

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina**



**TESIS DOCTORAL**

**Validación de la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED en una  
población hospitalaria de nuestro medio**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Elena Fortuny Frau**

**Directores**

**Carlos Macaya Miguel**

**David Vivas Balcones**

**Isidre Vilacosta**

**Madrid, 2018**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Validación de la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED  
en una población hospitalaria de nuestro medio**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR  
**Elena Fortuny Frau**

*Directores de tesis*  
**Carlos Macaya Miguel**  
**David Vivas Balcones**  
**Isidre Vilacosta**

**Madrid, 2017**



# **VALIDACIÓN DE LA ESCALA DE RIESGO HEMORRÁGICO HAS-BLED EN UNA POBLACIÓN HOSPITALARIA DE NUESTRO MEDIO**

## **Doctorando:**

**ELENA FORTUNY FRAU**, Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

## **Directores y Tutores del proyecto:**

**D. CARLOS MACAYA MIGUEL**, Doctor en Medicina, Catedrático de Cardiología de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Servicio de Cardiología del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

**D. DAVID VIVAS BALCONES**, Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid y Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

**D. ISIDRE VILACOSTA**, Doctor en Medicina, profesor asociado en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

**D. CARLOS MACAYA MIGUEL, Doctor en Medicina, Catedrático de Cardiología de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Servicio de Cardiología del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos de Madrid**

**CERTIFICA**

Que D<sup>a</sup>. Elena Fortuny Frau, licenciada en Medicina, ha realizado bajo su dirección y supervisión la tesis titulada **“Validación de la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED en una población hospitalaria de nuestro medio”**.

El presente trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, se expide la presente certificación en Madrid

Firmado D. Carlos Macaya Miguel

**D. DAVID VIVAS BALCONES, Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid y Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos de Madrid**

**CERTIFICA**

Que D<sup>ª</sup>. Elena Fortuny Frau, licenciada en Medicina, ha realizado bajo su dirección y supervisión la tesis titulada **“Validación de la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED en una población hospitalaria de nuestro medio”**.

El presente trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, se expide la presente certificación en Madrid

Firmado D. David Vivas Balcones

**D. ISIDRE VILACOSTA, Doctor en Medicina, profesor asociado en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos**

**CERTIFICA**

Que D<sup>a</sup>. Elena Fortuny Frau, licenciada en Medicina, ha realizado bajo su dirección y supervisión la tesis titulada **“Validación de la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED en una población hospitalaria de nuestro medio”**.

El presente trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, se expide la presente certificación en Madrid

Firmado D. Isidre Vilacosta

***A mi familia***

# **AGRADECIMIENTOS**

Esta Tesis Doctoral es el resultado del esfuerzo desinteresado de compañeros de trabajo y familiares. Ellos han hecho posible que este proyecto sea una realidad, y me han acompañado en esta larga etapa marcada por el duro trabajo, pero también llena de éxitos y alegrías. A todos ellos, **GRACIAS**.

Al **Dr. David Vivas**, principal impulsor de este proyecto. Por su inspiración, por sus sabios consejos y por el apoyo a pesar de la distancia. Pero, por encima de todo, gracias por esa calidad humana que se ha convertido en una de sus señas de identidad.

Al **Dr. Isidre Vilacosta**. Gracias por inculcar en mí la pasión por la cardiología clínica y por demostrarme que la excelencia es la verdadera meta a la que hay que aspirar. Gracias por compartir sus enseñanzas, muestra de su generosidad.

Al **Dr. Carlos Macaya** por su colaboración en la realización de esta Tesis Doctoral.

A la **Dra. Cristina Fernandez** por su ayuda en las etapas iniciales de este proyecto.

Al **Dr. Guiem Frontera**, por encender la luz al final del túnel. Gracias por su paciencia, por enseñarme a entender la magia de los números, y por esos momentos de pura alegría cuando recogíamos los frutos de tantas horas de trabajo.

A todo el **Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos**, pero en especial a **Teresa, Gabriela, Pedro y Afonso** por su ayuda desinteresada y por las horas que han empleado en ayudarme.

Por supuesto, no podía faltar un agradecimiento especial a mi **familia**. De hecho, este proyecto es para ellos, las personas más importantes de mi vida. Quiero darle las gracias a mi **madre**, la persona que más confía en mí y en mis posibilidades; ella me ha demostrado que merece la pena luchar todos los días. A mi **padre**, por su serenidad y su capacidad, casi milagrosa, de solucionar todos los problemas que surgen sin pedir nada a cambio. A mi hermana **Pilar**, porque es ejemplo diario de valentía y decisión. A mis **abuelos**, por hacerme sentir siempre especial. Y a **Luis**, por comprender desde el principio mi dedicación a la Medicina y los sacrificios que esto conlleva. Gracias por su paciencia y su bondad, y por acompañarme en el viaje de la vida.

Por último, dos agradecimientos. A mis **maestros**: de la medicina, la cardiología y la vida. Y, por último, gracias a todos mis **pacientes**. Ellos dan sentido a mi esfuerzo diario, mantienen viva mi curiosidad científica y me enseñan todos los días valiosas lecciones de vida y de humanidad.

**“Vive como si fueses a morir mañana, aprende como si fueses a vivir siempre”.**

***M. Gandhi***

**VALIDACIÓN DE LA ESCALA DE RIESGO  
HEMORRÁGICO HAS-BLED EN UNA  
POBLACIÓN HOSPITALARIA DE NUESTRO  
MEDIO**

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS/ABREVIATURAS**

**AAS:** ácido acetilsalicílico

**AIT:** accidente cerebrovascular transitorio

**AUC:** área bajo la curva (*area under curve*)

**AV:** aurículo-ventricular

**DAI:** desfibrilador automático implantable

**DE:** desviación estándar

**ECG:** electrocardiograma

**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**FA:** fibrilación auricular

**FANV:** fibrilación auricular no valvular

**FAV:** Fibrilación auricular valvular

**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**HTA:** hipertensión arterial

**HR:** hazard ratio

**IAM:** infarto agudo de miocardio

**IC:** intervalo de confianza

**ICC:** insuficiencia cardiaca congestiva

**IDI:** mejoría de discriminación integrada (*integrated discrimination improvement*)

**N:** número de individuos/ tamaño muestral

**NRI:** mejoría neta de reclasificación (*net reclassification improvement*)

**p:** valor de significación estadística

**RIQ:** rango intercuartílico

**RR:** riesgo relativo

**VI:** ventrículo izquierdo

Todas las abreviaturas presentes en las tablas figuran especificadas en el pie de las mismas.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>11</b>
1.1. Epidemiología de la fibrilación auricular en nuestro medio .....	12
1.2. Fisiopatología de la fibrilación auricular y su diagnóstico electrocardiográfico.....	13
1.3. Asociación de la fibrilación auricular con otras patologías.....	15
1.4. Consecuencias hemodinámicas de la fibrilación auricular .....	17
1.5. La fibrilación auricular como entidad patogénica.....	19
1.6. Riesgo tromboembólico en la fibrilación auricular .....	23
1.6.1. Evaluación del riesgo tromboembólico .....	26
1.6.2. La era de la anticoagulación. Irrupción de los anticoagulantes de acción directa.....	30
1.7. El riesgo hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular.....	31
1.7.1. Escalas de evaluación del riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular no valvular .....	36
1.7.2. Escala HAS-BLED: ventajas y limitaciones.....	45
1.7.3. Aplicación práctica de la escala HAS-BLED. ¿Qué dicen las guías de práctica clínica al respecto? .....	51
<b>2. HIPÓTESIS OPERATIVA</b> .....	<b>56</b>
<b>3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b> .....	<b>58</b>
3.1. Objetivos principales .....	59
3.2. Secundarios.....	59
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>60</b>
4.1. Pacientes y métodos.....	61
4.1.1. Diseño del estudio .....	61
4.1.2. Población y ámbito de estudio .....	61
4.1.3. Seguimiento de los pacientes y recogida de datos.....	62

4.1.4. Tratamiento de los pacientes .....	62
4.1.5. Variables principales del estudio y definiciones relevantes .....	63
4.2. Análisis estadístico.....	64
4.2.1. Cálculo del tamaño muestral.....	64
4.2.2. Métodos estadísticos.....	65
4.3. Consideraciones éticas .....	66
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>68</b>
5.1. Descripción de la corte global.....	69
5.2. Resultados de la cohorte prospectiva de pacientes con fibrilación auricular no valvular .....	69
5.2.1. Datos descriptivos .....	69
5.2.2. Evaluación de la precisión pronóstica para sangrados mayores de las escalas tradicionales de riesgo hemorrágico (HAS-BLED) y tromboembólico (CHADS <sub>2</sub> y CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc).....	85
5.2.3. Escalas tradicionales y predicción de la mortalidad .....	89
5.2.4. Desarrollo de una nueva escala de riesgo hemorrágico para pacientes con FANV: CABAL .....	92
5.3. Resultados de la cohorte prospectiva de pacientes con fibrilación auricular valvular .....	104
5.3.1. Datos descriptivos .....	104
5.3.2. Evaluación de la precisión pronóstica para sangrados mayores de las escalas tradicionales de riesgo hemorrágico (HAS-BLED) y tromboembólico (CHADS <sub>2</sub> y CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc).....	113
5.3.3. Escalas tradicionales y predicción de la mortalidad en pacientes con FAV.....	116
5.3.4. Utilidad de la escala CABAL para la predicción de eventos hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular valvular .....	120
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>123</b>
6.1. Discusión.....	124
6.2. Nuevas líneas de investigación: .....	132
<b>7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>133</b>

<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	<b>135</b>
<b>9. RESUMEN/SUMMARY</b> .....	<b>137</b>
<b>10. ANEXOS</b> .....	<b>148</b>
10.1. Hoja de información al paciente.....	148
<b>11. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>151</b>

# ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Las 10 comorbilidades crónicas más frecuentemente asociadas con la fibrilación auricular en pacientes mayores de 65 años de edad. Adaptado de *January CT y col*<sup>(6)</sup>, a partir de datos de los servicios de *Medicare* y *Medicaid*, Estados Unidos. Tamaño muestral 2.426.825 pacientes. *EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Pág: 17.

**Tabla 2.** Escala CHADS<sub>2</sub> de evaluación de riesgo tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas. *AIT: accidente isquémico transitorio*. Pág: 27.

**Tabla 3.** Tasa anual de ictus asociada a cada una de las puntuaciones posibles de la escala CHADS<sub>2</sub>. Transcrito de *Gage y col*<sup>(55)</sup>. Pág: 28.

**Tabla 4.** Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de evaluación de riesgo tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas. *AIT: accidente isquémico transitorio. VI: ventrículo izquierdo*. Pág: 29.

**Tabla 5.** Tasa anual de ictus asociada a cada una de las puntuaciones posibles de la escala en pacientes sin tratamiento antitrombótico. Transcrito de *Lyp y col*<sup>(56)</sup>. Pág: 29.

**Tabla 6.** Localización de las complicaciones hemorrágicas mayores y menores en una cohorte nacional de pacientes anticoagulados por fibrilación auricular no valvular y valvular (18,6% del total). Adaptado de *Navarro y col*<sup>(76)</sup>. Pág: 32-33.

**Tabla 7.** Escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> para predicción de la calidad de la anticoagulación con fármacos antagonistas de la vitamina K. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas. *HTA: hipertensión arterial*. Pág: 35.

**Tabla 8.** Escala HEMORR<sub>2</sub>HAGES para evaluación del riesgo hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular no valvular. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas. Pág: 38.

**Tabla 9.** Escala ATRIA para evaluación del riesgo hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular no valvular. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas. *eGRF: estimated glomerular filtration rate*. Pág: 39.

**Tabla 10.** Escala HAS-BLED para evaluación del riesgo hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular no valvular. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas. Pág: 40.

**Tabla 11:** tasas anuales de hemorragias asociadas a cada puntuación de HAS-BLED según los datos de la cohorte Euro Heart Survey in Atrial Fibrillation. Modificado de *Pisters R y col*<sup>(66)</sup>. Pág: 41.

**Tabla 12.** Escalas mixtas para la evaluación conjunta del riesgo hemorrágico y tromboembólico. Se presentan 2 modelos y la fórmula para calcularlas. Pág: 44.

**Tabla 13.** Comparativa de la capacidad predictiva para sangrados mayores de HAS-BLED respecto a las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc. Adaptado de *Roldán y col*<sup>(75)</sup>. Pág: 45.

**Tabla 14.** Comparativa del valor predictivo para sangrado mayor de HAS-BLED respecto a ATRIA y HEMORR<sub>2</sub>HAGES. Modificado de *Dzeshka MS y col*<sup>(69)</sup>. HAS-BLED es la escala que mejores resultados obtiene en las diferentes cohortes de validación.

*IC 95%: intervalo de confianza al 95%.* Pág: 46.

**Tabla 15.** Resumen de las recomendaciones presentes en las guías europeas de fibrilación auricular del 2012 respecto al riesgo hemorrágico de los pacientes. Modificado de *Camm y col*<sup>(1)</sup>. FANV: fibrilación auricular no valvular. HTA: hipertensión arterial. Pág: 51.

**Tabla 16.** Resumen de las recomendaciones presentes en las últimas guías europeas de fibrilación auricular de 2016 respecto al riesgo hemorrágico de los pacientes. Modificado de *Kirchhof P y col*<sup>(2)</sup>. FA: fibrilación auricular. HTA: hipertensión arterial. Pág: 52.

**Tabla 17.** Criterios de inclusión de los sujetos del estudio. ECG: electrocardiograma. FA: fibrilación auricular. ECG: electrocardiograma. Pág: 61.

**Tabla 18.** Criterios de exclusión de los pacientes del estudio. Pág: 62.

**Tabla 19.** Resumen de las características basales de los pacientes en la cohorte de FANV. Se presentan por separado las variables cuantitativas y las cualitativas.

*AIT: accidente isquémico transitorio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.* Pág: 71.

**Tabla 20.** Resumen del tratamiento farmacológico de los pacientes de la cohorte con fibrilación auricular no valvular. Pág: 71-72.

**Tabla 21.** Distribución de las puntuaciones de la escala de riesgo tromboembólico CHADS<sub>2</sub>. Obsérvese como el 78,8% de la muestra presenta puntuaciones CHADS<sub>2</sub> ≥2 puntos, lo que supone un riesgo tromboembólico alto. Pág: 72.

**Tabla 22.** Distribución de las puntuaciones de la escala de riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Obsérvese como el 91,9% de la muestra presenta puntuaciones CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sub>2</sub> ≥ 2 puntos, lo que supone un riesgo tromboembólico alto. Estos datos justifican el bajo porcentaje de la cohorte que no recibe ningún tratamiento antitrombótico. Pág: 73.

**Tabla 23.** Distribución de las puntuaciones de la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED. Obsérvese como el 50% de la muestra presenta puntuaciones HAS-BLED ≥ 3 puntos, lo que supone un riesgo hemorrágico alto. Este hecho explica en parte los datos que se expondrán a continuación. Pág: 73.

**Tabla 24.** Localización de las hemorragias mayores en pacientes no sometidos a procedimientos invasivos. Pág: 76.

**Tabla 25.** Localización de las hemorragias en pacientes no sometidos a procedimientos invasivos. *N: tamaño muestral.* Pág: 77.

**Tabla 26.** Localización de las hemorragias en pacientes tratados con anticoagulantes de acción directa. *DAI: desfibrilador automático implantable. N: tamaño muestral.* Pág: 79.

**Tabla 27.** Distribución de las causas de exitus en la cohorte analizada durante un seguimiento a un año. *N: tamaño muestral.* Pág: 84.

**Tabla 28.** Puntuaciones medias de las tres escalas analizadas (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED) en función del desarrollo de hemorragias mayores durante el año de seguimiento o no. Se considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . *p: valor de significación estadística.* Pág: 86.

**Tabla 29.** Valor predictivo para sangrado mayor de las tres escalas evaluadas tras ajuste en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. *p: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.* Pág: 87.

**Tabla 30.** Capacidad predictiva de las escalas HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para el evento sangrado mayor según el análisis por curvas ROC. El valor C-estadístico representa el área bajo la curva. Valores de C-estadístico superiores a 0,7 se consideran adecuados. *p: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.* Pág: 88.

**Tabla 31.** Puntuaciones medias de las tres escalas analizadas (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED) en función del fallecimiento durante el seguimiento o no. Se considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . *p*: valor de significación estadística. Pág: 90.

**Tabla 32.** Valor predictivo para mortalidad de las tres escalas evaluadas tras ajuste en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Pág: 91.

**Tabla 33.** Capacidad predictiva de las escalas HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para mortalidad por cualquier causa a un año según el análisis por curvas ROC. El valor C-estadístico representa el área bajo la curva. Valores de C-estadístico superiores a 0,7 se consideran adecuados. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Pág: 91.

**Tabla 34.** Estudio multivariante mediante regresión logística de Cox. Se incluyen todas las variables que forman parte de la escala CABAL. Se considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Pág: 95.

**Tabla 35.** Valor predictivo para sangrado mayor de las cuatro escalas analizadas en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. Se incluye la nueva escala de evaluación de riesgo hemorrágico CABAL. *p*: valor de significación estadística. IC: intervalo de confianza al 95%. Pág: 96.

**Tabla 36.** Capacidad predictiva de las escalas CABAL, HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para hemorragia mayor a un año según el análisis por curvas ROC. El valor C-estadístico representa el área bajo la curva. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Pág: 97.

**Tabla 37.** Valor predictivo para sangrado mayor de las cuatro escalas analizadas en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. Se incluyen en el análisis sólo los pacientes no sometidos a procedimientos invasivos. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Pág: 98.

**Tabla 38.** Capacidad predictiva de las escalas CABAL, HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para hemorragia mayor a un año según el análisis por curvas ROC. El valor C-estadístico representa el área bajo la curva. Se incluyen sólo los pacientes no sometidos a procedimientos invasivos. *p*: valor de significación estadística. IC 95%:

*intervalo de confianza al 95%. Pág: 99.*

**Tabla 39.** Tasas anuales de hemorragia mayor en función de la puntuación en la escala CABAL en la cohorte global. Pág: 102.

**Tabla 40.** Tasas anuales de hemorragia mayor en función de la puntuación en la escala CABAL en los pacientes no sometidos a procedimientos invasivos. Pág: 102.

**Tabla 41.** Tabla resumen de las características basales de los pacientes incluidos en la cohorte de fibrilación auricular valvular. Se presentan en primer lugar las variables nominales y a continuación las variables cuantitativas. *FA: fibrilación auricular, FAV: fibrilación auricular valvular, AIT: accidente isquémico transitorio, VI: ventrículo izquierdo.* Pág: 105-106.

**Tabla 42.** Distribución de las puntuaciones de los pacientes con fibrilación auricular valvular en la escala de riesgo tromboembólico CHADS<sub>2</sub>. Pág: 107.

**Tabla 43.** Distribución de las puntuaciones de los pacientes con fibrilación auricular valvular en la escala de riesgo tromboembólico CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Pág: 107.

**Tabla 44.** Distribución de las puntuaciones de los pacientes con fibrilación auricular valvular en la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED. Un 38% de la muestra presenta puntuaciones  $\geq 3$  puntos. En pacientes con FANV este punto de corte identifica a aquellos con alto riesgo hemorrágico. Pág: 108.

**Tabla 45.** Localización de las hemorragias mayores en la cohorte de pacientes con fibrilación auricular no valvular durante el año de seguimiento. Se sospecha que parte de las anemizaciones de causa desconocida son por hemólisis valvular, si bien no se ha identificado como tal por su médico responsable en el seguimiento clínico. *DAI: desfibrilador automático implantable.* Pág: 109-110.

**Tabla 46.** Análisis de las causas de exitus en la cohorte de pacientes con fibrilación auricular valvular durante el año de seguimiento. Pág: 112.

**Tabla 47.** Puntuaciones medias de las tres escalas analizadas (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED) en función del desarrollo de hemorragias mayores durante el año de seguimiento o no. Se considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . *p: valor de significación estadística.* Pág: 113.

**Tabla 48.** Valor predictivo para sangrado mayor de las tres escalas evaluadas tras ajuste en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox.

Respecto a los resultados del análisis de la capacidad predictiva de las tres escalas

mediante curvas ROC, si bien los tres modelos predicen sangrado mayor, es nuevamente CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC la que consigue un mejor resultado por valor de C-estadístico. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Pág: 114.

**Tabla 49.** Capacidad predictiva de las escalas HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC para el evento sangrado mayor según el análisis por curvas ROC. El valor C-estadístico representa el área bajo la curva. Valores de C-estadístico superiores a 0,7 se consideran adecuados. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Pág: 114-115.

