RS en cuanto a mayor sangrado , incidencia d eictus y mortalidad.

El **tratamiento con HBPM a largo plazo en pacientes con FA** no es habitual . Solo lo realiza una minoría de pacientes por diversas razones (el 3,9% de todos lo spacioentes con FA en el registro GARFIELD con 10.614 pacientes (146)). En nuestra serie uno de cada 3-4 pacientes con ETV y FA (29%) (Tabla 18) recibieron tratamiento a largo plazo con HBPM (muchos con cáncer activo). Durante el curso del tratamiento, la tasa de ictus isquémico fue similar entre los pacientes con AVK o HBPM, especialmente en pacientes sin cáncer. Entre los pacientes con cáncer, la tasa fue mayor de forma no significativa en aquellos que recibieron HBPM, pero esto puede explicarse por la mayor proporción de pacientes con cáncer metastatico que recibieron HBPM, como se ha descrito previamente. En ausencia de ensayos randomizados que comparen la eficacia y seguridad de HBPM versus AVK en pacientes con FA, no parece existir motivo para cambiar el tratamiento a largo plazo a fármacos AVK en pacientes con cáncer con ETV y FA.

Las escalas **$CHADS_2$ y la HAS-BLED,** son de uso habitual y casi imprescindible en el manejo de los pacientes con FA. En la ETV las guías actuales en tratamiento antitrombotico recomiendan sólo 3 meses de tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV secundaria a un factor de riesgo transitorio. Sin embargo, estos pacientes deben ser considerados candidatos a tratamiento anticoagulante a largo plazo, mas allá del tercer mes, si se detecta FA (el 33% de los pacientes con FA

tuvieron factores de riesgo transitorio para ETV en nuestra serie) cuya indicación requiere una identificación fiable de los que tienen un riesgo aumentado de ictus. Nuestros datos revelan que la escala $CHADS_2$ no es válida en los pacientes con ETV y FA. La tasa de ictus fue similar entre los pacientes con puntuación en la escala $CHADS_2$ de ≤ 1, 2 y ≥ 3 (1,3, 1,7 y 1,3 % pacientes-año respectivamente) (Tabla 19). Los valores del área bajo la curva ROC de 0,49 (95% IC, 0,38-0,59) para todos los pacientes con FA, 0,46 (95% IC, 0,36-0,55) para aquellos sin cáncer y 0,57 (95% IC, 0.30-0.84) para aquellos con cáncer, indican que prácticamente no aportan valor predictivo para el ictus en los pacientes con FA y ETV.

Así mismo también es necesario la identificación del riesgo de sangrado. En la población general con FA, una puntuación en la escala HAS-BLED ≥3 indica un riesgo alto de sangrad o y hace aconsejable corregir los factores de riesgo modificables (niveles de presión arterial, función hepática/renal, valores de INR, fármacos antiplaquetarios o anti-inflamatorios no esteroideos). Desafortunadamente, nuestros datos revelan que la escala HAD-BLED tampoco es válida en esta muestra de pacientes con TEV y FA. La tasa de hemorragia de los pacientes con FA y ETV con puntuación en la escala HAS-BLED ≤ 1, 2 y ≥ 3 fue de 2,8, 5,3 y 5,4 % pacientes –año, por lo que la escala no fué capaz de distinguir enetre el riesgo de sangrado moderado y alto (Tabla 20). El área bajo la curva ROC con valores de 0,53 (95% IC, 0,47-0,58) para la población total, 0,49 (95% IC, 0,42-0,56) para aquellos sin cáncer y 0,64 (95% IC, 0,54-0,74) para aquellos con cáncer indican su escaso valor predictivo de hemorragia .