**Tabla 50.** Puntuaciones medias de las tres escalas analizadas (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y HAS-BLED) en función del fallecimiento del paciente durante el seguimiento o no. Se considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . *p*: valor de significación estadística. Pág: 117.

**Tabla 51.** Valor predictivo para mortalidad de las tres escalas evaluadas tras ajuste en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Pág: 117.

**Tabla 52.** Capacidad predictiva de las escalas HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC para mortalidad por cualquier causa a un año según el análisis por curvas ROC. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Pág: 118.

**Tabla 53.** Valor predictivo para mortalidad de las escalas evaluadas tras ajuste en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Pág: 121.

# ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Prevalencia de la fibrilación auricular en España recogida en diferentes estudios nacionales. Ver relación lineal con la edad. Modificado de *Pérez-Villacastín y col*<sup>(3)</sup>. Pág: 12.

**Figura 2.** Algunos mecanismos responsables de fibrilación auricular. 1-Múltiples circuitos de reentrada “rotores” a nivel de la aurícula izquierda (en verde). 2-Puntos de activación focal a nivel de las venas pulmonares (asterisco rojo). Modificado de *Morady y col*<sup>(19)</sup>. Pág: 14.

**Figura 3.** Presencia de trombos asentados en la orejuela izquierda en pacientes con fibrilación auricular no anticoagulados. Derecha: pieza macroscópica de necropsia cardiaca, se señala el trombo con flechas. Izquierda: imagen de ecocardiografía transesofágica, proyección 82 grados, que demuestra la ocupación de la orejuela izquierda por dos trombos. Pág: 24.

**Figura 4.** Curva de Kaplan Meier, adaptada de *Healey JS y col*<sup>(4)</sup>. Obsérvese cómo la presencia de fibrilación auricular, incluso aquella subclínica, se asocia de forma muy significativa con el desarrollo de ictus isquémico o embolias sistémicas;  $p < 0,05$ . Pág: 25.

**Figura 5.** Utilidad del tratamiento antitrombótico para prevenir los ictus cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Adaptado de *January CT y col*<sup>(6)</sup>. Se incluyen las abreviaturas de los principales estudios incluidos en el metanálisis. Pág: 26.

**Figura 6.** Relación entre la tasa anual de eventos hemorrágicos y eventos tromboembólicos según la puntuación en la escala HAS-BLED. Obsérvese la asociación lineal existente entre la puntuación de los pacientes en la escala y el aumento de las tasas para ambos eventos. A partir de 4 puntos de la escala se produce un ascenso marcado en el riesgo de sangrado. En estos pacientes la tasa hemorrágica anual supera a la tasa anual de embolias. *Adaptado de Gallego P y col*<sup>(72)</sup>. Pág: 42.

**Figura 7.** Curva ROC. Comparativa de la capacidad predictiva de las diferentes escalas a la hora de evaluar el riesgo hemorrágico de pacientes con fibrilación auricular no valvular. Los valores se expresan como C-estadísticos o área bajo la curva. Modificado

de Barnes GD y col<sup>(68)</sup>. Pág: 44.

**Figura 8.** Tamaño muestral de la cohorte global. Pág: 69.

**Figura 9.** Distribución de los episodios de hemorragia mayor en función de la realización de procedimientos invasivos. Se excluyen las hemorragias intracraneales, que se analizan por separado. Pág:75.

**Figura 10.** Análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier de la aparición de hemorragias mayores en función del tratamiento con anticoagulantes clásicos o con anticoagulantes de acción directa. Las diferencias no son estadísticamente significativas  $p=0,183$ . Pág: 80.

**Figura 11.** Análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier de la aparición de hemorragias mayores en función de si se trata de una fibrilación auricular no valvular *de novo* o conocida previamente. Las diferencias no son estadísticamente significativas  $p=0,79$ . Pág: 81.

**Figura 12.** Análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier de la aparición de hemorragias mayores en función de si se trata de una fibrilación auricular no valvular paroxística o permanente/persistente. Las diferencias no son estadísticamente significativas  $p=0,545$ . Pág: 82.

**Figura 13.** Análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier de la aparición de hemorragias mayores en función de si el paciente ha sido sometido a un procedimiento invasivo o no. Las diferencias no son estadísticamente significativas  $p=0,801$ . Pág: 83.

**Figura 14.** Gráfico de tallo y hojas. Representación de la puntuación media de la escala HAS-BLED en los pacientes con complicación hemorrágica frente a los que no han sangrado durante el seguimiento. Las diferencias son estadísticamente significativas. Pág: 86.

**Figura 15.** Representación gráfica de los valores de C-estadístico de las tres escalas evaluadas. Pág: 88.

**Figura 16.** Gráfico de tallo y hojas. Representación de la puntuación media de la escala HAS-BLED en los pacientes que han fallecido en el año de seguimiento respecto a los que han sobrevivido. Las diferencias son estadísticamente significativas. Pág: 90.

**Figura 17.** Representación gráfica de los valores de C-estadístico de las tres escalas evaluadas para la variable a estudio mortalidad. Pág: 92.

**Figura 18.** Definición del término cabal según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española (RAE). Pág: 94.

**Figura 19.** Escala CABAL de evaluación de riesgo hemorrágico en pacientes con FANV. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas. Pág: 95.

**Figura 20.** Representación gráfica de los valores de C-estadístico de las cuatro escalas evaluadas. Se incluye la nueva escala CABAL. Pág: 97.

**Figura 21.** Representación gráfica de los valores de C-estadístico de las cuatro escalas evaluadas. Se incluyen en el análisis sólo los pacientes no sometidos a procedimientos invasivos. Pág: 99.

**Figura 22.** Evaluación de la precisión de la escala CABAL frente a la escala HAS-BLED para la detección de sangrados mayores según los índices IDI y NRI. Se generan 3 subgrupos: cohorte global, pacientes sometidos a procedimientos invasivos y pacientes no sometidos a intervencionismo. En todas las categorías la p es  $>0,05$ , por lo que se concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las 2 escalas evaluadas. Pág: 100.

**Figura 23.** Gráfico de tallo y hojas. Representación de la puntuación media de la escala CABAL en los pacientes no sometidos a intervencionismo con complicación hemorrágica frente a los que no han sangrado durante el seguimiento;  $p < 0,05$ . Pág: 101.

**Figura 24.** Gráfico de barras. Se representa la tasa anual de sangrados mayores en función de la puntuación de la escala CABAL. El riesgo hemorrágico aumenta de forma llamativa a partir de 2 ó más puntos de la escala. Pág: 103.

**Figura 25.** Gráfica de supervivencia de Kaplan Meier. Distribución temporal de los sangrados mayores en la muestra de pacientes con fibrilación auricular valvular en función del objetivo de anticoagulación. Si el INR a alcanzar es de 2,5-3,5 los pacientes sangran a los 78,8 días de media (IC 95% 44,32-113,2) y la mediana es de 10 días. En el grupo con objetivo de anticoagulación de INR igual a 2-3 la media temporal para desarrollo de hemorragia mayor es de 120,63 días (IC 95% 56,35-184,91) y la mediana de 29 días. Pág: 111.

**Figura 26.** Representación gráfica de los valores de C-estadístico de las tres escalas evaluadas. Pág: 115.

**Figura 27.** Representación gráfica de los valores de C-estadístico de las tres escalas evaluadas en pacientes con fibrilación auricular valvular y objetivo de INR 2,5-3,5 por su riesgo tromboembólico. Pág: 116.

**Figura 28.** Representación gráfica de los valores de C-estadístico de las tres escalas evaluadas para la variable a estudio mortalidad. Pág: 118.

**Figura 29.** Representación gráfica de los valores de C-estadístico de las tres escalas evaluadas para la variable a estudio mortalidad en pacientes con fibrilación auricular valvular y objetivo INR 2,5-3,5 para una correcta anticoagulación. Pág: 119.

**Figura 30.** Representación gráfica de los valores de C-estadístico de las cuatro escalas evaluadas para la variable a estudio mortalidad en pacientes con fibrilación auricular valvular. Se incluye la nueva escala CABAL. Pág: 121.

**Figura 31.** Representación gráfica de los valores de C-estadístico de las cuatro escalas evaluadas para la variable a estudio mortalidad en pacientes con fibrilación auricular valvular y objetivo INR 2,5-3,5 para una correcta anticoagulación. Se incluye la nueva escala CABAL. Pág: 122.

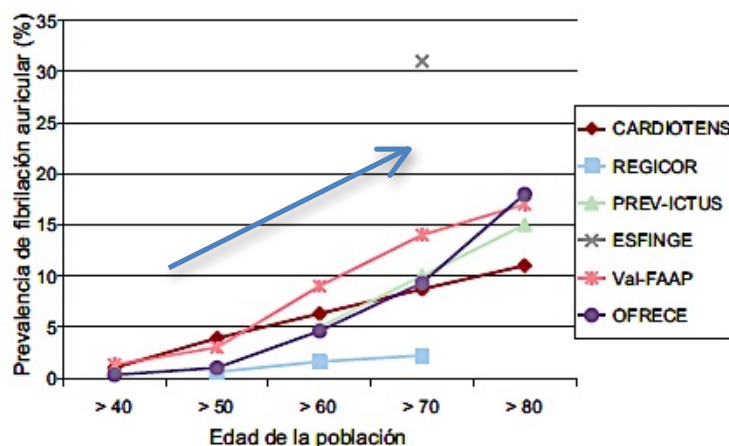
# **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1. Epidemiología de la fibrilación auricular en nuestro medio

La fibrilación auricular (FA) es, con diferencia, la arritmia cardiaca sostenida más frecuente en la práctica clínica diaria <sup>(1,2)</sup>. El análisis de la epidemiología de la FA viene condicionado fundamentalmente por tres factores <sup>(3)</sup>:

- 1- Características de la población de los estudios: edad media de los pacientes (a mayor edad, mayor prevalencia de FA) y presencia de cardiopatía asociada.
- 2- Método de diagnóstico de la FA: electrocardiograma de superficie versus registros endocavitarios de dispositivos implantables, como los marcapasos <sup>(4)</sup>.
- 3- Precisión en el diagnóstico diferencial entre flúter auricular y fibrilación auricular.

Los registros más actuales estiman una prevalencia del 1,5-2% en la población general <sup>(3,5-7)</sup>, elevándose estos porcentajes hasta el 4-5% en mayores de 40 años <sup>(8)</sup>, puesto que la incidencia de la FA aumenta de forma clara y consistente con la edad <sup>(3)</sup>.



**Figura 1:** prevalencia de la FA en España recogida en diferentes estudios nacionales.

Ver relación lineal con la edad. Modificado de Pérez-Villacastín y col <sup>(3)</sup>.

De hecho, en el estudio OFRECE, el 18% de los pacientes mayores de 80 años presentaban FA <sup>(5)</sup>. Se calcula que a partir de los 60 años, cada década de vida duplica la prevalencia de FA.

Respecto a la incidencia de FA, no disponemos de datos a nivel nacional, pero sí de registros de poblaciones similares. Así, en el estudio Rotterdam, la tasa de incidencia

en el grupo de 55-59 años fue de 1,1/1.000 personas-año mientras que en el grupo etario de 80-84 años la incidencia de FA se elevó hasta 20,7/1.000 personas-año <sup>(9)</sup>.

En España un millón de personas padecen FA; de ellos, se calcula que hasta 100.000 estarían sin diagnosticar <sup>(3,5)</sup>. En general, la FA se detecta de forma más frecuente en los varones <sup>(10)</sup>, si bien a partir de los 80 años es más prevalente en el sexo femenino. La edad media para el primer diagnóstico de fibrilación auricular en nuestro país es de 75 años <sup>(5)</sup>, dato superponible al recogido en registros contemporáneos de otros países de Europa.

Se calcula que, en vista del envejecimiento progresivo de la población, en los próximos 50 años se duplicará el número de individuos afectados de esta patología en los países industrializados, lo que ha llevado a calificarla como una epidemia creciente <sup>(11)</sup>.

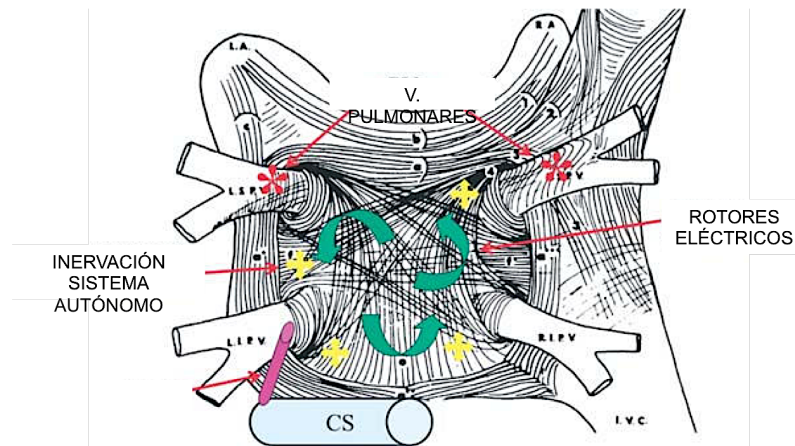
La fibrilación auricular es, por tanto, un problema sanitario muy relevante a nivel poblacional. Y esto es así no sólo por su alta prevalencia e incidencia, sino también por los elevados costes que se derivan de las complicaciones que conlleva esta patología <sup>(12-16)</sup>. En Europa se estima que los costes directos relacionados con la FA oscilan entre 450 y 3.000 euros por paciente y año. En Estados Unidos estos costes directos se disparan hasta los 2.000-14.200 dólares por paciente y año. El 50-70% de este gasto viene directamente determinado por ingresos hospitalarios. En Estados Unidos, sólo el coste de las hospitalizaciones por FA ascendió a 6.650 millones de dólares en 2015, y el gasto sigue aumentando año tras año <sup>(16)</sup>.

Todo ello convierte la FA en un problema de salud de primera magnitud que exige avances continuos en este campo y una mejor adaptación de los recursos destinados a la patología.

## **1.2. Fisiopatología de la fibrilación auricular y su diagnóstico electrocardiográfico**

La FA es una arritmia cardíaca caracterizada por activaciones desorganizadas originadas a partir de múltiples circuitos de reentrada a nivel de la aurícula izquierda <sup>(17,18)</sup>. Menos frecuentemente, la arritmia se desencadena en las fibras musculares de la porción distal de las venas pulmonares, la *crista terminalis* u otra estructura de la

aurícula derecha. Estos puntos focales de activación pueden convertirse en dianas de tratamiento mediante técnicas de ablación dirigida.



**Figura 2:** Algunos mecanismos responsables de FA. 1-Múltiples circuitos de reentrada “rotadores” a nivel de la AI (en verde). 2-Puntos de activación focal a nivel de las venas pulmonares (asterisco rojo) Modificado de Modificado de *Morady y col* <sup>(19)</sup>.

Con todo ello, la FA produce una pérdida de la sincronización mecánica y eléctrica de la cavidad auricular, y una respuesta ventricular irregular secundaria a una transmisión variable de los impulsos auriculares a través del nodo aurículo-ventricular (AV) <sup>(18)</sup>.

Electrocardiográficamente se caracteriza por una activación auricular eléctrica de frecuencia y ritmo irregular y patrón desorganizado. Las ondas auriculares de la FA “ondas f” aparecen a una frecuencia media de 350 a 600 latidos/minuto, y pueden presentar una amplitud relevante o ser prácticamente imperceptibles. En estos casos será la presencia de un ritmo ventricular “irregularmente irregular” habitualmente a una frecuencia entre 100 y 160 latidos/minuto lo que sugiera en estos casos el diagnóstico electrocardiográfico de esta entidad <sup>(17)</sup>. El diagnóstico diferencial se establece habitualmente con el flúter auricular y con las taquicardias auriculares.

La FA puede tener un inicio paroxístico (diferentes episodios que terminan de forma espontánea) y progresar hasta hacerse persistente. Esto es así cuando coexiste un sustrato auricular anatómico y eléctrico predisponente, lo que se conoce como “remodelado auricular” <sup>(3)</sup>. Este fenómeno se ve favorecido por la misma presencia de FA, y este hecho se recoge en la frase “la FA favorece la FA” <sup>(20)</sup>.

### **1.3. Asociación de la fibrilación auricular con otras patologías**

En general, la FA es un buen marcador de riesgo cardiovascular ya que se relaciona de forma consistente con muchos de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Entre ellos destacar su asociación con la presencia de hipertensión arterial (HTA), ampliamente demostrada <sup>(21)</sup>, y con la diabetes mellitus (DM), presente en el 20% de los pacientes con FA en series contemporáneas <sup>(22)</sup>.

La arritmia se asocia además con la presencia de sobrepeso y obesidad. Se calcula que aproximadamente el 25% de los pacientes con FA presentan obesidad <sup>(23)</sup>, y este porcentaje aumenta si se incluyen aquellos con sobrepeso. Este hallazgo es objeto de publicaciones recientes y la asociación FA/índice de masa corporal está ganando importancia en los últimos años, inmersos como estamos en una epidemia creciente de obesidad.

Respecto a cardiopatía estructural y su relación con FA, todas las alteraciones que afecten a las aurículas se relacionan con la presencia de la arritmia: valvulopatías, miocardiopatías, afectaciones del pericardio, etc. Estas patologías influirán también de forma determinante en la presentación clínica de la arritmia.

En concreto, los defectos del tabique interauricular se asocian con FA en un 10-15% de los pacientes incluidos en registros clásicos. Es una asociación que hay que tener en cuenta a la hora de indicar el tratamiento antitrombótico y estimar el riesgo de nuevos accidentes cerebrovasculares en estos pacientes <sup>(22)</sup>.

Aumentan típicamente el riesgo de FA otras cardiopatías congénitas de mayor grado de complejidad, como son los pacientes intervenidos de cirugía de Fontan, aquellos con reparación de la transposición de grandes arterias con la técnica de Mustard o pacientes con ventrículo único.

Es frecuente la aparición de FA después de una cirugía cardíaca. Su incidencia, según estudios previos, varía entre el 20% y el 50%, dependiendo de las definiciones y los métodos de detección <sup>(24,25)</sup>. Se calcula que la incidencia de fibrilación auricular tras la cirugía cardíaca es aproximadamente de un 30% tras la cirugía de revascularización coronaria aislada, de un 40% tras la cirugía de recambio o reparación valvular y asciende hasta un 50% tras la cirugía combinada de ambos procedimientos. Diferentes estrategias encaminadas a disminuir el componente de inflamación postquirúrgica,

mitigar el estado adrenérgico o a combatir el estado pro-oxidativo se han intentado en diferentes estudios clínicos, algunos con resultados favorables. Es un campo en el que aún se está trabajando.

El infarto agudo de miocardio (IAM) es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de FA. La combinación de estas dos entidades empeora el pronóstico de los pacientes y dificulta las estrategias de tratamiento antitrombótico. Pero la relación causal se mantiene también en el sentido opuesto. Es decir, la FA ha demostrado ser además factor de riesgo independiente para el desarrollo de IAM, especialmente en mujeres (hazard ratio [HR] 2,16) y en pacientes de raza negra (HR 2,53)<sup>(26)</sup>.

La presencia de FA en el síndrome de Wolf-Parkinson-White influye de forma determinante en el pronóstico y el riesgo vital de los pacientes por la potencial letalidad de los episodios de FA “pre-excitada”.

El ejercicio físico intenso o muy prolongado conduce a alteraciones estructurales cardíacas como método de adaptación al mismo (corazón de atleta), y de forma consistente aumenta la incidencia de FA incluso en pacientes con corazones estructuralmente normales<sup>(27)</sup>.

Asimismo, ciertos tóxicos, como el tabaco<sup>(28)</sup> o el consumo de alcohol, este último especialmente si sigue lo que se conoce como patrón nórdico (ingesta de grandes cantidades de etanol en breves periodos de tiempo) aumenta el riesgo de desarrollo de FA<sup>(29,30)</sup>.

Se relacionan con la FA ciertas patologías pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y, de forma especial, la apnea obstructiva del sueño, ya que las apneas nocturnas pueden inducir cambios patológicos en las aurículas por aumento de presión a ese nivel.

Existen además casos publicados de FA de causa genética, con mutaciones puntualmente identificadas y estudios de segregación familiar consistentes con los hallazgos. Los *loci* genéticos con implicación más clara en la FA asociada a ictus cardioembólicos son aquellos cercanos a los genes PITX2 and ZFX3<sup>(31)</sup>.

En las últimas guías de práctica clínica<sup>(2)</sup> se reconoce de hecho la presencia de FA poligénica (aparición de la arritmia en pacientes portadores de mutaciones genéticas que se asocian con debut de la arritmia a edad temprana) y FA monogénica (FA en pacientes con miocardiopatías hereditarias).

Por último, no hay que olvidar que la FA puede anunciar la presencia de enfermedades no cardíacas, como alteraciones tiroideas o anemia, e influir en su pronóstico y tratamiento.

Patología asociada	Porcentaje (%)
Hipertensión arterial	83,0
Cardiopatía isquémica	63,8
Dislipemia	62,1
Insuficiencia cardíaca	51,4
Anemia	42,3
Artritis	39,8
Diabetes mellitus	36,5
Enfermedad renal crónica	32,3
EPOC	23,2
Cataratas	22,5

**Tabla número 1:** las 10 comorbilidades crónicas más frecuentemente asociadas con la FA en pacientes mayores de 65 años de edad. Adaptado de January CT y col <sup>(6)</sup>, a partir de datos de los servicios de *Medicare* y *Medicaid*, *Estados Unidos*. Tamaño muestral 2.426.825 pacientes. *EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*.

#### 1.4. Consecuencias hemodinámicas de la fibrilación auricular

La FA es la alteración del ritmo cardíaco que más frecuentemente requiere tratamiento <sup>(18)</sup>. Las consecuencias hemodinámicas de la FA se ven influidas no sólo por el patrón temporal de aparición de la arritmia, sino también por las condiciones clínicas del paciente que la sufre.

Respecto al patrón temporal, existe una clasificación clásica de la FA, recientemente revisada <sup>(1,2,6,10,22,32)</sup>, que se desarrolla a continuación.

- Primer episodio de FA: paciente en el que no se había diagnosticado previamente FA, independientemente de la duración de la arritmia o de los síntomas derivados de la misma.

- FA paroxística: es aquella autolimitada, con episodios en la mayoría de los casos de menos de 48 horas de duración, si bien algunos paroxismos pueden prolongarse hasta 7 días. Se incluyen en esta categoría también los eventos de FA cardiovertidos antes de 7 días. El criterio temporal se considera importante a la hora de sopesar las posibilidades de conversión espontánea a ritmo sinusal y la necesidad de anticoagulación.
- FA persistente: es aquella que se prolonga más de 7 días. Esta categoría incluye también los episodios de FA que se cardiovierten, ya sea eléctrica o farmacológicamente, tras 7 ó más días.
- FA persistente de larga duración: es la que se extiende más allá del año si se decide adoptar una estrategia de control de ritmo.
- FA permanente: es aquella cuya presencia es aceptada por el paciente y el médico, adoptándose por defecto una estrategia de control de frecuencia cardiaca sin intentos de reversión a ritmo sinusal. En caso de que se adopte una estrategia de control de ritmo, el paciente pasa a encuadrarse en la categoría anterior, es decir, FA persistente de larga duración.

La mayor parte de los pacientes evolucionan desarrollando con el tiempo formas sostenidas de FA. Sin embargo, en una pequeña proporción (2-3% de los pacientes) la FA se mantiene en su forma paroxística durante décadas <sup>(2)</sup>.

Se conoce bien que todos los tipos de FA, independientemente de su patrón temporal, presentan un riesgo significativamente mayor de ictus <sup>(33)</sup>. Sin embargo, los resultados de estudios recientes sugieren que la FA persistente es aquella que se asocia con mayor riesgo tromboembólico y con mayor mortalidad por cualquier causa. Así, en el estudio ROCKET-AF, las tasas ajustadas eran significativamente mayores ( $p < 0,05$ ) en el grupo para FA persistente versus FA paroxística tanto para el desarrollo de ictus (2,18 vs 1,73 ictus por 100 pacientes-año) como para la mortalidad por cualquier causa (4,78 vs 3,52 muertes por 100 pacientes-año) <sup>(34)</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la FA son extremadamente amplias, y muchas de ellas dependen de las alteraciones hemodinámicas desencadenadas por la arritmia.

Por un lado, se produce una pérdida de la contracción auricular, la encargada de la

“patada” auricular en la fase pre-sistólica del ciclo cardiaco. Por otro, la FA se asocia frecuentemente con una frecuencia ventricular rápida que acorta el periodo de llenado diastólico del ventrículo izquierdo (VI) y el tiempo de llenado de las arterias coronarias (perfusión coronaria diastólica) <sup>(17,18)</sup>. Mención aparte merece el riesgo tromboembólico asociado a la FA, que se desarrollará en un apartado específico por sus implicaciones clínicas.

Estas alteraciones hemodinámicas explican la relevancia de la entrada en FA en ciertas patologías que dependen fuertemente de la contracción auricular como ocurre en el ventrículo izquierdo con distensibilidad reducida (estenosis aórtica, cardiopatía hipertensiva) o en casos de miocardiopatía avanzada con bajo gasto cardiaco asociado. De forma muy similar, la caída en FA puede ser fuertemente sintomática en casos que precisan periodos de llenado diastólico largos, como es el caso de la estenosis mitral o la enfermedad coronaria.

En todo caso, las formas de presentación clínica de la arritmia son extremadamente amplias. De hecho, algunos pacientes presentan FA silente o asintomática, que es aquella que se desenmascara como consecuencia de una complicación directamente relacionada con la arritmia (ictus cardioembólico, por ejemplo) o aquella que se diagnostica en un ECG rutinario. Muchos pacientes combinan episodios de FA sintomáticos con otros completamente silentes <sup>(2)</sup>.

### **1.5. La fibrilación auricular como entidad patogénica**

La FA no puede ni debe contemplarse como una entidad aislada, sino como una patología fuertemente influenciada por el contexto clínico en la que se presenta. Es la valoración global de cada caso la que determina los riesgos específicos e influye en la estrategia terapéutica a seguir.

En un extremo del espectro encontramos la FA asociada a patología valvular (FAV). Existen en la literatura diferentes definiciones para acotar los casos de FAV, lo que en ocasiones genera “zonas grises” con ejemplos difíciles de etiquetar. La definición más ampliamente aceptada de FAV es la presencia de fibrilación auricular asociada a enfermedad valvular mitral reumática, cirugía valvular o válvula protésica. La FA

asociada a la estenosis mitral reumática sería el paradigma de este subgrupo de pacientes <sup>(18)</sup>. Se estima que el 30% aproximadamente de los pacientes con FA presentan alguna valvulopatía <sup>(23,35)</sup>.

En el otro lado se presentaría la FA aislada, FA no valvular (FANV) o FA con corazón estructuralmente normal.

Tradicionalmente se ha dado una gran importancia a esta división entre FAV y FANV, siendo la primera menos frecuente pero más temida por sus consecuencias, especialmente embólicas, lo que determina incluso unos objetivos de anticoagulación más elevados en estos casos. La FANV multiplica por cinco el riesgo de ictus, mientras que la FAV en contexto de estenosis mitral lo multiplica por veinte respecto a los pacientes en ritmo sinusal <sup>(36)</sup>.

La FA aumenta de forma consistente la morbilidad de los pacientes. Si bien aún no está claro que la FA por sí misma puede aumentar la mortalidad, ya hay estudios que apuntan hacia esta dirección <sup>(37)</sup>, tanto en pacientes con cardiopatía como sin ella, duplicando incluso la mortalidad de los pacientes <sup>(38)</sup>. Hay publicaciones recientes que incluso relacionan la FA con mayor riesgo de muerte súbita por mecanismos no del todo aclarados <sup>(39)</sup>. Sólo el tratamiento antitrombótico ha demostrado disminuir la mortalidad asociada a FA <sup>(40)</sup>.

Dentro de las complicaciones clínicas más frecuentes secundarias a la FA cabe destacar:

- Ictus isquémicos: la presencia de FA multiplica por 5-7 veces el riesgo de ictus de los pacientes. En series contemporáneas, el 20-25% de los ictus se atribuyen directamente a la presencia de esta arritmia. Los pacientes con FAV por estenosis mitral muestran una incidencia anual de episodios tromboembólicos del 4-6%. Los pacientes con FANV que presentan alguno de los factores de riesgo predictores de ictus (DM, HTA, envejecimiento, insuficiencia cardíaca o disfunción del VI, antecedente de accidente cerebrovascular) presentan un riesgo anual de ictus de al menos el 4% si no se tratan adecuadamente <sup>(38,41)</sup>.

Pero la FA no sólo aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, también la gravedad de los eventos. Así, los ictus cardioembólicos son frecuentemente fatales, y los supervivientes a los mismos presentan mayor discapacidad <sup>(42)</sup> y suponen un mayor gasto sanitario para el sistema sanitario (24.991 dólares

derivados de un ictus leve a 5 años frente a 142.251 dólares para un ictus grave). Además, la cardioembólica es la causa de ictus que presenta una mayor tasa de recurrencia y la que provoca una mayor mortalidad en comparación con otras etiologías de accidente cerebrovascular.

- Hemorragias intracraneales o degeneración hemorrágica de ictus cardioembólicos: de igual forma que la FA favorece los eventos isquémicos, también se asocia a la presencia de hemorragias intracraneales, siendo en estos pacientes más letales, extensas e incapacitantes que las hemorragias intracraneales no asociadas a FA (y a su tratamiento antitrombótico, como se ampliará posteriormente).
- Otras embolias sistémicas arteriales: además de la isquemia de miembros superiores e inferiores destacar el IAM de etiología cardioembólica. Éste se produce por la oclusión de una o varias arterias coronarias por un émbolo que viaja desde las cavidades cardiacas donde se ha formado como consecuencia directa de la presencia de FA. Correspondería a un infarto tipo 2 según la última definición universal de IAM <sup>(43)</sup>. En todo caso, sea cual sea la etiología del IAM, la presencia de FA concomitante empeora claramente el pronóstico del evento coronario.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC): las alteraciones hemodinámicas ya descritas asociadas a la FA contribuyen de forma determinante al desarrollo de disfunción sistólica y diastólica y aparición de signos y síntomas de congestión pulmonar y sistémica. La presencia de una frecuencia ventricular rápida e irregular favorece además la aparición de disfunción ventricular por taquimiocardiopatía.

Se estima que la presencia de FA triplica el riesgo de desarrollo de ICC. En el estudio Framingham, la incidencia de ICC entre los pacientes con FA fue de 33/1.000 personas-año, y la incidencia de FA entre pacientes diagnosticados de ICC fue de 54/1.000 personas-año. El desarrollo de ICC entre pacientes con FA supuso un aumento claro en su mortalidad (HR 2,7 para hombres y 3,3 para mujeres) <sup>(44,45)</sup>. Los pacientes con FA precisan el doble de hospitalizaciones que los pacientes sin ella, tienen el triple de posibilidades de requerir múltiples reingresos y el 2,1% de los pacientes con FA fallecen en el hospital en

comparación con el 0,1% de fallecimientos hospitalarios en pacientes sin FA (41,46).

- Ausencia de control de la frecuencia cardiaca: la FA se presenta en muchos casos como una taquiarritmia, en ocasiones muy sintomática y que requiere tratamiento específico. En otros casos la presencia de FA bradicárdica o el síndrome bradicardia-taquicardia en FA obligan al implante de dispositivos como los marcapasos, asumiendo los riesgos inherentes al procedimiento y su influencia sobre la calidad de vida de los pacientes.
- Ingresos hospitalarios: se estima que un tercio de los ingresos por causa arrítmica son debidos directamente a la presencia de FA y sus complicaciones derivadas. Según datos recogidos en las guías de práctica clínica americanas de 2014, se calcula que más de 467.000 ingresos hospitalarios en Estados Unidos son por FA (47). Como ya se ha especificado, las hospitalizaciones suponen un 60% del gasto derivado directamente de la FA, coste que aumenta de forma exponencial año tras año en los países de nuestro entorno por el envejecimiento de la población y el aumento en la complejidad de los pacientes.
- Deterioro de la calidad de vida: la FA es una entidad muy amplia en cuanto a sus manifestaciones clínicas. Aunque en algunos pacientes pasa completamente desapercibida, en otros la caída en FA supone un deterioro muy llamativo en su calidad de vida y un punto de inflexión a nivel vital (48).
- Disminución de la capacidad de ejercicio: diferentes estudios demuestran un deterioro en los pacientes que presentan FA respecto a su capacidad aeróbica (48).
- Deterioro cognitivo: la presencia de eventos embólicos asintomáticos de repetición en pacientes con FA podría contribuir, según lo reportado en series de pequeño tamaño muestral, al desarrollo de deterioro cognitivo y demencia vascular (49). Sin embargo, la asociación entre FA y deterioro cognitivo no está bien establecida.

Inmersos en la epidemia creciente de FA y sabedores de las principales complicaciones derivadas de su presencia, es nuestra obligación profundizar sobre el conocimiento de

esta patología. Ello contribuirá a optimizar su diagnóstico y tratamiento, reducir la morbimortalidad derivada de la misma y, de forma paralela, minimizar el impacto social y económico que genera.

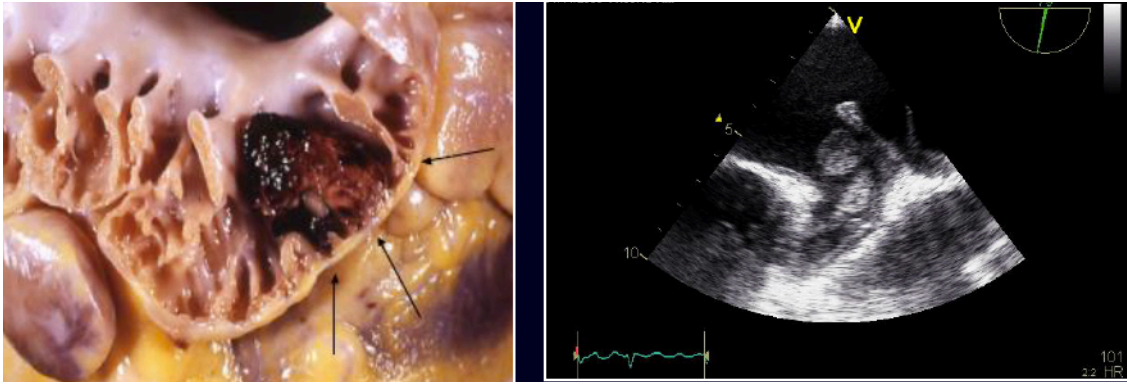
Siendo el ictus posiblemente el evento con mayor impacto clínico, ha merecido una especial atención en lo relativo al avance en el conocimiento de la FA. El riesgo tromboembólico derivado de la misma se expone por tanto a continuación de forma más detallada.

## **1.6. Riesgo tromboembólico en la fibrilación auricular**

Los cuatro pilares del tratamiento de la FA son:

- Control de los factores predisponentes para la arritmia susceptibles de tratamiento. Esto es, en mujeres controlar la presencia de enfermedad valvular cardiaca, HTA, ICC, tabaquismo y DM. Y, en varones, evitar o controlar la HTA, ICC, cardiopatía isquémica, enfermedad valvular cardiaca, DM, tabaquismo e hipertrofia del VI. Sin embargo, hasta el 42% del riesgo de FA en mujeres y el 58% del riesgo en varones no es atribuible a ninguno de estos factores. Es decir, se trata de una estrategia de actuación obligada pero de eficacia limitada.
- Ajuste de la frecuencia cardiaca derivada de la presencia de FA.
- Prevención de recidivas.
- Por supuesto, el abordaje del riesgo tromboembólico asociado a la presencia de la arritmia <sup>(17)</sup>.

La FA es responsable de un estado de hipercoagulabilidad. Ello lo consigue a expensas de un aumento de los niveles circulantes de factores protrombóticos (fibrinógeno, dímero-D y fibrinopéptido A) y de la disminución de los factores anticoagulantes (antitrombina III). Además, debido a la pérdida de la contracción auricular efectiva, la FA favorece la formación de trombos en la aurícula o en la orejuela izquierda que pueden ocasionar episodios embólicos con elevado impacto clínico. Es decir, se combina un sustrato mecánico o anatómico con un fenómeno sistémico procoagulante.



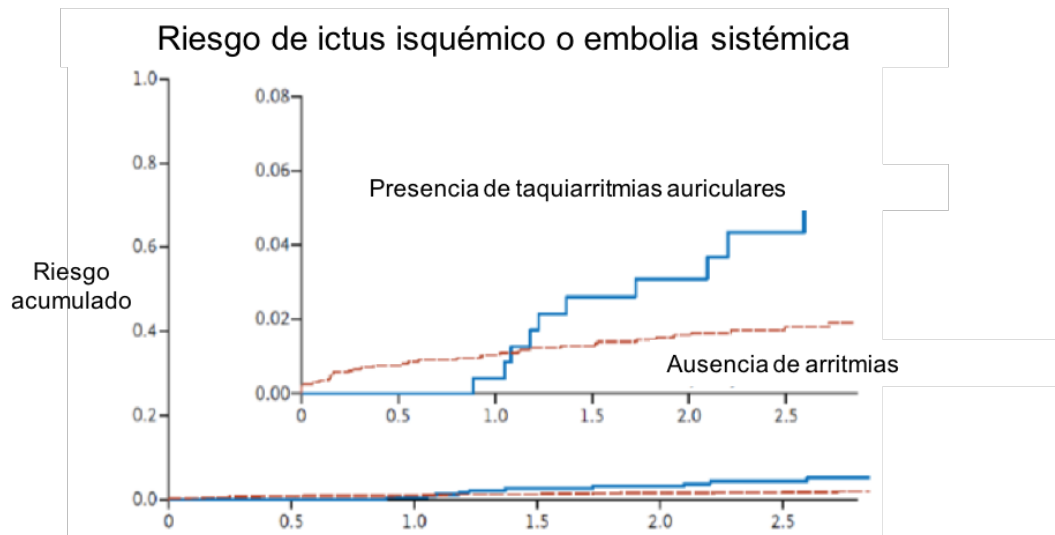
**Figura 3:** presencia de trombos asentados en la orejuela izquierda en pacientes con FA no anticoagulados. Izquierda: pieza macroscópica de necropsia cardiaca, se señala el trombo con flechas. Derecha: imagen de ecocardiografía transesofágica, proyección 82 grados, que demuestra la ocupación de la orejuela izquierda por dos trombos.

Diferentes registros de pacientes no anticoagulados con FA de más de 48 horas de duración (o de inicio indeterminado) muestran una prevalencia de trombos auriculares de un 13% (9-18%) cuando se estudian mediante ecocardiografía transesofágica <sup>(50,51)</sup>.

Para el tratamiento de estos trombos la terapia anticoagulante ha demostrado ser altamente efectiva. Tras cuatro semanas de tratamiento con warfarina desaparecen por completo en más del 80% de los pacientes estudiados. Es decir, el tratamiento anticoagulante consigue la resolución de los trombos, y no sólo su organización y estabilización como se propugnaba en estudios clásicos <sup>(51)</sup>.

Respecto a su localización, el 93% de los trombos asociados a FA involucran o se asientan exclusivamente en la orejuela izquierda. Esto explica el desarrollo de una nueva terapia para reducir el riesgo tromboembólico de los pacientes con FA, el cierre de la orejuela izquierda mediante dispositivos percutáneos. Esta terapia ya se refleja en los últimas guías de práctica clínica con un nivel de recomendación IIb y evidencia B <sup>(2)</sup>. Su utilización hoy en día se aplica fundamentalmente en pacientes con contraindicación para la anticoagulación o con alto riesgo de hemorragias asociadas a la misma.

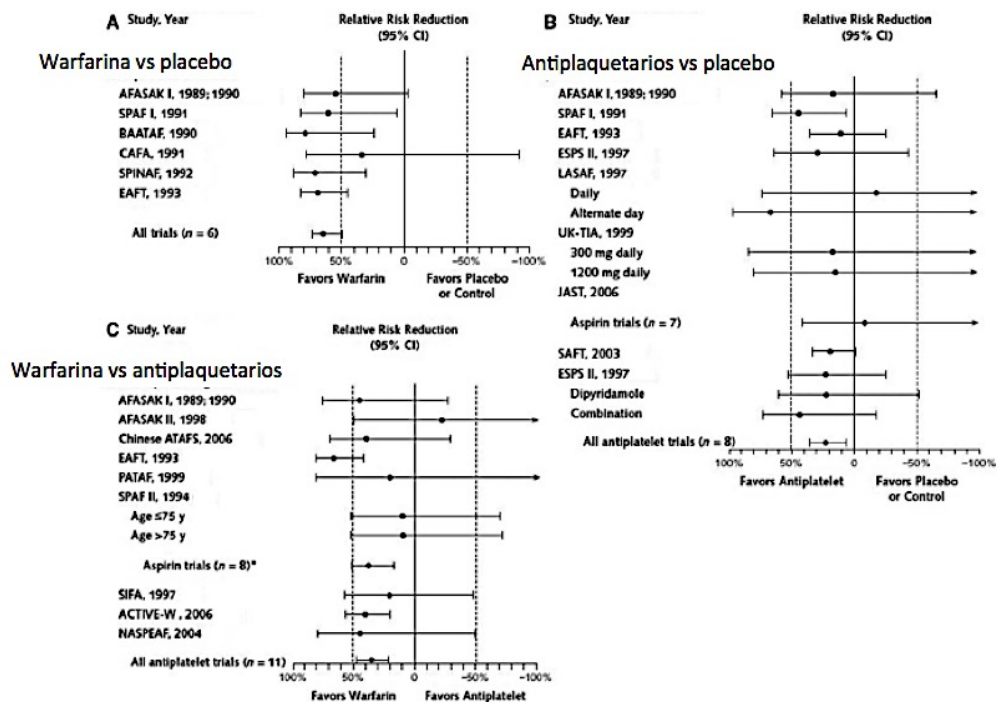
En definitiva, la presencia de estos trombos intracardiacos explica la aparición de fenómenos embólicos asociados a la FA, destacando por su prevalencia y su impacto clínico y económico el ictus cardioembólico.