Insuficiencia cardiaca crónica, edad superior a 75 años, hipertensión y ictus isquémico previo son ítems incluidos en la escalda $CHADS_2$. Hipertensión, función renal o hepática anormal, ictus previo, sangrado mayor previo, niveles de INR, edad superior a 65 años y uso de fármacos antiplaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos, o alcoholismo crónico son los ítems incluidos en la escala HAS-BLED. Cáncer activo no ha sido incluido como un ítem ni en $CHADS_2$ ni HAS-BLED, probablemente por la pequeña proporción de pacientes con cáncer en las diferentes cohortes de pacientes con FA de las que se derivaron o en las que se validaron las escalas. Sin embargo, uno de cada 5 pacientes con ETV (con o sin FA) tiene cáncer, y el cáncer es un factor predictivo independiente para sangrado mayor y eventos arteriales isquémicos tras la ETV. Por lo tanto formulamos la hipótesis de

que su ausencia entre los ítems de $CHADS_2$ y HAS-BLED puede parcialmente explicar que éstas no funcionaran en nuestra serie de pacientes con ETV y FA. Sin embargo, éstas no funcionaron ni en pacientes con cáncer ni sin cáncer. Se necesitan urgentemente mas estudios para derivar y validar una escala pronostica que identifique pacientes con riesgo elevado de ictus isquémico y/o de sangrado mayor en pacientes con ETV y FA.

Nuestros hallazgos pueden tener varias **limitaciones**. La primera es el sesgo de selección , puesto que el RIETE es un registro y los pacientes no se dispusieron de forma randomizada si no que recibieron la prescripción de elección por su médico. Sin embargo, el amplio rango de pacientes de múltiples centros médicos, países, y escenarios o situaciones incluidos en el registro RIETE disminuye la probabilidad de la inclusión de una población sesgada en este estudio. Segundo, muchos pacientes (732 de 1188, 62%) recibiendo AVK y todos los pacientes tratados con HBPM carecieron de información sobre los valores de INR, y esto pudo haber resultado en una infra estimación del riesgo de sangrado del l paciente medido por la escala HAS-BLED. Además, la fuerza de este estudio es la recogida prospectiva de los datos de la práctica en el mundo real, de una serie amplia de pacientes consecutivos con ETV confirmada objetivamente, en los cuales el diagnóstico de ETV recurrente, ictus isquémico y sangrado mayor fue realizado por utilización de estrictos criterios objetivos. En contraste con las condiciones rigurosamente controladas de los estudios clínicos randomizados, RIETE proporciona datos del tratamiento de la ETV en una situación de mundo real con una población no seleccionada de pacientes. Puede, por ello, proporcionar nuevos conocimientos de la historia natural de la ETV en pacientes que no se incluyen con frecuencia en ensayos clínicos randomizados. Puede también ayudar a identificar practicas de tratamiento y los factores asociados con una mejor o peor evolución de los pacientes. Sin embargo, como un estudio observacional, RIETE no esta diseñado para contestar preguntas acerca de la eficacia relativa y seguridad de las diferentes modalidades de tratamiento. Los datos del registro son generadores de hipótesis y proporcionan feedback de situaciones clínicas en el mundo real que no son valoradas en los estudios clínicos randomizados

Como resumen cabe decir que el aclarar el papel de la FA en la ETV no es solamente académico sino que puede tener consecuencias prácticas . Los pacientes que además de ETV tiene FA son más frágiles y tiene mayor mortalidad , no explicable en su mayor parte, por recidiva de ETV , ictus ni hemorragia. El manejo del tratamiento anticoagulante en los pacientes con las dos patologías es especialmente complicado puesto que aunque en ambas la anticoagulación es la base del tratamiento, las complicaciones hemorrágicas pueden ser superiores. El uso prolongado de HBPM en los pacientes con FA parece eficaz en la prevención del ictus y puede ser utilizada cuando se considere indicada en el tratamiento de los pacientes con ETV que además padecen FA. Para indicar la continuación de anticoagulación a largo plazo tras el evento trombótico venoso no es adecuado simplemente considerar a la FA como una razón mas para hacerlo , sino que es necesario el cálculo del riesgo de ictus y sangrado y las escalas utilizadas para predecir el riesgo de sangrado, y el de ictus ($CHADS_2$ y HAS-BLED), no tienen la suficiente fiabilidad para su uso en esta población. Se hace necesaria una identificación exacta de los pacientes con ETV y FA que tienen un riesgo aumentado de recurrencias de ETV, ictus isquémico o sangrado mayor.