**Figura 4:** Curva de Kaplan Meier, adaptada de Healey JS y col <sup>(4)</sup>. Obsérvese cómo la presencia de FA, incluso aquella subclínica, se asocia de forma muy significativa con el desarrollo de ictus isquémico o embolias sistémicas;  $p < 0,05$ .

La anticoagulación oral se ha mostrado altamente efectiva en la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular.

Estudios ya considerados clásicos, de gran tamaño muestral y con metodología estricta confirman de forma reiterada la superioridad de la anticoagulación respecto a placebo y respecto a la antiagregación en estos pacientes (ácido acetilsalicílico--AAS--, inhibidores del receptor ADP-P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> o la combinación de ambos) <sup>(52-54)</sup>. Se estima que la *warfarina* consigue una reducción del riesgo relativo de ictus del 62%, mientras que la antiagregación con AAS alcanza una reducción del 22% <sup>(55)</sup>. Todo ello sin aumento del riesgo hemorrágico en los pacientes anticoagulados respecto a los antiagregados <sup>(56)</sup>. Por tanto, el tratamiento antitrombótico es la única estrategia que ha demostrado disminuir la mortalidad en la FA <sup>(40)</sup>.



**Figura 5:** Utilidad del tratamiento antitrombótico para prevenir los ictus cardioembólicos en pacientes con FANV. Adaptado de January CT y col<sup>(6)</sup>. Se incluyen las abreviaturas de los principales estudios incluidos en el metanálisis.

### 1.6.1. Evaluación del riesgo tromboembólico

A partir de este punto la disertación se centrará en el análisis de la FA no valvular (FANV) ya que, como se ha mencionado, la FA valvular (FAV) confiere un riesgo tromboembólico muy elevado y el papel de la anticoagulación es prácticamente indiscutible.

En la FANV, la decisión sobre iniciar tratamiento para la profilaxis de tromboembolias se basa fundamentalmente en el riesgo de ictus de los pacientes, que en los diferentes subgrupos oscila anualmente entre el 2 y el 10%<sup>(55)</sup>. Debido a la heterogeneidad de la población diagnosticada de FANV, la valoración del riesgo embólico de los pacientes reviste complejidad y exige un análisis individualizado. En función de las reducciones del riesgo relativo de ictus conseguidas con las diferentes estrategias de tratamiento (ver apartado previo), el beneficio absoluto del tratamiento antitrombótico será mayor en aquellas poblaciones con más riesgo embólico.

La primera cuestión a resolver es cómo calcular de forma precisa el riesgo de los pacientes.

Los primeros esquemas de evaluación del riesgo de ictus en pacientes con FANV fueron el AFI (Atrial Fibrillation Investigators) <sup>(57)</sup> y el SPAF (Stroke Prevention Atrial Fibrillation) <sup>(58)</sup>. Ambas escalas se desarrollaron a partir de amplias series de pacientes que procedían de diferentes ensayos clínicos. Se identificaron diferentes factores de riesgo independientes para la aparición de accidentes cerebrovasculares en pacientes con FANV. Los factores de riesgo que alcanzaron significación en el AFI fueron: edad, HTA y antecedente de ictus o de accidente cerebrovascular transitorio (AIT). En el SPAF destacaron los siguientes: HTA con presión arterial sistólica superior a 160 mmHg, antecedente de isquemia cerebral, episodio de ICC en los 100 días previos o evidencia ecocardiográfica de ICC y la suma de sexo femenino + edad superior a los 75 años. Si bien estos dos modelos supusieron una excelente aproximación inicial, resultaban ambiguos en muchas ocasiones, muchos subtipos de pacientes (ancianos, frágiles) no estaban representados, y las dos escalas entraban en conflicto en muchas ocasiones.

Por ello, en 2001 se publica un artículo clave con dos objetivos: validar ambas escalas y valorar la posibilidad de desarrollar una nueva escala más precisa y sencilla <sup>(55)</sup>. Resultado de esta investigación surgió la escala CHADS<sub>2</sub>. Se trata del acrónimo de los factores que la componen y su puntuación:

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Congestive Heart Failure (recent)/ Insuficiencia cardiaca en los 100 días previos</b>	<b>1</b>
<b>Hypertension / Hipertensión arterial</b>	<b>1</b>
<b>Age 75 years or older/ Edad igual o superior a los 75 años</b>	<b>1</b>
<b>Diabetes mellitus / Diabetes mellitus</b>	<b>1</b>
<b>Stroke or TIA / Ictus o AIT</b>	<b>2</b>

**Tabla número 2:** Escala CHADS<sub>2</sub> de evaluación de riesgo tromboembólico en pacientes con FANV. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas. *AIT: accidente isquémico transitorio*

Esta escala permitió identificar por primera vez una cohorte de pacientes con FANV y bajo riesgo tromboembólico sin tratamiento, básicamente aquellos con 0 ó 1 punto de la escala.

Puntuación en la escala CHADS <sub>2</sub>	Tasa anual de ictus
0	1,9%
1	2,8%
2	4,0%
3	5,9%
4	8,5%
5	12,5%
6	18,2%

**Tabla número 3:** tasa anual de ictus asociada a cada una de las puntuaciones posibles de la escala CHADS<sub>2</sub>. Transcrito de Gage y col<sup>(55)</sup>.

Con una precisión pronóstica medida por valor de C-estadístico de 0,82 ( frente a un C-estadístico de 0,68 para AFI y 0,74 para SPAF), la escala CHADS<sub>2</sub> supuso una revolución en el manejo de los pacientes con FA<sup>(55)</sup>. Rápidamente se validó su utilidad predictiva en diferentes poblaciones, y su simplicidad y su utilidad contribuyeron a su difusión a nivel internacional, con un papel destacado en las prácticas de guía clínica<sup>(59)</sup>.

Gracias a la experiencia acumulada con CHADS<sub>2</sub>, diferentes grupos se lanzaron a la creación de escalas de riesgo tromboembólico: Birmingham 2006, Q-Stroke, R<sub>2</sub>CHAD, etc. De todas ellas, es CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc la que mejores resultados ha obtenido<sup>(56)</sup>. Esta última escala incorpora nuevos factores de riesgo claramente asociados al riesgo de desarrollo de ictus por FANV. A pesar de aumentar ligeramente la complejidad, es capaz de identificar con mayor precisión los pacientes de verdadero muy bajo riesgo para eventos tromboembólicos (0 puntos de la escalaCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), que según las guías de práctica clínica actuales son los únicos en los que no está formalmente indicado el tratamiento anticoagulante<sup>(1,2,6,10,32,60)</sup>.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc <sup>(56)</sup> es nuevamente un acrónimo de los factores que incluye y las puntuaciones que se asignan:

Factor de riesgo	Puntuación
Congestive Heart Failure / Insuficiencia cardiaca y/o fracción de eyección del VI menor del 40%	1
Hypertension / Hipertensión arterial	1
Age 75 years or older/ Edad igual o superior a los 75 años	2
Diabetes mellitus / Diabetes mellitus	1
Stroke or TIA / Ictus o AIT	2
Vascular disease/ Enfermedad vascular periférica	1
Age 65 years or older/ Edad igual o superior a los 65 años	1
Sex category (female)/ Sexo femenino	1

**Tabla número 4:** Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de evaluación de riesgo tromboembólico en pacientes con FANV. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas. *AIT: accidente isquémico transitorio. VI: ventrículo izquierdo.*

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc asigna una tasa anual de ictus o embolias en función de la puntuación acumulada:

Puntuación en la escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Tasa anual de ictus
0	0,0%
1	0,6%
2	1,6%
3	3,9%
4	1,9%
5	3,2%
6	3,6%
7	8,0%
8	11,1%
9	100,0%

**Tabla número 5:** tasa anual de ictus asociada a cada una de las puntuaciones posibles de la escala en pacientes sin tratamiento antitrombótico. Transcrito de Lyp y col <sup>(56)</sup>.

A pesar de un valor de C-estadístico de 0,606 (modesto) la ventaja de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc es la de limitar al máximo el número de pacientes etiquetados como de “riesgo intermedio”, que suponen una zona gris que genera en ocasiones conflicto y dudas.

La anticoagulación es hoy en día obligada en todos varones con FA y 2 puntos de la escala y en todas las mujeres con 3 puntos CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Y hay cada vez más evidencia que refrenda el beneficio de la anticoagulación en los pacientes con tan sólo un punto de la escala (no atribuible al sexo femenino en solitario, es decir varones con 1 punto y mujeres con 2 puntos) <sup>(2)</sup>, considerados tradicionalmente como de riesgo intermedio. En estos pacientes, especialmente la edad (65 años o más), ha demostrado ser un factor de riesgo muy importante y que presenta relación lineal con el riesgo de ictus <sup>(2)</sup>.

Tal ha sido la aceptación y difusión de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc que su cálculo se recomienda con el máximo nivel de evidencia y recomendación (IA) en las últimas guías de práctica clínica <sup>(1,2,6,10,32,60)</sup>. En una encuesta publicada en 2013 de la Sociedad Europea de Arritmias, que recogía datos fundamentalmente de hospitales con docencia universitaria, se reconocía una utilización cercana al 100% de las escalas de riesgo tromboembólico. En el 93,2% de los casos el modelo utilizado era CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, frente a 6,6% de los casos en los que aún se guiaban por la escala CHADS<sub>2</sub>. De igual forma, en un registro de Canadá publicado en 2015, se calcula que sólo en el 15% de los pacientes no se evalúa el riesgo tromboembólico. Y cuando se aplican las escalas de riesgo validadas, en el 87% de los casos existe un acuerdo entre la estrategia a seguir según la puntuación de la escala y la decisión final sobre tratamiento antitrombótico <sup>(61)</sup>.

#### 1.6.2. La era de la anticoagulación. Irrupción de los anticoagulantes de acción directa

En España, aproximadamente 14 de cada 1.000 personas se encuentran actualmente bajo tratamiento anticoagulante <sup>(62)</sup>. Vivimos en lo que podría llamarse “la era de la anticoagulación” <sup>(63)</sup>. Somos capaces de identificar a los pacientes con verdadero muy bajo riesgo de eventos embólicos (0 puntos de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc suponen una tasa anual de ictus del 0%). En el resto de pacientes con FANV, se ha demostrado ampliamente el beneficio de la anticoagulación y su superioridad frente a la antiagregación. De hecho, el papel de esos últimos fármacos para el tratamiento de la

FA ha quedado prácticamente anulado. Sólo los pacientes menores de 65 años de edad sin ninguna otra comorbilidad quedarían exentos de recibir tratamiento anticoagulante según las últimas recomendaciones europeas <sup>(2)</sup>.

Si bien no es el objeto de este documento, la irrupción de los anticoagulantes de acción directa ha tenido un papel muy importante a la hora de generalizar la prescripción de la anticoagulación. Desde el desarrollo y comercialización de la primera molécula en nuestro país, el dabigatrán, los diferentes anticoagulantes orales de acción directa (*rivaroxabán, apixabán, edoxabán*) han demostrado de forma sistemática su eficacia y seguridad, con un perfil muy favorable respecto a la reducción de eventos hemorrágicos <sup>(64,65)</sup>. A ello se suma la comodidad de su posología y un perfil farmacocinético y farmacodinámico muy favorables.

Todo ello justifica que la prescripción de fármacos anticoagulantes (con su abanico de posibles opciones terapéuticas) sea una constante en nuestra práctica clínica diaria.

### **1.7. El riesgo hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular**

Queda ampliamente demostrada la utilidad de los fármacos antitrombóticos en los pacientes con FANV. Sin embargo, ligado al riesgo de ictus existe siempre un riesgo hemorrágico que hay que ponderar de forma cuidadosa e individualizada en cada uno de los pacientes <sup>(1,2,6,32,66)</sup>. El problema de este balance es que, en muchos casos, estos dos factores están íntimamente relacionados. Es decir, los pacientes que más se benefician del tratamiento antitrombótico son también los que presentan mayor riesgo hemorrágico. De hecho, las escalas clásicas de riesgo tromboembólico son capaces de determinar también riesgo de sangrado en pacientes con FANV, como se ampliará a continuación <sup>(67,68)</sup>. Y tanto las escalas de riesgo hemorrágico como las de riesgo tromboembólico comparten algunas de sus variables.

Como consecuencia de esta relación surge la clásica dicotomía a la que nos enfrentamos los médicos que tratamos a pacientes con FA en nuestra práctica clínica diaria: la de sopesar el riesgo embólico frente al riesgo hemorrágico. Y éste último se deriva en parte de las características basales de los pacientes, pero también del tratamiento antitrombótico que prescribimos, no olvidemos, con finalidad puramente

preventiva.

Dentro de las hemorragias, se distingue entre menores y mayores. Según la definición más ampliamente aceptada, se consideran mayores aquellos sangrados que involucran órganos críticos (intracraneal, retroperitoneal, intraocular, intraespinal, pericárdico, intraarticular espontáneo), que producen una caída de las cifras de hemoglobina de más de 2 g/dl o precisan transfusión de más de 2 concentrados de hematíes <sup>(69)</sup>.

En la era actual de los anticoagulantes, las hemorragias son el principal peaje que hay que pagar, lo cual supone un incremento dramático en la mortalidad y morbilidad de los pacientes, con una repercusión muy marcada sobre el gasto sanitario. Por ejemplo, el coste aproximado según datos actualizados de una hemorragia gastrointestinal es de 3.601 euros, de una hemorragia intracraneal 7.331 euros, en otras hemorragias mayores el gasto oscila entre 3.135 y 3.941 euros y alcanza los 2.552 euros una hemorragia no-mayor <sup>(62,70)</sup>. En un análisis de gasto sanitario del sistema Medicare se concluye que un paciente con FA que desarrolla una hemorragia supone un gasto adicional medio de 26.168 dólares (intervalo comprendido entre 20.375 y 31.961 dólares) <sup>(71)</sup>. Esta carga para el sistema no puede ser ignorada, y obliga a establecer un balance cuidadoso entre los gastos derivados de los sangrados y el ahorro económico asociado a la prevención de accidentes cerebrovasculares.

Las hemorragias constituyen por tanto un problema de gran magnitud. Se calcula que la tasa anual de sangrado mayor en cohortes españolas de pacientes anticoagulados por FA oscila entre 1,5 y 8 eventos por 100 personas y año <sup>(72-76)</sup> o, expresado de otra forma, el riesgo promedio es de 0,009 sangrados mayores por paciente y año. En estas mismas cohortes, la tasa de hemorragia intracraneal es cercana al 0,8-5% anual <sup>(70,72,75,76)</sup>, siendo éste el evento más letal.

En cuanto a la localización de las hemorragias (mayores y menores) en pacientes anticoagulados por FA, se resume en la siguiente tabla:

<b>Localización de las complicaciones hemorrágicas</b>	<b>Porcentaje respecto al total (%)</b>
Cutánea/muscular	26,67
Epistaxis	25,75
Gingivorragia	14,35

Hematuria	10,55
Rectorragia	4,81
Ocular	3,96
Ginecológica	3,54
Melenas	2,65
Cerebral	1,90
Hemorragia digestiva alta	1,81

**Tabla número 6:** localización de las complicaciones hemorrágicas mayores y menores en una cohorte nacional de pacientes anticoagulados por FA no valvular y valvular (18,6% del total). Adaptado de Navarro y col<sup>(76)</sup>.

En otra serie francesa de pacientes que precisaron ingreso hospitalario por FA y con una puntuación promedio de CHADS<sub>2</sub> de 1.90 ± 0.99 (riesgo tromboembólico moderado), la tasa anual de ictus fue de 32,1 casos/1.000 pacientes y la tasa anual de hemorragias fue de 53,1 sangrados/1.000 pacientes. Respecto a la localización, el 26% de las hemorragias fueron gastrointestinales, 5% intracraneales y 69% de otras localizaciones<sup>(70)</sup>.

La mortalidad global por causa hemorrágica en pacientes anticoagulados por FA en nuestro medio se estima del 0,84% anual<sup>(76)</sup>. Uno de cada tres pacientes anticoagulados con hemorragia intracraneal y un 50% de los que presentan hemorragias intracerebrales fallecen<sup>(77)</sup>, mientras que el ictus cardioembólico acumula una mortalidad de uno de cada once pacientes. Cuando se compara la incidencia de mortalidad por estas causas en pacientes no anticoagulados no se observan diferencias significativas. Así, en pacientes sin tratamiento anticoagulante, la mortalidad ligada a hemorragia intracraneal es de uno de cada cuatro pacientes y la mortalidad ligada a accidentes cerebrovasculares es de uno de cada 9 pacientes. Es decir, a nivel craneal los sangrados son mucho más peligrosos que los eventos isquémicos y además la anticoagulación no parece empeorar el pronóstico de estas patologías, con alta tasa de fatalidad acumulada<sup>(76)</sup>.

Respecto a las hospitalizaciones, son los sangrados digestivos (con una mortalidad

promedio de 1 de cada 91 pacientes) los que suponen la primera causa de ingreso por causa hemorrágica <sup>(76)</sup>.

Destacan dos factores íntimamente relacionados con la aparición de sangrados en pacientes anticoagulados: el valor promedio de INR y el tiempo en rango terapéutico. El problema es que estos dos parámetros están directamente influenciados por factores específicos de los pacientes difíciles de controlar como la edad, medicaciones concomitantes, componentes de la dieta, comorbilidades y factores genéticos <sup>(62)</sup>.

Por ejemplo, respecto a un intervalo de INR 2-3, el riesgo relativo (RR) para sangrados se multiplica por 1,7 en caso de INR 3-4 y por 40,4 para un INR mayor de 8 <sup>(76)</sup>.

Por otro lado, está demostrada la fuerte relación entre el tiempo que los pacientes están en rango y la aparición de un evento adverso <sup>(78)</sup>. Muchas de las publicaciones que se han mencionado incluyen pacientes con tratamiento ambulatorio y buen control de los niveles de anticoagulación. Por tanto, se trata series de bajo riesgo hemorrágico, *a priori*.

Sin embargo, se estima que en nuestro país sólo el 50-60% de los pacientes con FA mantienen el INR dentro del rango terapéutico en al menos un 65% de las determinaciones por método Rosendaal <sup>(79-82)</sup>. Es decir, en más del 40% de los casos hay un control muy pobre de los niveles de anticoagulación, según los estudios recientemente publicados CALIFA, PAULA y ANFAGAL <sup>(80,82,83)</sup>. Los registros con mejores datos, como los de Canadá o los países nórdicos, alcanzan unos porcentajes de control próximos al 70% <sup>(61)</sup>. Es decir, el buen control de los niveles de anticoagulación sigue siendo una asignatura pendiente, a pesar de sus implicaciones en cuanto a aumento de la mortalidad e incremento de los eventos tromboembólicos y hemorrágicos <sup>(84)</sup>.

Hasta hace poco, las opciones terapéuticas disponibles ante un paciente que había presentado una hemorragia mayor eran escasas: se podía optar por no realizar ningún cambio en el tratamiento, o suspender por completo la anticoagulación, o realizar un cambio a un fármaco antiagregante (que, como ya se ha comentado, se trata de una estrategia que carece de soporte científico). Hoy en día se suman otras opciones: cambio a un anticoagulante de acción directa con un perfil más favorable en cuanto al riesgo hemorrágico <sup>(64,65,83)</sup> o cierre percutáneo de la orejuela izquierda (recomendación IIb, nivel de evidencia B) <sup>(1,2)</sup>.

Por último, disponemos de una escala novedosa que es capaz de identificar a los pacientes que con gran probabilidad presentarán un mal control de INR con los fármacos antagonistas de la vitamina K: SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> <sup>(85,86)</sup>. Con una precisión pronóstica calculada por C-estadístico de 0,7, ha sido validada ya en diferentes escenarios. SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, nuevamente un acrónimo, incorpora nueve variables que han demostrado ser factores de riesgo independientes para mal control de INR:

Factor de riesgo	Puntuación
Female Sex/ Sexo femenino	1
Age <60 years/ Edad menor de 60 años	1
Medical history (2 or more comorbidities) / Historia médica (presencia de 2 ó más de las siguientes comorbilidades: HTA, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardiaca, ictus previo, enfermedad pulmonar, hepática o renal)	1
Treatment with interacting drugs (amiodarone) / Tratamiento médico con fármacos que interaccionan (por ejemplo, la amiodarona)	1
Tobacco use/ Tabaquismo	2
Race/ Raza no caucásica	2

**Tabla número 7:** Escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> para predicción de la calidad de la anticoagulación con fármacos antagonistas de la vitamina K. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas. HTA: hipertensión arterial

Una puntuación de SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> de 2 ó más puntos refleja altas probabilidades de mal control de los niveles de anticoagulación con los fármacos antagonistas de la vitamina K. En estos casos, los anticoagulantes de acción directa serían la opción más favorable <sup>(85,86)</sup>.

En cualquier caso, la mejor estrategia siempre ante una hemorragia es su prevención. Por tanto, las preguntas obligadas en este punto son: ¿cómo analizar y calcular el riesgo hemorrágico de los pacientes con FANV? ¿Cómo identificar los pacientes con alto riesgo de sangrado?. Con el objetivo de dar respuesta a estas preguntas han surgido diferentes escalas de riesgo hemorrágico que se desarrollarán a continuación.

### 1.7.1. Escalas de evaluación del riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Para evaluar el riesgo de sangrado de los pacientes con FANV se han desarrollado diferentes modelos predictivos. A modo, de resumen, se podrían clasificar en tres grandes categorías:

- Escalas de riesgo hemorrágico específicas: ATRIA, HEMORR<sub>2</sub>HAGES y HAS-BLED.
- Escalas de riesgo tromboembólico utilizadas en este caso para predecir hemorragias: CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.
- Escalas híbridas que calculan de forma simultánea el riesgo hemorrágico y tromboembólico de los pacientes.

En general, las escalas que han sido correctamente validadas son capaces de predecir la aparición de sangrados mayores, que, como ya se ha comentado, son aquellos que afectan a órganos críticos, provocan una anemización relevante u obligan a la transfusión de hematíes.

No todos los pacientes con FA presentan el mismo riesgo de sangrado. Es más, algunos de los factores relacionados directamente con la aparición de hemorragias son controlables o reversibles, como la labilidad de INR, la toma de antiinflamatorios no esteroideos, el consumo de alcohol o mal control de las cifras de tensión arterial, etc. Otros factores pro-hemorrágicos no son modificables, como la edad o el sexo. Y finalmente, algunos de los factores predisponentes a sangrado también se asocian con riesgo de desarrollo de ictus.

Muchas de estas variables se incluyen en los diferentes modelos predictivos que se desarrollarán a continuación.

A. Primeras escalas de evaluación del riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados

-*Outpatient Bleeding Index* <sup>(87)</sup>. Ya en el año 1998 se publica la primera escala de evaluación del riesgo de sangrado en pacientes con FA e inicio reciente de warfarina tras un alta hospitalaria. Desarrollada por Beyth y *col*, era una modificación a la escala de riesgo hemorrágico de Landefeld y Goldman. La incidencia de episodios de sangrado mayor era muy elevada, considerándose pacientes de alto riesgo

hemorrágico aquellos con tasas anuales de eventos superiores a 30% (3 ó 4 puntos de la escala).

-Escala de Shireman y *col* <sup>(88)</sup>. Publicada en 2006 y desarrollada a partir de una cohorte de pacientes *Medicare* hospitalizados con el diagnóstico de fibrilación auricular y dados de alta anticoagulados con warfarina. Escala compleja que incluía 8 variables que posteriormente debían ser introducidas en un modelo matemático para obtener la puntuación final. Se consideraban de alto riesgo hemorrágico los pacientes con al menos 2,19 puntos de la escala, lo que equivale a una tasa de sangrado de 5,4% a 90 días de seguimiento.

Estos modelos, si bien supusieron una buena aproximación inicial, fueron rápidamente superados por las escalas que se presentarán a continuación, más sencillas y con mejor capacidad predictiva en los modelos de validación.

#### B. Escala HEMORR<sub>2</sub>HAGES

Esta escala se desarrolló a partir de los datos del Registro Nacional de Fibrilación Auricular de Estados Unidos (National Registry of Atrial Fibrillation) con 162 eventos hemorrágicos derivados del estudio de 3.791 pacientes <sup>(69,89)</sup>. Incluye factores de riesgo independientes para la aparición de sangrados en pacientes con FANV, asignando una puntuación a cada una de las variables. La puntuación máxima alcanzable es de 12 puntos. Los pacientes con 4 ó más puntos de la escala se identifican como de alto riesgo hemorrágico, considerado como la presencia de una tasa anual de sangrado de más del 10,4%. Los estudios de validación mostraron un valor predictivo moderado para HEMORR<sub>2</sub>HAGES (C-estadístico 0,67) en pacientes anticoagulados con *warfarina*. Sin embargo, su principal problema es la necesidad de disponer de estudios genéticos para aplicar esta escala, lo que limita mucho su aplicación en la práctica clínica diaria <sup>(55,89)</sup>. De hecho, en registros europeos recientes su utilización es el 2,3% aproximadamente <sup>(90)</sup>.

<b>Factor de riesgo hemorrágico</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Hepatic or renal disease / Enfermedad hepática o renal</b>	1
<b>Ethanol abuse / Enolismo</b>	1
<b>Malignancy / Neoplasia</b>	1
<b>Older age (<math>\geq 75</math> years) / Edad igual o superior a 75 años</b>	1
<b>Reduced platelet count or function / Plaquetopenia o reducción de la función de las plaquetas</b>	1
<b>Rebleeding risk / Riesgo de nuevo episodio hemorrágico</b>	2
<b>Hypertension (uncontrolled) / Hipertensión arterial descontrolada</b>	1
<b>Anemia / Anemia</b>	1
<b>Genetic factors (CYP2C9 single nucleotide polymorphism) / Factores genéticos (presencia de polimorfismos en el gen del citocromo P450<sub>2</sub>C9)</b>	1
<b>Excessive fall risk / Riesgo excesivo de caídas</b>	1
<b>Ictus</b>	1

**Tabla número 8:** Escala HEMORR<sub>2</sub>HAGES para evaluación del riesgo hemorrágico de los pacientes con FANV. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas.

#### C. Escala ATRIA de riesgo hemorrágico

Esta escala se desarrolló a partir de los datos de los 9.186 pacientes incluidos en la cohorte ATRIA con el diagnóstico de FANV. Durante el seguimiento se observaron 461 hemorragias mayores (tasa anual promedio del 1,4%). Con una puntuación máxima alcanzable de 10, se consideran de alto riesgo hemorrágico aquellos pacientes que suman 5 ó más puntos del modelo <sup>(91)</sup>; es decir, presentan una tasa anual de sangrado mayor superior al 5,8%. Su precisión pronóstica alcanzó un valor de C-estadístico de 0,74 en la cohorte ATRIA. Diferentes estudios de validación han demostrado de forma repetida su superioridad respecto a la escala HEMORR<sub>2</sub>HAGES y, por supuesto, a las primeras escalas que se han presentado.

Las limitaciones para su uso son fundamentalmente dos. En primer lugar, la cohorte ATRIA incluía a los pacientes una vez su INR se había estabilizado. Es decir, no quedaban representadas las primeras semanas de tratamiento con *warfarina*, con alto riesgo hemorrágico asociado. En segundo lugar, algunas de las definiciones de las variables incluidas en el modelo o algunos de los puntos de corte elegidos no tienen un sustento científico claro, lo que le resta credibilidad a ojos de los expertos.

Factor de riesgo hemorrágico	Puntuación
Anemia / Anemia	3
Severe renal disease (eGFR <30 mL/min or dialysis dependent) / Enfermedad renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min o tratamiento con diálisis)	3
Age ≥75 years / Edad igual o superior a 75 años	2
Prior hemorrhage / Hemorragia previa	1
Diagnosed hypertension / Hipertensión arterial	1

**Tabla número 9:** Escala ATRIA para evaluación del riesgo hemorrágico de los pacientes con FANV. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas. *eGRF: estimated glomerular filtration rate.*

#### D. Escala HAS-BLED de riesgo hemorrágico

La escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED se creó y validó a partir de los datos de la cohorte Euro Heart Survey in Atrial Fibrillation (con contribución española), con 3.978 pacientes diagnosticados de FANV y 53 hemorragias mayores en un seguimiento a un año (tasa anual 1,5%). Publicado en 2010, incluye muchos de los factores de riesgo clásicos asociados con hemorragias y asigna una puntuación a la presencia de cada uno de ellos<sup>(66)</sup>. Una de sus principales ventajas es la definición precisa de las variables que incluye, no siendo necesaria la realización de test genéticos ni pruebas complejas de funcionalidad de las plaquetas. HAS-BLED ha demostrado un valor predictivo superior a las otras escalas de sangrado clásicas. El valor C-estadístico en la cohorte global

alcanzó 0,72, aumentando hasta un C-estadístico de 0,91 en pacientes sólo antiagregados (24% de la cohorte) y 0,85 en pacientes sin tratamiento antitrombótico (10,2% de la muestra) <sup>(66,69)</sup>.

<b>Factor de riesgo hemorrágico</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Hypertension / Hipertensión arterial</b>	1
<b>Abnormal renal and-or liver function / Función renal y-o hepática anormal</b>	1 ó 2 (un punto por cada variable)
<b>Stroke / Ictus</b>	1
<b>Bleeding / Antecedente de hemorragia</b>	1
<b>Labile INRs / Labilidad de INRs</b>	1
<b>Elderly / Edad igual o superior a los 65 años</b>	1
<b>Drugs or alcohol / Medicaciones o alcohol</b>	1 ó 2 (un punto por cada variable)

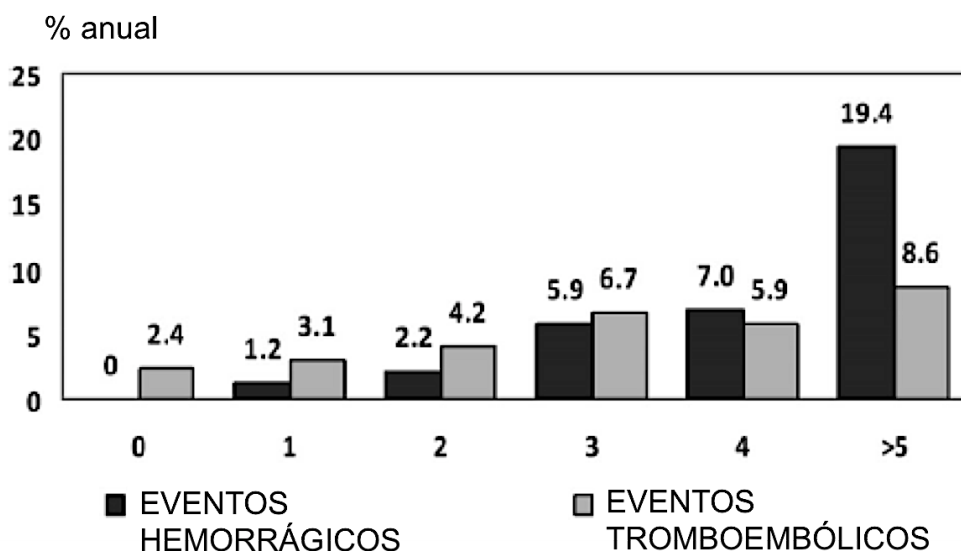
**Tabla número 10:** Escala HAS-BLED para evaluación del riesgo hemorrágico de los pacientes con FANV. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas.

Con una puntuación máxima acumulable de 9 puntos, se consideran de alto riesgo hemorrágico aquellos pacientes con 3 ó más puntos de la escala, lo que equivale a una tasa anual de hemorragias mayores del 3,74%.

Puntuación de la escala HAS-BLED	Tasa anual de hemorragia mayor (%)
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,74
4	8,70
5	12,50
6	0,00
7	No se disponen de datos

**Tabla número 11:** tasas anuales de hemorragias asociadas a cada puntuación de HAS-BLED según los datos de la cohorte Euro Heart Survey in Atrial Fibrillation. Modificado de Pisters R y col<sup>(66)</sup>.

En este mismo trabajo se propone balancear la puntuación de la escala CHADS<sub>2</sub> frente a la puntuación de la escala HAS-BLED. En pacientes con CHADS<sub>2</sub> de 1 punto, el riesgo hemorrágico anula el potencial beneficio del tratamiento anticoagulante si la puntuación HAS-BLED es de más de 2 puntos. En los pacientes con puntuación CHADS<sub>2</sub> de 2 ó más puntos, la anticoagulación no mostraría ventaja si la puntuación de la escala HAS-BLED supera a la de la escala CHADS<sub>2</sub><sup>(66)</sup>. En general, a partir de 3 puntos de la escala hay que balancear muy bien el riesgo de los pacientes para optimizar el tratamiento en cada caso. Sus ventajas e inconvenientes se detallarán en el apartado 1.7.2.



**Figura 6:** relación entre la tasa anual de eventos hemorrágicos y eventos tromboembólicos según la puntuación en la escala HAS-BLED. Obsérvese la asociación lineal existente entre la puntuación de los pacientes en la escala y el aumento de las tasas para ambos eventos. A partir de 4 puntos de la escala se produce un ascenso marcado en el riesgo de sangrado. En estos pacientes la tasa hemorrágica anual supera a la tasa anual de embolias. Adaptado de Gallego P y col<sup>(72)</sup>.

E. Nuevas escalas de riesgo hemorrágico

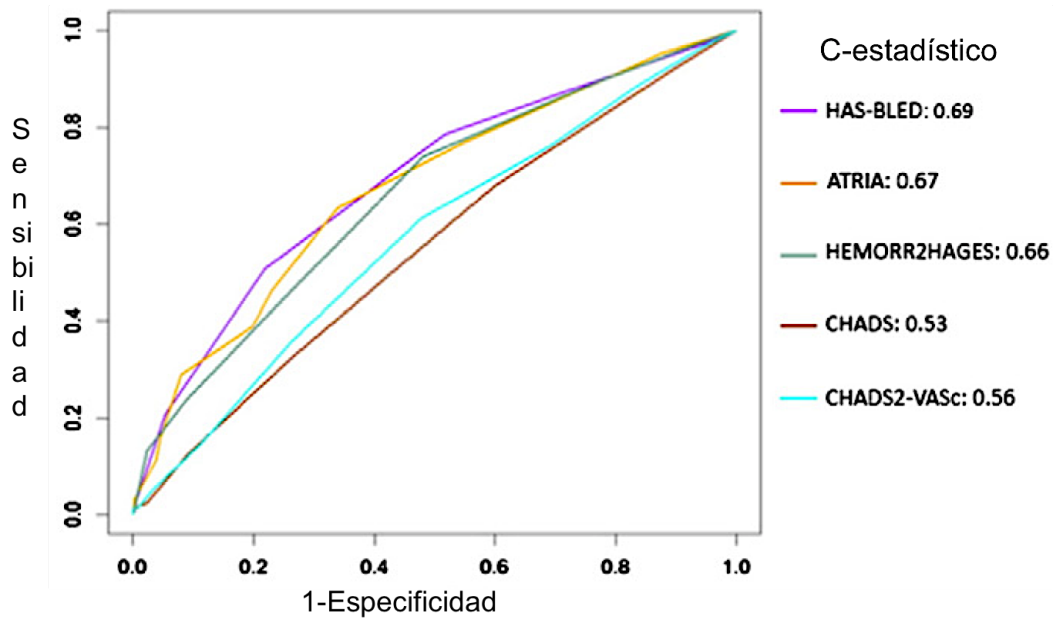
- ORBIT<sup>(92)</sup>: publicada a finales de 2015, se creó a partir de los datos de 7.411 pacientes estadounidenses incluidos en el registro prospectivo ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation). Con un seguimiento medio de 2 años y una tasa anual de hemorragias mayores del 4%, identifica diferentes factores de riesgo asociados de forma independiente con los sangrados mayores en pacientes bajo tratamiento anticoagulante. A continuación desarrollan una nueva escala reuniendo los cinco elementos que más se relacionan con las hemorragias: edad superior a 75 años, anemia presente o antecedente de anemia, antecedente de hemorragia, insuficiencia renal y tratamiento con fármacos antiplaquetarios, obteniendo un valor de C-estadístico de 0,67. Finalmente los autores del estudio validan la escala en la población del estudio ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation*). La escala de riesgo hemorrágico ORBIT

demuestra en esta cohorte mejor calibración respecto a HAS-BLED. Si bien los resultados son prometedores, la escala se encuentra aún en fase de validación y su difusión y utilización entre la comunidad médica es escasa.

- ABC <sup>(93)</sup>: publicada en 2016 a partir de los datos de 14.537 pacientes del estudio ARISTOTLE (pacientes aleatorizados a recibir *warfarina* versus *apixabán*). La escala ABC incluye las variables edad, antecedente de sangrado y biomarcadores (hemoglobina, troponina T ultrasensible y factor de diferenciación de crecimiento 15 [GDF-15] o, en su defecto, la cistatina C). Esta nueva escala muestra un valor de C-estadístico de 0,68, mejor que los obtenidos por HAS-BLED y la ya referida ORBIT. A continuación se valida la escala ABC en una cohorte externa de 8.468 pacientes del estudio RE-LY (pacientes aleatorizados a recibir *warfarina* versus *rivaroxabán*). La escala ABC mantiene nuevamente su capacidad predictiva y su superioridad respecto a HAS-BLED y ORBIT. El principal problema que limita su utilización es la necesidad de obtener determinaciones analíticas que no están disponibles en los laboratorios de muchos centros, como la cistatina C y el GDF-15. En todo caso se trata de un modelo de muy reciente publicación y aún no se disponen datos sobre su utilización.

#### F. Escalas de riesgo tromboembólico

Existe una relación clara entre el riesgo hemorrágico y el riesgo tromboembólico en los pacientes con FANV. Por ello se planteó analizar la utilidad de las escalas clásicas de riesgo tromboembólico (CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) para calcular el riesgo de aparición de hemorragias. Al tratarse de escalas muy conocidas y ampliamente difundidas, su utilización para ambos propósitos simplificaría la evaluación de los pacientes con FANV. Sin embargo, los resultados de todos los estudios publicados (con un tamaño muestral acumulado de más de 4.000 pacientes) son congruentes a la hora de señalar la superioridad de los modelos específicamente diseñados para la evaluación del riesgo de sangrado <sup>(67,68,75)</sup>. Si bien tanto las puntuaciones de CHADS<sub>2</sub> como de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc se correlacionan con el riesgo hemorrágico de los pacientes, su capacidad predictiva es claramente insuficiente para recomendar su utilización. Por tanto, deben calcularse siempre las escalas específicas de evaluación del riesgo hemorrágico en los pacientes con FANV.



**Figura 7:** Curva ROC. Comparativa de la capacidad predictiva de las diferentes escalas a la hora de evaluar el riesgo hemorrágico de pacientes con FANV. Los valores se expresan como C-estadísticos o área bajo la curva. Modificado de Barnes GD y col<sup>(68)</sup>.

#### G. Escalas mixtas

En consonancia con lo expuesto anteriormente se han creado escalas mixtas para la evaluación conjunta del riesgo hemorrágico y tromboembólico de los pacientes con FANV. A partir de los datos del estudio AMADEUS se han desarrollado dos modelos predictivos para la evaluación del riesgo de tromboembolismo/sangrado/ictus con buena capacidad predictiva y de discriminación<sup>(69,94)</sup>.

Escala mixta número 1	Escala mixta número 2
Evaluación del combinado ictus/tromboembolia/sangrado mayor	Evaluación del combinado ictus/ embolia sistémica o venosa/ infarto de miocardio/ sangrado mayor/ muerte por causa cardiovascular
$(\text{Edad} \times 0,05) + (\text{ictus ó AIT previo} \times 0,6) + (\text{uso concomitante de aspirina} \times 0,9) - (\text{tiempo en rango terapéutico} \times 1,8)$	$(\text{Edad} \times 0,05) + (\text{ictus ó AIT previo} \times 0,6) + (\text{uso concomitante de aspirina} \times 0,7) + (\text{disfunción del ventrículo izquierdo} \times 0,6) - (\text{tiempo en rango terapéutico} \times 1,4)$

**Tabla número 12:** escalas mixtas para la evaluación conjunta del riesgo hemorrágico y tromboembólico. Se presentan 2 modelos y la fórmula para calcularlas.