Por último si la FA pudiera estar implicada en el origen de algunos casos de EP, esto sería un motivo mas para aconsejar la anticoagulación en la FA y para para incidir en el control de ritmo no solo en el de la frecuencia.

.

IX. CONCLUSIONES

1) En la población con ETV la frecuencia de FA es ligeramente superior a la esperada en la población general y los pacientes con FA tienen mayor comorbilidad que los que no la presentan pero igual presencia de cáncer.

2) Los pacientes con ETV y FA tuvieron mas frecuencia de ictus y sangrado pero igual recurrencia de ETV durante el tratamiento anticoagulante y mayor mortalidad con respecto a los pacientes con ETV en ritmo sinusal. El aumento de mortalidad parece relacionable con la mayor edad y comorbilidad de los pacientes en FA.

3) Durante el primer mes de tratamiento anticoagulante tras el episodio de ETV , los pacientes con FA tuvieron una frecuencia de sangrado mayor que la suma de las frecuencias de ictus mas la de recurrencia de ETV. La tendencia persistió durante el primer trimestre. Este hecho hace aconsejable el especial cuidado en el control del tratamiento anticoagulante en los pacientes con ETV y FA

4) El tratamiento con HBPM a largo plazo produjo una tasa similar de ictus respecto a los pacientes tratados con AVK. No parece necesario cambiar el tratamiento a AVK en los pacientes con ETV en que se prefiera el tratamiento con HBPM por la presencia de FA.

5) El CHADS2 no identifica el riesgo de ictus en esta población (FA con ETV). A mayor puntuación en la escala CHADS2 el riesgo de sangrado es mayor que la suma de ictus y recurrencias.

6) La escala HAS-BLED discrimina mal en esta población (FA con ETV) entre el riesgo moderado y alto de sangrado.

7) Es necesraia una escala pronostica que identifique pacientes con riesgo elevado de ictus isquémico y/o de sangrado mayor en pacientes con ETV y FA.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. The Medical clinics of North America. 2008;92(1):17-40, ix.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2010;121(7):e46-e215.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, 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(18):2370-5.
4. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. European heart journal. 2006;27(8):949-53.
5. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. Circulation. 2012;126(10):e143-6.
6. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PN, Hernandez AF, Heckbert SR, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. Circulation Cardiovascular quality and outcomes. 2012;5(1):85-93.
7. Heeringa J. Atrial fibrillation: is the prevalence rising? Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 12. England2010. p. 451-2.
8. Baena-Diez JM, Grau M, Fores R, Fernandez-Berges D, Elosua R, Sorribes M, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its associated factors in Spain: An analysis of 6 population-based studies. DARIOS Study. Revista clinica espanola. 2014;214(9):505-12.
9. Heeringa J, Stricker BH. An intriguing low prevalence of atrial fibrillation in Spain. Revista clinica espanola. 2014;214(9):515-6.
10. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2010;31(19):2369-429.
11. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., 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. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(21):e1-76.
12. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke; a journal of cerebral circulation. 1991;22(8):983-8.

13. Organization WH. The top 10 causes of death 2014 2014. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html.
14. Federation WH. The global burden of stroke 2014 2014. Available from: http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/stroke/.
15. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. Stroke; a journal of cerebral circulation. 1996;27(10):1765-9.
16. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke; a journal of cerebral circulation. 1996;27(10):1760-4.
17. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2012;14(10):1385-413.
18. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
19. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2013;15(5):625-51.
20. Excellence NIfHaC. Clinical guideline 180: the management of atrial fibrillation 2014. Available from: http://www.nice.org.uk/guidance/CG180.
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2015.
22. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Canadian journal of cardiology. 2014;30(10):1114-30.
23. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. Jama. 2001;285(22):2864-70.
24. 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(2):263-72.

25. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. 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(5):e63479.
26. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010;138(5):1093-100.
27. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007;98(4):756-64.
28. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. Am J Med. 2013;126(9):832 e13-21.
29. Guijarro R, Montes J, Sanroman C, Monreal M, Investigators R. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. Eur J Intern Med. 2008;19(6):443-6.
30. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). Am J Med. 2014;127(9):829-39 e5.
31. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2006;166(2):169-75.
32. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999;353(9162):1386-9.
33. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation. 2008;117(13):1711-6.
34. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(3):370-2.
35. Sogaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horvath-Puho E, Sorensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. Circulation. 2014;130(10):829-36.
36. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). Thromb Haemost. 1997;77(3):444-51.
37. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. Blood. 1998;92(7):2353-8.
38. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood. 2008;112(1):19-27.
39. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? Am J Med. 2008;121(6):458-63.
40. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. Lancet. 2010;376(9757):2032-9.
41. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 1996;125(1):1-7.

42. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. Arch Intern Med. 2000;160(22):3415-20.
43. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet. 2003;362(9383):523-6.
44. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schonauer V, Schneider B, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. Arch Intern Med. 2004;164(1):92-6.
45. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e227S-77S.
46. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet. 2012;379(9828):1835-46.
47. Sim DS, Jeong MH, Kang JC. Current management of acute myocardial infarction: experience from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. J Cardiol. 2010;56(1):1-7.
48. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. Circulation. 2008;117(1):93-102.
49. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. Thromb Haemost. 2009;102(4):615-9.
50. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med. 2002;162(10):1182-9.
51. Folsom AR, Lutsey PL, Nambi V, deFilippi CR, Heckbert SR, Cushman M, et al. Troponin T, NT-proBNP, and venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). Vasc Med. 2014;19(1):33-41.
52. Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, van Dijk AP, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(5):501-6.
53. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. Lancet. 2007;370(9601):1773-9.
54. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Sogaard KK, Christensen S, Johnsen SP, Thomsen RW, et al. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. J Thromb Haemost. 2009;7(4):521-8.
55. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med. 2006;144(3):157-64.

56. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet. 1997;350(9094):1795-8.
57. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost. 2000;83(3):416-20.
58. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. Jama. 2006;295(2):172-9.
59. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med. 2006;144(3):165-71.
60. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 2003;349(13):1227-35.
61. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med. 2001;161(1):92-7.
62. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e351S-418S.
63. Uresandi F, Monreal M, Garcia-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Espanola Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). Arch Bronconeumol. 2013;49(12):534-47.
64. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal. 2014;35(45):3145-6.
65. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
66. Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G, et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2012;10(4):698-702.
67. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. Int Angiol. 2013;32(2):111-260.
68. Excellence NIfHaC. Venosu thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing 2012.

69. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. Br J Haematol. 2011;154(3):311-24.
70. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(16):1788-830.
71. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. Nature. 2008;451(7181):914-8.
72. Turpie AG, Esmon C. Venous and arterial thrombosis--pathogenesis and the rationale for anticoagulation. Thromb Haemost. 2011;105(4):586-96.
73. 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(5):297-305.
74. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. JAMA Neurol. 2013;70(12):1486-90.
75. 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(9921):955-62.
76. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2010;152(9):578-89.
77. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Jama. 2014;312(11):1122-35.
78. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2014;12(3):320-8.
79. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood. 2014;124(12):1968-75.
80. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, Sasahara AA, Wenger NK, Willis PW, 3rd. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. Progress in cardiovascular diseases. 1975;17(4):247-57.
81. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest. 1991;100(3):598-603.