Sin embargo, estos modelos son complejos y no han sido capaces de demostrar superioridad respecto a la aplicación por separado de las escalas específicas de riesgo tromboembólico y hemorrágico, respectivamente.

Por ello, la recomendación general es que ambos factores deben ser analizados de forma separada en cada paciente, permitiendo así un balance más preciso e individualizado.

### 1.7.2. Escala HAS-BLED: ventajas y limitaciones

De entre todas las escalas de riesgo hemorrágico presentadas, HAS-BLED es la que ha demostrado mayor precisión pronóstica y mejores resultados <sup>(67-69,74,75,95,96)</sup> en los estudios de validación realizados en diferentes escenarios clínicos <sup>(97,98)</sup>. HAS-BLED confirma repetidamente su superioridad respecto a los otros modelos desarrollados, independientemente del método estadístico que se emplee para evaluarlo: valor de C-estadístico, análisis por regresión de Cox, NRI (net reclassification improvement / mejoría neta de reclasificación) e IDI (integrated discrimination improvement / mejoría de discriminación integrada) <sup>(99)</sup>.

<b>Escala de evaluación de riesgo hemorrágico</b>	<b>Valor de C-estadístico (IC 95%)</b>
HAS-BLED	0,69 (0,67-0,72)
CHADS <sub>2</sub>	0,59 (0,56-0,62)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,58 (0,55-0,60)

**Tabla número 13:** comparativa de la capacidad predictiva para sangrados mayores de HAS-BLED respecto a las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Adaptado de Roldán y *col* <sup>(75)</sup>.

Estudio fuente	Número de pacientes incluidos	Tasa anual sangrado mayor	HAS-BLED Valor de C-estadístico (IC 95%)	HEMORR <sub>2</sub> HAGES Valor de C-estadístico (IC 95%)	ATRIA Valor de C-estadístico (IC 95%)
Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation <sup>(66)</sup>	1.772	1,56	0,69 (0,59-0,80)	0,64 (0,53-0,75)	-
Nationwide registry of Atrial Fibrillation patients in Denmark <sup>(54)</sup>	44.771	5,27	0,795 (0,76-0,83)	0,771 (0,733-0,806)	-
Swedish Atrial Fibrillation Cohort study <sup>(100)</sup>	48.599	1,9	0,61 (0,59-0,62)	0,63 (0,61-0,64)	-
ATRIA cohort <sup>(91)</sup>	3.063	1,4	-	0,71 (0,69-0,73)	0,74 (0,72-0,76)
Roldán y col <sup>(74)</sup>	937	3,2	0,71 (0,68-0,74)	-	0,68 (0,65-0,71)
AMADEUS trial cohort <sup>(101)</sup>	2.293	1,4	0,65 (0,56-0,73)	0,60 (0,51-0,69)	0,61 (0,51-0,70)

**Tabla número 14:** comparativa del valor predictivo para sangrado mayor de HAS-BLED respecto a ATRIA y HEMORR<sub>2</sub>HAGES. Modificado de Dzeshka MS y col<sup>(69)</sup>. HAS-BLED es la escala que mejores resultados obtiene en las diferentes cohortes de validación.

*IC 95%: intervalo de confianza al 95%.*

HAS-BLED supone por tanto una herramienta práctica para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes con FANV “en el mundo real”. Su principal función es la de ayudar a los clínicos a tomar decisiones sobre el tratamiento antitrombótico de estos pacientes. Por ello, su utilización se recomienda en las guías de práctica clínica vigentes de la Sociedad Europea, Americana y Canadiense de Cardiología<sup>(2,6,60)</sup>.

Como ventaja añadida, HAS-BLED es la única escala predictiva de sangrado intracraneal (66,74,101). HAS-BLED ha demostrado además su utilidad en la predicción de hemorragias en pacientes con FA sometidos a terapias puente con heparinas de bajo peso molecular (102). En estos casos, una puntuación de la escala de 3 ó más puntos se relaciona fuertemente con un alto riesgo hemorrágico en contexto de mezcla de anticoagulantes (HR 11,8,  $p < 0,001$ ). HAS-BLED es válida también para determinar qué pacientes son de alto riesgo hemorrágico en el contexto de intervencionismo coronario percutáneo (103–105). Finalmente, la escala HAS-BLED es capaz de predecir mortalidad por cualquier causa en pacientes anticoagulados por FA, y con mejores resultados que los alcanzados por las escalas clásicas de riesgo tromboembólico CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (72). Esto se justifica fácilmente por la repercusión que tienen los eventos hemorrágicos sobre la mortalidad de los pacientes. La letalidad de los sangrados es mayor que la asociada a los eventos tromboembólicos, como ya se ha mencionado (70). Si bien HAS-BLED no puede ser utilizada como un modelo de evaluación de mortalidad, en una serie nacional una puntuación de 3 ó más en la escala HAS-BLED mostró ser predictora de muerte por cualquier causa (HR 2,53 y valor de C-estadístico de 0,62).

Sin embargo, a pesar de su aparente sencillez, algunas de las variables que recoge HAS-BLED pueden inducir a una mala interpretación y codificación. Además, existen problemas metodológicos en el desarrollo de la escala que deben ser tenidos en cuenta.

Respecto a la codificación de las variables, se identifican varios puntos controvertidos. Por ejemplo, la variable HTA se refiere a la presencia de HTA incontrolada o presión arterial sistólica de más de 160 mmHg. En cambio, en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc puntúa positivo cualquier tipo de HTA o la necesidad de tratamiento antihipertensivo (106). El hecho de establecer el punto de corte en >160 mmHg resulta arbitrario, y además esta diferencia entre las dos escalas induce en algunos casos a error. En otras ocasiones la duda es cómo codificar bien la variable: ¿cuándo se considera que la HTA no está controlada? ¿en qué criterios nos basamos? ¿basta con una toma aislada de presión arterial sistólica de más de 160 mmHg para asignar el punto? ¿en el caso que la HTA se controle debemos retirar ese punto?, etc.

Algo similar ocurre con la variable enfermedad renal y/o hepática. En este caso las definiciones son precisas, pero los puntos de corte son poco conocidos por la población médica y, habitualmente, se codifican mal. Así, el punto de enfermedad renal sólo debe asignarse en casos de creatinina sérica por encima de 2,3 mg/dl ó  $\geq 220$  mmol/l o en pacientes sometidos a terapia renal sustitutiva o trasplante renal. Y puntúa positivo la variable enfermedad hepática sólo si existe enfermedad hepática crónica (cirrosis) o una alteración hepática significativa en la analítica (bilirrubina 2 veces el valor normal asociado a la presencia de niveles de transaminasas superiores a 3 veces el límite de la normalidad).

En el caso de consumo de alcohol, sólo en casos de ingestas superiores a 8 unidades por semana se asigna el punto correspondiente. Y es reseñable que ninguno de los pacientes que sangró presentaba un punto positivo en esta variable, frente al 5% de los pacientes que no sangró que sí puntuaron positivo en este aspecto. Probablemente, el desconocimiento o los errores en la codificación de estas variables explicarían los malos resultados que se obtienen cuando se evalúa la precisión de HAS-BLED en la práctica clínica diaria. Por ejemplo, un cuestionario de 20 preguntas preparado por profesores de cardiología de la Universidad de Ankara fue administrado a 66 cardiólogos en formación de 22 centros de diferentes localizaciones. El porcentaje de acierto promedio para cada una de las preguntas fue de al menos el 69%. La única excepción fue la pregunta relativa al cálculo de HAS-BLED, con un 4,5% de aciertos. Se preguntaba cuáles de los siguientes ítems asignaban un punto positivo a la escala HAS-BLED<sup>(106)</sup>:

- A) Edad de 72 años
- B) Presión arterial media de 150/95 mmHg
- C) Niveles de creatinina de 1,8 mg/dl
- D) Alanina aminotransferasa (ALT) de 132 U/l (rango de la normalidad 0–40 U/l) asociado a aspartato aminotransferasa de 141 U/l (rango normal 8–43 U/l)
- E) Todas las anteriores

La respuesta más marcada fue la E, y la correcta era la A. Parece haber un desconocimiento generalizado sobre los matices que asocian cada una de las variables, potenciado en parte por la falta de información al respecto en las publicaciones sobre

el tema. De hecho, incluso en el artículo original de HAS-BLED, es necesario leer con detenimiento la sección material y métodos para comprender el verdadero significado de las letras del acrónimo HAS-BLED. Y es que el problema no es que la escala no sea válida, sino que su mala utilización invalida su poder predictivo<sup>(108)</sup>. Según las series, se produce una sobreestimación del riesgo de sangrado de los pacientes (puntuación HAS-BLED mayor de la real) hasta en el 26% de los pacientes<sup>(107,108)</sup>. Además, cuando se revisa la metodología de creación de la escala, hay varias cuestiones controvertidas que deberían ser resaltadas.

El número de eventos recogidos durante el año de seguimiento (53 hemorragias mayores) es insuficiente para poder desarrollar y validar una escala con 9 variables. Por ello, si bien algunos de los factores de riesgo hemorrágico incluidos en la escala fueron directamente evaluados en el estudio, otros elementos del modelo se incluyeron simplemente porque en publicaciones previas habían mostrado asociación significativa con la aparición de hemorragias mayores en pacientes con FANV. Esto ocurre con los factores labilidad de INR o enfermedad hepática. La puntuación máxima obtenida por los pacientes de la cohorte fue de 6 puntos, desconociendo las tasas de sangrado que corresponden a las puntuaciones más altas. De hecho, sólo dos pacientes alcanzaron 6 puntos en la escala HAS-BLED y ninguno de ellos presentó una hemorragia mayor en el seguimiento a un año.

Por otro lado, en el modelo multivariante se incluyeron las variables que sí fueron analizadas en el estudio (HTA, enfermedad renal, ictus, hemorragia previa, edad avanzada y consumo de fármacos o etanol). De todas ellas, sólo los factores enfermedad renal, antecedente de hemorragia y edad avanzada consiguieron alcanzar la significación estadística en el modelo multivariante. De hecho, los pacientes con el punto de HTA mostraban una tasa anual de sangrados del 1%, mientras que los pacientes sin este punto presentaban una tasa anual de hemorragias mayores del 1,4% (mayor). El odds ratio asignado a la variable HTA fue de 0,6 (intervalo de confianza 0,21-1,72). Es decir, fue incluida en el modelo a pesar de que aparentemente supone un factor protector frente a los sangrados.

Otro aspecto relevante es el porcentaje de pérdidas en el seguimiento de los pacientes en el estudio, que alcanzó el 25%. No se puede descartar la presencia de sesgos

derivados directamente del elevado número de pacientes que no completaron el seguimiento a un año.

Por último, si bien HAS-BLED obtiene los mejores resultados cuando se compara con otras escalas de riesgo hemorrágico (Tabla número 14), los valores de C-estadístico alcanzados en los estudios de validación son modestos, entre 0,6 y 0,75, y claramente inferiores al valor de C-estadístico derivado del estudio original <sup>(69,95,109)</sup>.

Con el objetivo de mejorar la precisión pronóstica de HAS-BLED se han propuesto modificaciones a la misma. Por ejemplo, aumentar la edad de corte para la asignación de un punto a 75 años, o añadir otros factores de riesgo independientes para la aparición de sangrado, como la ICC y/o disfunción ventricular o la diabetes mellitus <sup>(109)</sup>. En otra publicación la precisión pronóstica de HAS-BLED mejoraba de forma significativa al modificar la definición de enfermedad renal. Así, si se asignaba un punto a todos los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (insuficiencia renal moderada o grave) había diferencias estadísticamente significativas en los valores de NRI e IDI a favor del HAS-BLED modificado,  $p < 0,05$  <sup>(110)</sup>. A pesar de estas publicaciones, a día de hoy ninguno de estos intentos de modificar la escala HAS-BLED ha fructificado, siendo el modelo recomendado por todas las guías de práctica clínica el original <sup>(1,2,6,32,66)</sup>.

Todos estos puntos explican por qué el uso de HAS-BLED no está en absoluto sistematizado en el “día a día” de los facultativos y por qué frecuentemente se sobreestima el riesgo de sangrado de los pacientes, con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que esto conlleva.

1.7.3. Aplicación práctica de la escala HAS-BLED. ¿Qué dicen las guías de práctica clínica al respecto?

El riesgo hemorrágico debe evaluarse en todos los pacientes con FANV previo a la prescripción de tratamiento antitrombótico (ya sean anticoagulantes o antiagregantes)	Recomendación I. Nivel de evidencia A
El cálculo de la puntuación en la escala HAS-BLED se recomienda con el objetivo de identificar aquellos pacientes con alto riesgo hemorrágico (3 ó más puntos de la escala). En estos pacientes será necesario un seguimiento más estrecho una vez se inicie el tratamiento anticoagulante o antiagregante	Recomendación IIa. Nivel de evidencia A
Todos los factores de riesgo para la aparición de sangrado que sean corregibles (labilidad de INR, HTA mal controlada), deben ser controlados	Recomendación IIa. Nivel de evidencia B
Una puntuación HAS-BLED de 3 ó más puntos identifica pacientes con alto riesgo hemorrágico, pero en ningún caso supone una contraindicación para la anticoagulación	Recomendación IIa. Nivel de evidencia B

**Tabla número 15:** resumen de las recomendaciones presentes en las guías europeas de fibrilación auricular del 2012 respecto al riesgo hemorrágico de los pacientes. Modificado de Camm y col <sup>(1)</sup>. FANV: fibrilación auricular no valvular. HTA: hipertensión arterial.

El cálculo de las escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, ORBIT, ABC) debe ser considerado en los pacientes con FA que reciben anticoagulación, con el objetivo de identificar los factores de riesgo de sangrado potencialmente modificables	Recomendación IIa. Nivel de evidencia B
Una puntuación elevada en las escalas de riesgo hemorrágico no debe suponer, generalmente, la suspensión de la anticoagulación	No se especifica el grado de recomendación
El control de la presión arterial en pacientes con HTA deber ser considerado para reducir el riesgo hemorrágico	Recomendación IIa. Nivel de evidencia B
Debe prevenirse y tratarse, si es preciso, el alcoholismo en todos los pacientes con FA que son candidatos a recibir anticoagulación	Recomendación IIa. Nivel de evidencia C
En todos los pacientes con sangrados mayores activos, se recomienda interrumpir la anticoagulación hasta que la causa de la hemorragia sea resuelta	Recomendación I. Nivel de evidencia C
No se recomienda la realización de test genéticos previo al inicio de fármacos anti-vitamina K	Recomendación III. Nivel de evidencia B

**Tabla número 16:** resumen de las recomendaciones presentes en las últimas guías europeas de fibrilación auricular de 2016 respecto al riesgo hemorrágico de los pacientes. Modificado de Kirchhof P y col <sup>(2)</sup>. FA: fibrilación auricular. HTA: hipertensión arterial

La evaluación del riesgo de sangrado debe, por tanto, realizarse siempre de forma individualizada y cuidadosa. HAS-BLED es actualmente la escala con mayor experiencia acumulada para este propósito. Sin embargo, y como bien enfatizan las guías, el riesgo hemorrágico no debe considerarse una contraindicación o una razón para suspender el tratamiento anticoagulante en ningún caso.

Habitualmente, el beneficio que consigue la anticoagulación en cuanto a reducción del riesgo de ictus supera con creces el daño derivado del aumento del riesgo hemorrágico que conlleva el tratamiento antitrombótico <sup>(69)</sup>.

En el estudio de la cohorte sueca *Swedish Atrial Fibrillation*, sólo los pacientes con una puntuación de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc de cero puntos no mostraban beneficio alguno derivado de la anticoagulación <sup>(100)</sup>. De forma similar, en una cohorte de 13.559 pacientes con FANV el beneficio neto de la warfarina alcanzaba 0,68% cuando se balanceaba el ictus frente a los sangrados graves y este beneficio neto superaba el 2% en pacientes con antecedentes de ictus o edad avanzada <sup>(111)</sup>.

Estos datos explican por qué se indica la anticoagulación en pacientes con FANV y puntuaciones cada vez más bajas de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. O por qué en muchas ocasiones los clínicos no evalúan directamente el riesgo hemorrágico de los pacientes con FANV, ya que consideran que no va a influir en su decisión sobre prescribir tratamiento anticoagulante. De hecho, en una encuesta de la *European Heart Rhythm* de 2013 el 4,6% de los encuestados decía no evaluar el riesgo de sangrado de los pacientes, en un 6,8% de los casos se guiaban por el juicio clínico, en un 2,3% de la muestra la escala utilizada era HEMORR<sub>2</sub>HAGES y, en aquellos pacientes en los que se calculaba la puntuación HAS-BLED, hasta en un 15% de los casos la actitud tomada era contraria a las recomendaciones dictadas por la puntuación en la escala de riesgo hemorrágico <sup>(112)</sup>. Datos similares se desprenden de un registro canadiense sobre FA de 2015: en un 25% de los casos no se realizaba una evaluación formal del riesgo de sangrado de los pacientes, en un 47% de los casos la valoración se basaba en el juicio clínico sin aplicarse ninguna escala específica y, cuando se calculaba HAS-BLED, sólo en el 64% de los pacientes se actuaba según lo recomendado por la puntuación en la escala <sup>(61)</sup>.

Sin embargo, la evaluación del riesgo de sangrado aporta claros beneficios en el tratamiento y pronóstico de los pacientes. Una puntuación elevada en la escala HAS-BLED es una señal de alarma que obliga a un seguimiento estrecho de los pacientes pero, sobre todo, al control de los factores de riesgo hemorrágico que son corregibles. Hay muchos puntos con potencial de mejoría: la suspensión del consumo de alcohol o del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes (si es posible), fármacos nefrotóxicos o hepatotóxicos, el control estrecho de las cifras de tensión arterial, la búsqueda de la estabilidad en las cifras de INR en pacientes anticoagulados y la prevención de caídas o de inestabilidad para la marcha en pacientes ancianos.

Además, en función del riesgo hemorrágico de los pacientes podemos ofrecerles la mejor estrategia terapéutica en cada caso. Actualmente, con la aprobación y

comercialización de los anticoagulantes de acción directa, contamos con alternativas farmacológicas con un perfil de riesgo favorable para el tratamiento de pacientes con FANV. La seguridad de estos fármacos ha sido demostrada ampliamente tanto en ensayos clínicos pivotaes <sup>(113-115)</sup> como en estudios post-comercialización (116). Por tanto, se postulan como buenos candidatos a tener en cuenta para los pacientes con elevado riesgo hemorrágico calculado por la escala HAS-BLED. Y no hay que olvidar el cierre percutáneo de la orejuela izquierda como una alternativa factible en pacientes con contraindicación para la anticoagulación <sup>(117,118)</sup>.

Por todo lo reseñado, las escalas de riesgo hemorrágico son un pilar fundamental en la valoración de los pacientes con FANV. Su cálculo se recomienda de forma sistemática e individualizada en las últimas guías de práctica clínica <sup>(1,2,6,32)</sup>, ya que mejora de forma directa el pronóstico de los pacientes. De hecho, puede evitar la aparición de hemorragias potencialmente letales y que producen un aumento dramático en la morbilidad de los pacientes que las padecen.

Entre los diferentes modelos, HAS-BLED es la mejor herramienta de la que disponemos en la actualidad para este propósito y la más recomendada a nivel internacional. Sin embargo, las limitaciones que presenta el modelo (ver apartado 1.7.2) justifican la investigación y la búsqueda de respuestas en este campo.

Por ejemplo, si bien HAS-BLED ha sido validada en diferentes escenarios clínicos, los datos que apoyan su utilización a nivel nacional provienen de cohortes de pacientes con fibrilación auricular no valvular en tratamiento ambulatorio y buen control de los niveles de INR, definido como INR estable 2-3 en los seis meses previos a su inclusión <sup>(72,74,75)</sup>.

No se dispone de datos a nivel español que confirmen la utilidad y validez de la escala HAS-BLED para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular que precisan un ingreso hospitalario. Tampoco hay evidencia sobre la influencia que puede tener la hospitalización en ellos, a pesar de que se trata de un grupo muy relevante en términos numéricos.

Tal y como se ha observado en cohortes similares de otros países de nuestro entorno, se trata habitualmente de pacientes con mayor comorbilidad, puntuaciones más elevadas tanto en las escalas de riesgo tromboembólico como hemorrágico, labilidad marcada en los niveles de INR, mezcla frecuente de tratamientos anticoagulantes y,

por lo tanto, un riesgo hemorrágico *a priori* significativamente mayor<sup>(87,88)</sup>.

En consecuencia, los resultados de las poblaciones nacionales estudiadas pueden no ser extrapolables a estos pacientes debido a las singularidades que los caracterizan.

Todos estos puntos serán analizados en el estudio que se presenta a continuación. Su objetivo principal es el de aumentar la evidencia científica disponible y aportar soluciones prácticas para el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular no valvular.

## **2. HIPÓTESIS OPERATIVA**

Hipótesis principal:

Validar la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED en una población hospitalaria de pacientes de nuestro medio diagnosticados de fibrilación auricular no valvular.

De forma paralela se valorará la creación de una nueva escala de riesgo hemorrágico simplificada y específica para la cohorte objeto de estudio.

### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **3.1. Objetivos principales:**

- Determinar la validez de la escala de evaluación de riesgo hemorrágico HAS-BLED en una cohorte prospectiva de pacientes de nuestro medio ingresados de forma consecutiva en la planta de hospitalización de Cardiología con el diagnóstico de fibrilación auricular no valvular.
- Desarrollar una escala simplificada de riesgo hemorrágico en esta cohorte de pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Comparar la precisión pronóstica de HAS-BLED frente a la nueva escala de riesgo de sangrado.

### **3.2. Secundarios:**

- Evaluar la influencia de la hospitalización sobre el riesgo hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Analizar la relación entre la realización de procedimientos invasivos y el desarrollo de sangrado, con especial atención al análisis de la pauta de tratamiento antitrombótico y la aplicación de “estrategias puente” con heparinas de bajo peso molecular.
- Identificar un intervalo temporal de susceptibilidad al sangrado, que ayude a la toma de decisiones por parte del clínico.
- Caracterizar las hemorragias en cuanto a su localización, gravedad y mortalidad asociada.
- Determinar la utilidad de las escalas clásicas de riesgo tromboembólico (CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) para la estimación de riesgo hemorrágico en nuestra cohorte de pacientes con fibrilación auricular no valvular que precisan ingreso hospitalario, así como comparar su precisión con la escala HAS-BLED.
- Evaluar la capacidad pronóstica de las escalas clásicas de riesgo tromboembólico (CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) y de la escala HAS-BLED para predecir mortalidad.
- Analizar las características epidemiológicas, así como el riesgo tromboembólico y hemorrágico, de los pacientes con fibrilación auricular valvular.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

## 4.1. Pacientes y métodos

### 4.1.1. Diseño del estudio

Estudio de cohortes prospectivo.

### 4.1.2. Población y ámbito de estudio

Se incluyeron en la cohorte pacientes mayores de 18 años ingresados de forma consecutiva en la planta de hospitalización de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre Enero de 2012 y Noviembre de 2013 con el diagnóstico de fibrilación auricular no valvular (FANV) documentada mediante electrocardiograma (ECG) o Holter, ya sea primer episodio, FA paroxística, permanente o persistente.

Asimismo se incluyeron en una cohorte paralela de menor tamaño muestral una población de pacientes con el diagnóstico de fibrilación auricular valvular (FAV).

La selección de los sujetos se realizó desde la planta de Cardiología del hospital Clínico San Carlos por el investigador principal de este estudio. Los pacientes incluidos fueron aquéllos que cumplían todos y cada uno de los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Los pacientes dieron su consentimiento mediante la firma del consentimiento informado y podían retirarse libremente del estudio en cualquier momento si ellos así lo solicitaban.

<b>Criterios de inclusión</b>
<b>1.</b> Sujetos mayores de 18 años.
<b>2.</b> Diagnóstico de fibrilación auricular no valvular documentada por un ECG o Holter durante el ingreso hospitalario índice o el año previo.
<b>3.</b> Diagnóstico de fibrilación auricular valvular (FA asociada a valvulopatía hemodinámicamente significativa o a cirugía valvular) documentada por un ECG o Holter durante el ingreso hospitalario índice o el año previo.
<b>4.</b> Posibilidad de seguimiento clínico durante un año para evaluar supervivencia y aparición de sangrado mayor.

**Tabla número 17:** criterios de inclusión de los sujetos del estudio. *ECG:* electrocardiograma. *FA:* fibrilación auricular. *ECG:* electrocardiograma

<b>Criterios de exclusión</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li><b>1.</b> Imposibilidad de completar un año de seguimiento (pérdidas).</li> <li><b>2.</b> Flúter auricular u otras taquicardias auriculares que no cumplan criterios diagnósticos de fibrilación auricular.</li> </ol>

**Tabla número 18:** criterios de exclusión de los pacientes del estudio

#### 4.1.3. Seguimiento de los pacientes y recogida de datos

Se completó un año de seguimiento clínico para todos los pacientes de la cohorte con el objetivo de evaluar la aparición de eventos adversos hemorrágicos (registrando su localización y gravedad) y de eventos fatales. El contacto con los pacientes se mantuvo a través de las consultas externas del hospital, el análisis de los episodios médicos registrados en el sistema informático de la Comunidad de Madrid y el contacto telefónico en casos seleccionados.

En cada paciente se calculó su puntuación en las escalas HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Se recogieron además variables epidemiológicas, clínicas, analíticas y ecocardiográficas relevantes y/o que han mostrado asociación con el sangrado debido a anticoagulación oral en estudios previos realizados en poblaciones diferentes. Asimismo se codificó en todos los casos el tratamiento farmacológico de los pacientes, prestando especial atención a los fármacos antitrombóticos. Por último, en la cohorte de pacientes con FAV se registró para cada uno de ellos el objetivo de anticoagulación por INR.

Finalizó la recogida de datos al cumplirse un año desde la inclusión del último paciente en la cohorte prospectiva. Se recogieron de forma específica las pérdidas en el seguimiento de los pacientes y el motivo que las justificaba.

#### 4.1.4. Tratamiento de los pacientes

El tratamiento antitrombótico de los pacientes fue aquel decidido por el facultativo responsable de la planta de hospitalización y correspondía en todo momento a la práctica clínica habitual. Este estudio no supuso la realización de ninguna prueba

diagnóstica adicional ni obligó a un seguimiento específico de los pacientes.

#### 4.1.5. *Variables principales del estudio y definiciones relevantes*

- Variable principal: incidencia de sangrado mayor en pacientes con FA.

En este estudio se ha definido **sangrado mayor** como aquel que requiere o prolonga la hospitalización y/o causa un descenso en el nivel de hemoglobina de  $>2$  gr/dl y/o requiere transfusión de concentrados de hematíes. El sangrado menor es aquel evento hemorrágico que no cumple los criterios de sangrado mayor

Se ha definido el **ictus hemorrágico** como un déficit neurológico focal de inicio brusco, diagnosticado por un neurólogo, cuyos síntomas se prolongan más de 24 h y que es causado por sangrado intracraneal.

- Variables secundarias:

Las variables secundarias a estudio han sido: **mortalidad**, tiempo a evento hemorrágico mayor o a ictus hemorrágico y tiempo a exitus.

Para el cálculo de la puntuación en las escalas HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc se han seguido de forma estricta las definiciones para cada una de las variables resumidas en la sección “Material y métodos” de los artículos originales de desarrollo de las escalas. Por ejemplo:

- HAS-BLED. Enfermedad renal: creatinina sérica por encima de 2,3 mg/dl ó  $\geq 220$  mmol/L o en pacientes sometidos a terapia renal sustitutiva o trasplante renal.
- HAS-BLED. Enfermedad hepática: enfermedad hepática crónica (cirrosis) o una alteración hepática significativa en la analítica (bilirrubina 2 veces el valor normal asociado a la presencia de niveles de transaminasas superiores a 3 veces el límite de la normalidad).
- HAS-BLED. Enolismo: consumo de más de 8 unidades de etanol por semana.
- CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. ICC/disfunción del VI: presencia de signos o síntomas de fracaso del ventrículo derecho y/o izquierdo y/o FEVI menor o igual al 40%.
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Enfermedad vascular: antecedente de IAM, placa aórtica o enfermedad vascular periférica (definido como la presencia de cualquiera de los siguientes: claudicación intermitente, cirugía o tratamiento percutáneo sobre la aorta o vasos de los miembros inferiores o trombosis arterial o venosa).

Otras definiciones relevantes se exponen a continuación:

- FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo calculada mediante ecocardiografía transtorácica.
- Clase funcional NYHA: clasificación funcional de ICC de la New York Heart Association. Clase I: ausencia de síntomas. Clase II: fatiga, disnea o palpitaciones con la actividad física ordinaria diaria. Clase III: síntomas con las actividades físicas menores. Clase IV: síntomas en reposo.
- Labilidad de INR: tiempo en rango terapéutico <60%.
- Antecedente de hemorragia: se refiere de forma específica a la presencia de una hemorragia mayor en el pasado.
- Agentes farmacológicos antiplaquetarios: se engloba en esta categoría el ácido acetilsalicílico, los inhibidores de P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>(*clopidogrel, prasugrel, ticagrelor*) y los antagonistas de la glicoproteína IIb-IIIa.

## 4.2. Análisis estadístico

### 4.2.1. Cálculo del tamaño muestral

La escala HAS-BLED consta de 9 variables dicotómicas (SÍ/NO): hipertensión arterial, función renal alterada, función hepática alterada, antecedentes de ictus, antecedentes de hemorragia, INR lábil, edad igual o mayor de 65 años, consumo de alcohol y consumo de fármacos favorecedores de sangrado (AINES o agentes antiplaquetarios).

La tasa anual de sangrado mayor derivada del análisis de cohortes españolas de pacientes anticoagulados por FA oscila entre 1,5 y 8 eventos por 100 personas-año<sup>(72-76)</sup>. En estos estudios se incluyeron mayoritariamente pacientes con FANV y buen control de los valores de INR en los 6 meses previos a la inclusión. Cohortes constituidas exclusivamente por pacientes que han precisado ingreso hospitalario han mostrado tasas anuales de hemorragia mayor cercanas al 6,5%<sup>(87)</sup>, aunque se trata de publicaciones con casi 20 años de antigüedad.

Si bien los estudios nacionales de pacientes ambulatorios son posiblemente el escenario más similar al que se pretende evaluar, cabe recordar que la cohorte que se ha analizado en este estudio es *a priori* una población con mayor comorbilidad y

mayor riesgo de sangrado asociado a tratamiento antitrombótico.

Por todo ello, se ha asumido una tasa de sangrado del 5% anual para un cálculo a la alza del tamaño muestral.

Para crear una escala de 9 variables se debería alcanzar la cifra teórica de 90 sangrados [en este punto es importante recalcar que la escala HAS-BLED se generó con un número insuficiente de sangrados, sólo 53, por lo que se vieron obligados a incluir en la escala variables no testadas directamente en el estudio <sup>(66)</sup>].

Con una tasa hemorrágica del 5% anual deberían incluirse 1.800 pacientes para alcanzar los 90 sangrados si se tratase de un estudio de desarrollo de una escala. Sin embargo, las muestras de validación suponen un tercio del tamaño muestral habitual en los diseños de predicción a partir de escalas diseñadas con modelos multivariantes. La inclusión de 600 pacientes permitiría detectar mediante el test de Hosmer-Lemeshow la homogeneidad de ambas distribuciones de riesgo de sangrado, por lo que N=600 se ha aceptado como el tamaño muestral mínimo necesario en nuestra cohorte de pacientes.

#### 4.2.2. Métodos estadísticos

Para la recogida de los datos de los pacientes se configuró y completó una plantilla *Microsoft Access 2007* que posteriormente fue transferida a una base de datos disociada para preservar el anonimato de los pacientes en *Microsoft Excel 2010*.

Tras el cierre de la base de datos y su certificación, se procedió al análisis estadístico de los mismos mediante el programa informático *SPSS Statistics versión 21.0* (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). En la valoración de los resultados se han incluido los datos de todos los pacientes de la cohorte. Las variables cualitativas se describen mediante sus frecuencias absolutas y relativas y se comparan con el test de la  $\chi^2$  o test de Fisher. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE) o con su mediana y rango intercuartílico (RIQ) en caso de asimetría. Se han comparado con el test de comparación de medias (t de Student) las variables cuantitativas que siguen una distribución normal (expresadas en media y desviación estándar (DE). Cuando no es posible asumir la distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov) se han utilizado métodos no paramétricos (test U de Mann Whitney o test de la mediana). Se han considerado como significativas las diferencias encontradas con una probabilidad

menor o igual a un 5% ( $p < 0,05$ ).

La puntuación en la escala de HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc se ha calculado a partir de las características de cada paciente. La puntuación total es el resultado de sumar la puntuación individual en cada uno de los parámetros de la escala.

Las tasas acumuladas de sangrado se presentan en una curva de supervivencia de Kaplan Meier.

Para determinar la asociación entre los eventos hemorrágicos y las escalas de evaluación de riesgo se han analizado diferentes modelos de regresión logística de Cox. El mismo protocolo se ha seguido a la hora de evaluar la asociación entre las escalas y la mortalidad por cualquier causa.

La calibración del modelo se ha realizado con la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Ésta determina la similitud entre la incidencia de eventos esperada y observada para todo un rango de puntuaciones. Si el resultado es significativo en este test, indica falta de capacidad de clasificación y mala adecuación estadística.

El rendimiento de las escalas en la predicción de sangrados mayores se ha evaluado mediante la curva ROC o prueba de C-estadístico. En general, una prueba con un valor ROC de 0.70 o superior se considera adecuada.

Finalmente, para analizar la mejoría en la precisión de la nueva escala de riesgo de sangrado se han aplicado dos parámetros estadísticos específicos: NRI (net reclassification improvement / mejoría neta de reclasificación) e IDI (integrated discrimination improvement / mejoría de discriminación integrada), desarrollados por Pencina y *col*<sup>(99)</sup>.

### **4.3. Consideraciones éticas**

-El estudio se ha llevado a cabo según las Directrices establecidas en las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del centro reclutador (Hospital Clínico San Carlos)

-La investigación se ha realizado siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la investigación en humanos y ensayos clínicos contenidos en la última revisión de

la Declaración de Helsinki <sup>(119)</sup>, así como las establecidas en las Normas de Buena Práctica Clínica y en la legislación vigente.

-La propuesta del estudio nace de un investigador y grupo de investigación y supone la base de un estudio académico (Tesis Doctoral). No ha recibido financiación externa.

Ninguno de los investigadores participantes en este proyecto ha sido remunerado por su participación en el mismo.

-Para la custodia de los datos se ha procedido según las leyes internacionales de Buena Práctica en investigación clínica. El archivo de la documentación ha seguido lo establecido en nuestra regulación en la Orden SCO/256/2007. Con el fin de proteger el anonimato y de acuerdo a la ley de protección de datos (Ley orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado. 1999; 298:43088-99), la base de datos ha sido disociada. Los pacientes se identifican por un código alfanumérico a efectos del análisis de los datos.

## **5. RESULTADOS**

## 5.1. Descripción de la corte global

Se incluyeron en la cohorte prospectiva los datos de 790 pacientes mayores de 18 años ingresados de forma consecutiva en la planta de hospitalización de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre Enero de 2012 y Noviembre de 2013 con el diagnóstico de fibrilación auricular.

Se completó para todos ellos un año de seguimiento clínico, con tan sólo 5 pérdidas durante el mismo (0,63 % de la muestra). En todos los casos las pérdidas se debieron al traslado del paciente a otra Comunidad Autónoma, sin disponer de los datos necesarios para establecer un contacto telefónico.

Los pacientes se segregaron en dos cohortes paralelas, tal y como se ha referido, en función de la presencia de FANV y FAV.

Número de pacientes en la cohorte global: **790**

- Pacientes con el diagnóstico de FA no valvular: 589
- Pacientes con el diagnóstico de FA valvular: 201
  - Pacientes con FA valvular y objetivo de INR terapéutico 2,5-3,5 por las características de su válvula protésica: 118

**Figura 8:** tamaño muestral de la cohorte global

## 5.2. Resultados de la cohorte prospectiva de pacientes con fibrilación auricular no valvular

En primer lugar se procede al análisis de los datos de los pacientes con FANV. Los resultados de su estudio se detallan a continuación.

### 5.2.1. *Datos descriptivos*

Esta cohorte consta de 589 pacientes ingresados de forma consecutiva en la planta de hospitalización de Cardiología por cualquier causa con el diagnóstico de fibrilación auricular no valvular (documentada durante el ingreso hospitalario índice o el año previo).

Se recogen en todos los pacientes variables epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y de tratamiento farmacológico, completándose un año de seguimiento para todos ellos. Un total de 4 pacientes se perdieron en el seguimiento por traslado a otra Comunidad Autónoma (0,68% del total). Se trata de un porcentaje extremadamente bajo y que confiere solidez a la metodología de este estudio.

Del análisis de las características basales de los pacientes se desprende un alto grado de comorbilidad, mayor que en otras cohortes nacionales. Con una edad promedio de 75,9 años y un 53,6% de varones, destaca la alta prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, así como de enfermedad vascular establecida. Hasta un 13,6% presenta antecedentes de hemorragia mayor en el pasado.

<b>Descripción de la cohorte. Variables nominales</b>	<b>% dentro de la muestra</b>
Sexo masculino	53,6
Hipertensión arterial	79,9
Dislipemia	53,9
Tabaquismo (fumadores activos y exfumadores)	30,8
Diabetes mellitus	34,4
Presencia de enfermedad vascular (cardiopatía isquémica o vasculopatía periférica)	45,9
Antecedente de ictus o AIT	13,3
Enfermedad renal	7,5
Hepatopatía	2,7
Antecedente de hemorragia mayor	13,6
Antecedente de infarto agudo de miocardio	28,6
Insuficiencia cardiaca y/o FEVI $\leq$ 40%	45,4
Características de la FA:	
• Primer episodio de FA en el ingreso índice	30,4
• Fibrilación auricular paroxística	57,7
• Fibrilación auricular permanente o persistente	42,3

Descripción de la cohorte. Variables cuantitativas	Media (DE)
Edad (años)	75,9 ( 10,9)
Fracción de eyección del VI (FEVI)	54,14 (13,2)

**Tabla número 19:** resumen de las características basales de los pacientes en la cohorte de FANV. Se presentan por separado las variables cuantitativas y la cualitativas.

*AIT: accidente isquémico transitorio. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.*

A continuación, se especifica el tratamiento farmacológico de los pacientes de la cohorte. Se ha recogido el régimen antitrombótico de forma minuciosa. Al tratarse de una serie con elevado riesgo tromboembólico (secundario a la comorbilidad ya reseñada) sólo el 2,4% de los pacientes no recibe ningún tratamiento antitrombótico. El elevado porcentaje de la muestra sometido a antiagregación y anticoagulación de forma simultánea es reflejo de la prevalencia de enfermedad vascular.

También se detalla el uso de fármacos betabloqueantes. Debido a su impacto sobre los sangrados digestivos en pacientes con hipertensión portal, se pretende evaluar su valor protector frente a hemorragias en la FANV.

Tratamiento farmacológico	% de la muestra
Ácido acetilsalicílico	45,9
Clopidogrel	18,4
Ticagrelor	0,2
Prasugrel	1,0
Acenocumarol	70,2
Warfarina	0,3
Nuevos anticoagulantes	9,9
Terapia antitrombótica:	
• Sólo anticoagulados (dicumarínicos o heparinas)	43,7
• Sólo antiagregados	9,7
• Anticoagulados y antiagregados	35,7
• Anticoagulados y doblemente antiagregados	12,4

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin tratamiento antitrombótico</li> <li>• Sometidos a mezcla de anticoagulantes durante el ingreso</li> <li>• Nuevos anticoagulantes (con o sin antiagregación)</li> </ul>	<p>2,4</p> <p>2,5</p> <p>9,9</p>
Betabloqueantes	66,5
Antidiabéticos orales	22,5
Insulina	13,4

**Tabla número 20:** resumen del tratamiento farmacológico de los pacientes de la cohorte con FANV.

Como consecuencia de lo anterior, las puntuaciones en la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED y en las escalas de riesgo tromboembólico CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc son muy elevadas, y claramente superiores a las objetivadas en cohortes nacionales de pacientes ambulatorios.

Puntuación en la escala CHADS <sub>2</sub>	Frecuencia	Porcentaje de la muestra (%)
0	42	7,1
1	83	14,1
2	183	31,1
3	160	27,2
4	70	11,9
5	32	5,4
6	18	3,1

**Tabla número 21:** distribución de las puntuaciones de la escala de riesgo tromboembólico CHADS<sub>2</sub>. Obsérvese como el 78,8% de la muestra presenta puntuaciones CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 puntos, lo que supone un riesgo tromboembólico alto.