82. Gex G, Gerstel E, Righini M, G LEG, Aujesky D, Roy PM, et al. Is atrial fibrillation associated with pulmonary embolism? J Thromb Haemost. 2012;10(3):347-51.
83. Escobar C, Jimenez D, Marti D, Lobo JL, Diaz G, Gallego P, et al. [Prognostic value of electrocardiographic findings in hemodynamically stable patients with acute symptomatic pulmonary embolism]. Rev Esp Cardiol. 2008;61(3):244-50.
84. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. Eur Respir J. 2005;25(5):843-8.
85. Barra SN, Paiva LV, Providencia R, Fernandes A, Leitao Marques A. Atrial fibrillation in acute pulmonary embolism: prognostic considerations. Emerg Med J. 2014;31(4):308-12.
86. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. Chest. 1997;111(3):537-43.
87. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2008;99(1):229-34.
88. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2008;168(19):2131-6.
89. Hald EM, Enga KF, Lochen ML, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. J Am Heart Assoc. 2014;3(1):e000483.
90. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. Lancet. 2009;373(9658):155-66.
91. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, Garcia Rodriguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. Arch Intern Med. 2007;167(9):935-43.
92. Noel P, Gregoire F, Capon A, Lehert P. Atrial fibrillation as a risk factor for deep venous thrombosis and pulmonary emboli in stroke patients. Stroke; a journal of cerebral circulation. 1991;22(6):760-2.
93. Saliba W, Rennert G. CHA2DS2-VASc score is directly associated with the risk of pulmonary embolism in patients with atrial fibrillation. Am J Med. 2014;127(1):45-52.
94. Carmichael AJ, Martin AM. Pulmonary embolism: a complication of right atrial thrombi due to atrial fibrillation. J R Soc Med. 1991;84(5):313.
95. Bashir M, Asher CR, Garcia MJ, Abdalla I, Jasper SE, Murray RD, et al. Right atrial spontaneous echo contrast and thrombi in atrial fibrillation: a transesophageal echocardiography study. J Am Soc Echocardiogr. 2001;14(2):122-7.
96. Flegel KM. When atrial fibrillation occurs with pulmonary embolism, is it the chicken or the egg? CMAJ. 1999;160(8):1181-2.
97. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: two aspects of the same disease? Eur J Intern Med. 2009;20(6):660-1.
98. Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT, Gennaro N, Dalla Valle F, Minotto I, et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. Eur J Intern Med. 2009;20(5):470-3.

99. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. N Engl J Med. 2003;348(15):1435-41.
100. Libertiny G, Hands L. Deep venous thrombosis in peripheral vascular disease. Br J Surg. 1999;86(7):907-10.
101. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. European heart journal. 2005;26(1):77-83.
102. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, Sorensen H, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. J Thromb Haemost. 2006;4(9):1891-6.
103. Madridano O dTJ, Lorenzo A, MartinM, Gomez Cerezo J, Hernandez I et al. Subsequent arterial ischemic events in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. J Vas Surg: Ven Lymph Dis. (3):135-41.e1.
104. Koracevic G, Atanaskovic V. Is atrial fibrillation a prognosticator in acute pulmonary thromboembolism? Med Princ Pract. 2010;19(2):166.
105. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(8):1041-6.
106. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2010;170(15):1383-9.
107. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. Thromb Haemost. 2000;84(4):548-52.
108. Barra SN, Paiva L, Providencia R, Fernandes A, Marques AL. A review on state-of-the-art data regarding safe early discharge following admission for pulmonary embolism: what do we know? Clin Cardiol. 2013;36(9):507-15.
109. Zondag W, Vingerhoets LM, Durian MF, Dolsma A, Faber LM, Hiddinga BI, et al. Hestia criteria can safely select patients with pulmonary embolism for outpatient treatment irrespective of right ventricular function. J Thromb Haemost. 2013;11(4):686-92.
110. Jimenez D, Aujesky D, Diaz G, Monreal M, Otero R, Marti D, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(9):983-91.
111. Barra S, Paiva L, Providencia R, Fernandes A, Nascimento J, Marques AL. LR-PED rule: low risk pulmonary embolism decision rule - a new decision score for low risk pulmonary embolism. Thromb Res. 2012;130(3):327-33.
112. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). Am Heart J. 2012;163(1):13-9 e1.
113. Ha AC, Singh N, Cox JL, Mancini GB, Dorian P, Fournier C, et al. Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Canadian Practice: Stroke Prevention and Rhythm Interventions in Atrial Fibrillation (SPRINT-AF) Registry. The Canadian journal of cardiology. 2015.

114. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. European heart journal. 2006;27(24):3018-26.
115. Piccini JP, Fraulo ES, Ansell JE, Fonarow GC, Gersh BJ, Go AS, et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. Am Heart J. 2011;162(4):606-12 e1.
116. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. J Thromb Haemost. 2004;2(11):1892-8.
117. Monreal M, Suarez C, Fajardo JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al. Management of patients with acute venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33(5-6):330-4.
118. Casazza F, Becattini C, Bongarzoni A, Cuccia C, Roncon L, Favretto G, et al. Clinical features and short term outcomes of patients with acute pulmonary embolism. The Italian Pulmonary Embolism Registry (IPER). Thromb Res. 2012;130(6):847-52.
119. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1994;154(13):1149-57.
120. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Stroke; a journal of cerebral circulation. 1999;30(6):1223-9.
121. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. Am Heart J. 2008;156(1):57-64.
122. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? Jama. 2003;290(20):2685-92.
123. Zhu WG, Xiong QM, Hong K. Meta-analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. Tex Heart Inst J. 2015;42(1):6-15.
124. Lip GY. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' [CHADS2 score=1]: simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. Thromb Haemost. 2010;103(4):683-5.
125. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2004;35(10):2362-7.
126. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998;105(2):91-9.

127. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J. 2006;151(3):713-9.
128. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. European heart journal. 2005;26(22):2422-34.
129. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(2):173-80.
130. Glotzer TV, Hellkamp AS, Lee KL, Lamas GA. CHA2DS2-VAS(C) and CHADS2 Scores Predict Adverse Clinical Events in Patients With Pacemakers and Sinus Node Dysfunction Independent of Atrial Fibrillation. The Canadian journal of cardiology. 2015;31(8):1004-11.
131. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. Obstet Gynecol. 2008;112(2 Pt 1):320-4.
132. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. Circulation. 2010;121(14):1630-6.
133. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). J Thromb Haemost. 2012;10(6):1019-25.
134. Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, Nieto JA, Todoli JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2008;100(1):26-31.
135. Zimetbaum PJ, Thosani A, Yu HT, Xiong Y, Lin J, Kothawala P, et al. Are atrial fibrillation patients receiving warfarin in accordance with stroke risk? Am J Med. 2010;123(5):446-53.
136. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(23):2199-204.
137. Wagman LD, Baird MF, Bennett CL, Bockenstedt PL, Cataland SR, Fanikos J, et al. Venous thromboembolic disease. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2008;6(8):716-53.
138. Mandala M, Falanga A, Roila F, Group EGW. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
139. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013;11(1):56-70.

140. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31(17):2189-204.
141. Monreal M, Falga C, Valdes M, Suarez C, Gabriel F, Tolosa C, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. J Thromb Haemost. 2006;4(9):1950-6.
142. Munoz-Torrero JF, Bounameaux H, Pedrajas JM, Lorenzo A, Rubio S, Kearon C, et al. Effects of age on the risk of dying from pulmonary embolism or bleeding during treatment of deep vein thrombosis. J Vasc Surg. 2011;54(6 Suppl):26S-32S.
143. Lecumberri R, Alfonso A, Jimenez D, Fernandez Capitan C, Prandoni P, Wells PS, et al. Dynamics of case-fatalilty rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2013;110(4):834-43.
144. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2008;100(3):435-9.
145. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993;69(3):236-9.
146. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. 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(5):e63479.