Puntuación en la escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Frecuencia	Porcentaje de la muestra (%)
0	12	2,0
1	36	6,1
2	41	7,0
3	81	13,8
4	156	26,5
5	123	20,9
6	75	12,8
7	41	7,0
8	18	3,1
9	5	0,9

**Tabla número 22:** distribución de las puntuaciones de la escala de riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Obsérvese como el 91,9% de la muestra presenta puntuaciones CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sub>2</sub> ≥ 2 puntos, lo que supone un riesgo tromboembólico alto. Estos datos justifican el bajo porcentaje de la cohorte que no recibe ningún tratamiento antitrombótico.

Puntuación en la escala HAS-BLED	Frecuencia	Porcentaje de la muestra (%)
0	21	3,6
1	62	10,6
2	210	35,8
3	184	31,3
4	77	13,1
5	27	4,6
6	5	0,9
7	1	0,2

**Tabla número 23:** distribución de las puntuaciones de la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED. Obsérvese como el 50% de la muestra presenta puntuaciones HAS-BLED ≥ 3 puntos, lo que supone un riesgo hemorrágico alto. Este hecho explica en parte los datos que se expondrán a continuación.

Se trata por tanto de una cohorte con elevada comorbilidad y alto riesgo tanto hemorrágico como tromboembólico. Este perfil de pacientes tiene una escasa representación en las series publicadas, y difiere claramente del descrito en cohortes nacionales. Nos encontramos, en consecuencia, ante un nuevo escenario clínico en el que pueden no ser válidas algunas de las premisas tradicionalmente aceptadas.

Respecto a la evaluación del objetivo primario, durante el año de seguimiento **107 pacientes de la muestra han presentado un sangrado mayor (tasa anual del 18,1%) y 11 pacientes un sangrado intracraneal (tasa anual del 1,86%)**. Son cifras muy superiores a las publicadas en otras series, pero que se pueden justificar por el perfil de muy alto riesgo de los pacientes incluidos.

Otro factor a tener en cuenta es el elevado porcentaje de la cohorte que ha sido sometido a algún procedimiento invasivo durante el seguimiento, un 48% del total (283 pacientes). Por tipo de procedimiento destacan los cateterismos y el implante de dispositivos (marcapasos o DAI), como es lógico al tratarse de una población ingresada en la planta de Cardiología. La Cardiología es una especialidad cada vez más invasiva, y estos porcentajes son un fiel reflejo de la práctica clínica habitual hoy en día.

El riesgo hemorrágico de los pacientes puede estar distorsionado por la realización de estos procedimientos invasivos. Por ello, a la hora de evaluar la incidencia y la localización de las hemorragias mayores, se ha segregado el análisis, revisando cada caso de forma individual.

Número de pacientes en la cohorte de FANV: **589**

- Pacientes sometidos a procedimientos invasivos: 283 (48% del total)
  - Tipo de procedimientos:
    - Cateterismo: 201 pacientes (71% del total de procedimientos, 34% de la muestra global)
    - Implante de marcapasos o DAI: 61 pacientes (21,5% del total de procedimientos; 10,3 % de la muestra global)
    - Otros procedimientos: 21 pacientes
  - Número de hemorragias mayores en estos pacientes: 48. Supone el 44,8% del total de hemorragias.
  - Tasa anual de sangrado en pacientes sometidos a intervencionismo: 16,9%.
- Pacientes no sometidos a procedimientos invasivos: 306
  - Número de hemorragias mayores en estos pacientes: 59. Supone el 55,1% del total de hemorragias.
  - Tasa anual de sangrado en pacientes no sometidos a intervencionismo: 19,2%.

**Figura 9:** distribución de los episodios de hemorragia mayor en función de la realización de procedimientos invasivos. Se excluyen las hemorragias intracraneales, que se analizan por separado.

En cuanto a la localización de las hemorragias mayores, el análisis se ha segregado en función de si el paciente ha sido sometido a un procedimiento invasivo o no:

<b>Localización de la hemorragia</b>	<b>Total de eventos</b>	<b>% del total de hemorragias en esta cohorte. N= 68 (59 mayores+9 intracraneales)</b>	<b>Tasa (100 pacientes/año) dentro de la cohorte. N=306</b>
Hemorragia digestiva baja: rectorragia, melenas	18	26,47	5,88
Anemización grave sin claro foco	14	20,58	4,57
Hemorragia digestiva alta	9	13,23	2,94
Hemorragia intracraneal	9	13,23	2,94
Hemoptisis	6	8,82	1,96
Hematoma espontáneo grave	4	5,88	1,30
Hematuria	3	4,41	0,98
Epistaxis grave	2	2,94	0,65
Metrorragia	1	1,47	0,32
Hemopericardio	1	1,47	0,32
Hematoma retroperitoneal	1	1,47	0,32

**Tabla número 24:** localización de las hemorragias mayores en pacientes no sometidos a procedimientos invasivos.

Localización de la hemorragia	Total de eventos	% del total de hemorragias en esta cohorte. N= 50 (48 mayores+2 intracraneales)	Tasa (100 pacientes/año) dentro de la cohorte. N=283
Hematoma grave en la punción arterial del cateterismo	21	42	7,40
Hemorragia grave tras cirugía mayor	10	20	3,53
Hematoma grave en herida marcapasos/DAI	6	12	2,12
Hemopericardio	3	6	1,00
Hematoma retroperitoneal	3	6	1,00
Hemorragia digestiva baja: melenas	2	4	0,70
Hemorragia intracraneal	2	4	0,70
Hemorragia grave por fibrinólisis	1	2	0,35
Hemotórax	1	2	0,35
Hemorragia en herida port-a-cath	1	2	0,35

**Tabla número 25:** localización de las hemorragias en pacientes no sometidos a procedimientos invasivos. *N: tamaño muestral*

Si bien en los pacientes no sometidos a procedimientos invasivos predominan las hemorragias digestivas, en los pacientes con intervencionismo destaca el porcentaje

de hematomas graves en relación con el acceso vascular en el cateterismo (hematomas femorales, fundamentalmente). Un factor relacionado directamente con estas hemorragias es la mezcla de anticoagulantes con “terapias puente”, habitualmente con heparinas. Estas prácticas están hoy en día en desuso porque disponemos de evidencia sólida sobre el riesgo hemorrágico que conllevan <sup>(120,121)</sup>, pero en el momento de la inclusión de los pacientes en la cohorte (años 2012 y 2013) aún estaban en boga.

En nuestra serie, los pacientes sometidos a mezcla de anticoagulantes sangran más ( $p=0,000$ ), pero también de forma más precoz, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,01$ ) en contra de la mezcla de tratamiento y de acuerdo con los datos ya publicados.

Como cabe esperar, también sangran más en nuestra cohorte los pacientes con tratamiento anticoagulante y antiagregante simultáneo. Así 210 pacientes (35,7% del total) están anticoagulados y con un fármaco antiagregante. En ellos la tasa anual de sangrado alcanza el 28,5%, siendo significativamente mayor que en pacientes con anticoagulación o antiagregación simple ( $p=0,000$ ). Es más, un total de 73 pacientes de la muestra (12,3% del total) están doblemente antiagregados y anticoagulados (triple terapia). En ellos la tasa anual de sangrado asciende hasta el 31,5% y es superior de forma estadísticamente significativa respecto al resto de pacientes ( $p=0,009$ ). Sin embargo, la distribución temporal de las hemorragias no varía en función de la suma de tratamiento anticoagulante+antiagregante ( $p>0,05$ ) según el análisis de supervivencia Kaplan Meier.

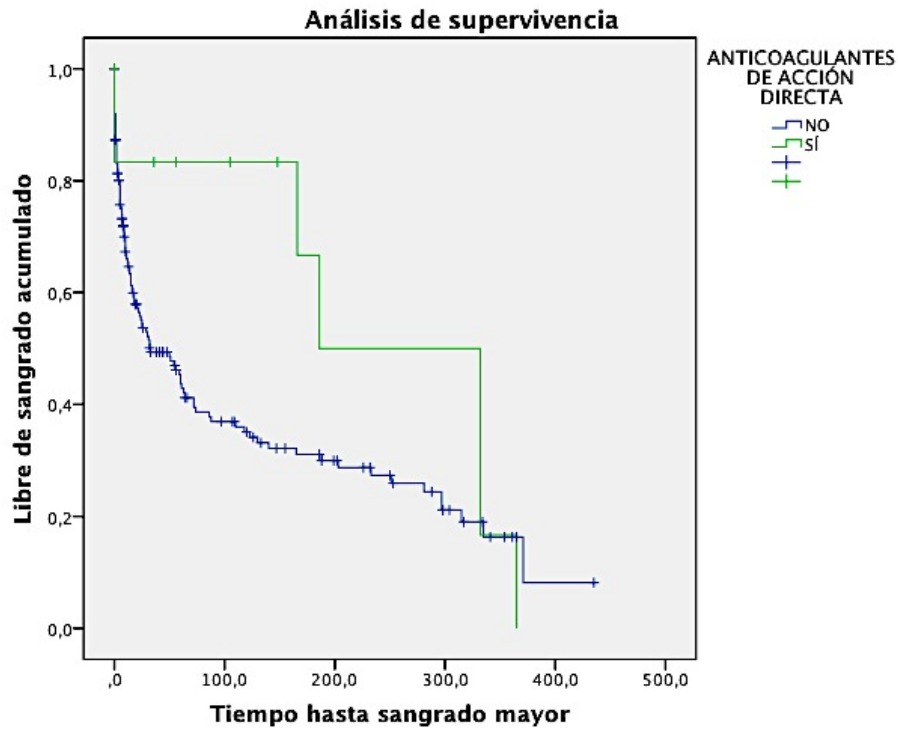
En la cohorte se han incluido además 58 pacientes tratados con anticoagulantes de acción directa. Respecto a los agentes empleados, 49 reciben *dabigatrán*, 7 pacientes *rivaroxabán* y sólo 2 están en tratamiento con *apixabán*. Un 37,9% de esta muestra ha sido sometida a procedimientos invasivos durante el seguimiento.

En estos pacientes se ha contabilizado un total de 7 sangrados mayores durante el año de seguimiento (tasa anual 12%) y ningún sangrado intracraneal. Del total de hemorragias, 2 están directamente relacionadas con los procedimientos invasivos. Respecto a la localización de los sangrados en estos pacientes:

Localización de la hemorragia	Total de eventos	% del total de hemorragias en esta cohorte. N= 7	Tasa (100 pacientes/año) dentro de la cohorte. N=58
Rectorragia	2	28,5	3,44
Hemorragia digestiva alta	1	14,2	1,72
Hematuria	2	28,5	3,44
Hemorragia tras cirugía urgente fractura de cadera	1	14,2	1,72
Hematoma grave en herida DAI	1	14,2	1,72

**Tabla número 26:** localización de las hemorragias en pacientes tratados con anticoagulantes de acción directa. *DAI: desfibrilador automático implantable. N: tamaño muestral*

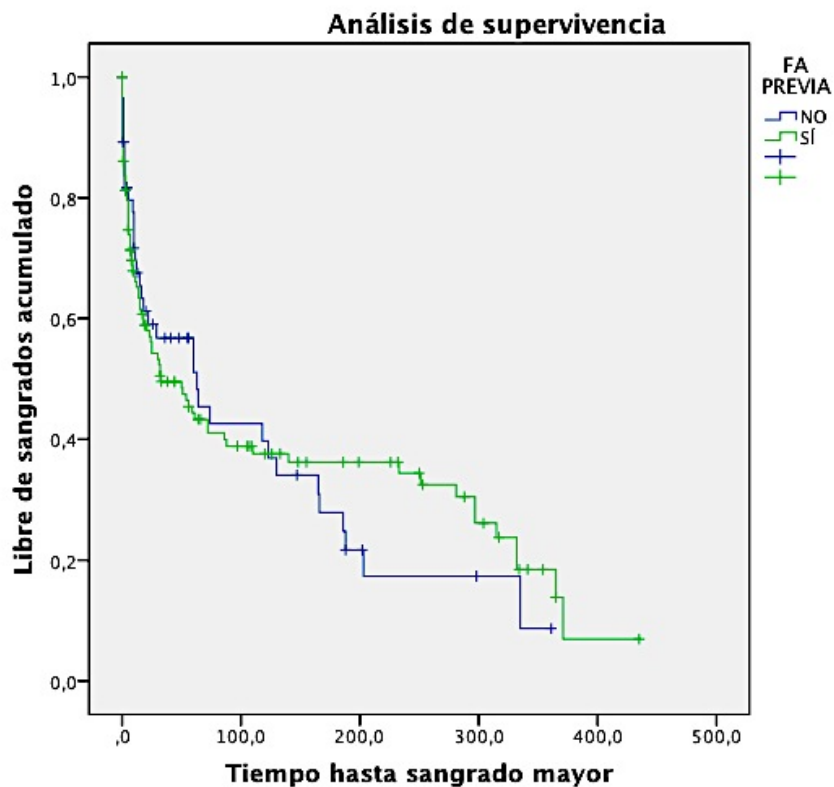
Al ser un número de pacientes muy reducido no se alcanza la potencia suficiente para evaluar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en la tasa de hemorragias entre los pacientes con anticoagulantes clásicos y aquellos con anticoagulantes de acción directa ( $p=0,109$ ), ni tampoco en la distribución temporal de los sangrados en el seguimiento de ambos grupos, si bien las gráficas sugieren un perfil favorable para los pacientes tratados con los nuevos anticoagulantes.



**Figura 10:** análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier de la aparición de hemorragias mayores en función del tratamiento con anticoagulantes clásicos o con anticoagulantes de acción directa. Las diferencias no son estadísticamente significativas  $p=0,183$ .

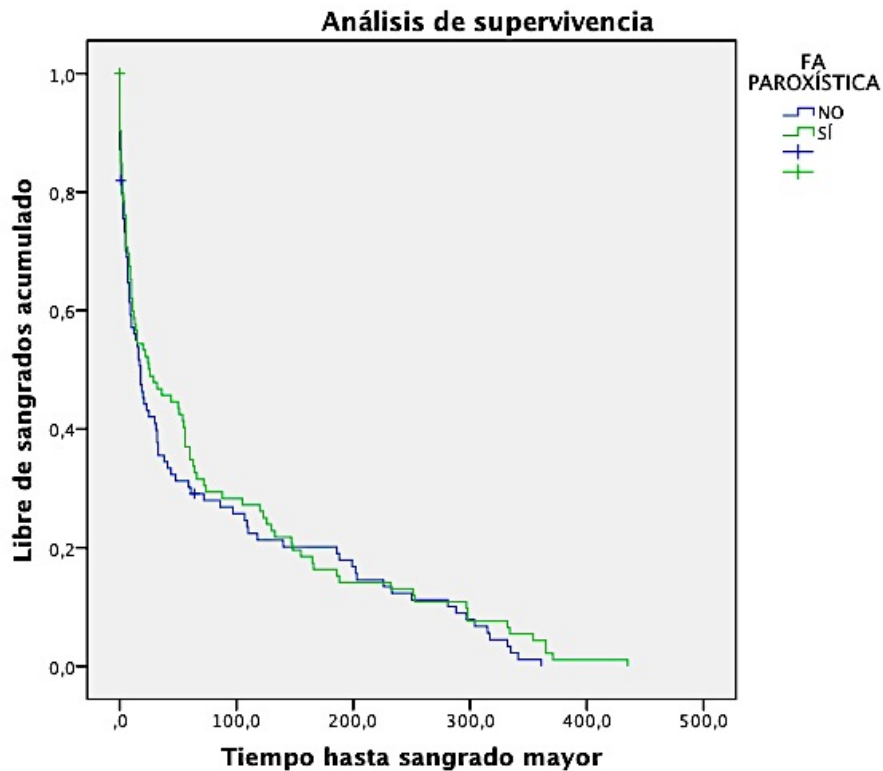
Una de las cuestiones que se ha analizado en esta cohorte es la existencia de diferencias en la tasa anual de sangrados según el tipo de FA: paroxística versus permanente/persistente y primer episodio de FANV versus FANV de larga evolución. Del total de pacientes un 27,7% presenta FANV paroxística y un 42,3% FANV permanente o persistente. En un 30,4% de la cohorte el debut de FA coincide con el ingreso índice.

Tras el análisis de los datos se concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas en la aparición de sangrados entre el grupo de FA de nuevo diagnóstico respecto a los pacientes con FA ya conocida previamente ( $p=0,986$ ), y las hemorragias presentan una distribución temporal similar en el seguimiento de ambos grupos.



**Figura 11:** análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier de la aparición de hemorragias mayores en función de si se trata de una FANV *de novo* o conocida previamente. Las diferencias no son estadísticamente significativas  $p=0,797$ .

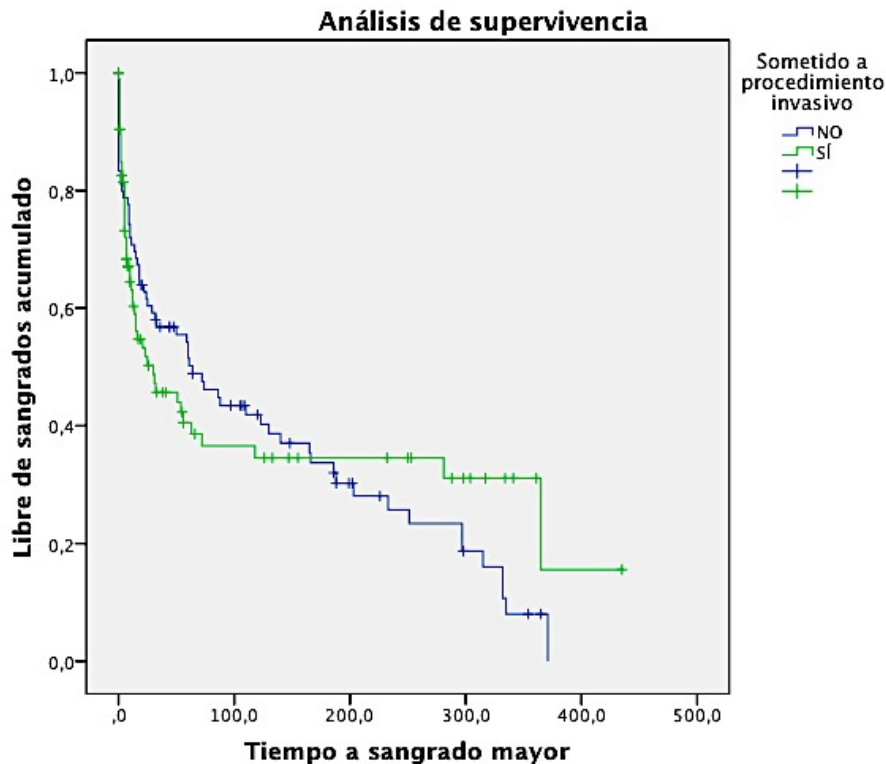
Tampoco hay diferencias en la tasa anual ( $p=0,142$ ) ni en la distribución temporal de las hemorragias mayores entre aquellos pacientes con FANV paroxística y FANV permanente o persistente.



**Figura 12:** análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier de la aparición de hemorragias mayores en función de si se trata de una FANV paroxística o permanente/persistente. Las diferencias no son estadísticamente significativas  $p=0,545$ .

Es decir, en nuestra cohorte la aparición de hemorragias mayores no muestra relación con el tiempo de evolución de la FANV ni con la duración de los episodios de FANV.

Cuando se aplica el test de Kaplan Meier al estudio de la cohorte global con FANV, muestra una mediana para la aparición de sangrado mayor o intracraneal de 54 días (IC 95% de 26,8-81,1 días). Los pacientes sometidos a procedimientos invasivos sangran de forma más precoz con una mediana de 30 días (IC 95% 0-63 días) frente a los 64 días de mediana de los pacientes no sometidos a intervencionismo (IC 95% 28-100 días), si bien las diferencias entre ambos grupos no son estadísticamente significativas  $p=0,801$ .



**Figura 13:** análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier de la aparición de hemorragias mayores en función de si el paciente ha sido sometido a un procedimiento invasivo o no. Las diferencias no son estadísticamente significativas  $p=0,801$ .

Por tanto, el ingreso hospitalario supone un periodo de especial vulnerabilidad para la aparición de sangrados graves en pacientes con FANV. No olvidemos que la hospitalización asocia una descompensación del estado basal del paciente, modificaciones en su tratamiento y, en especial, la realización en muchas ocasiones de procedimientos invasivos que se correlacionan temporalmente con el desarrollo de las hemorragias (de ahí la precocidad de los eventos adversos en este grupo de pacientes)

Por último se han registrado en la base de datos los exitus acontecidos en el año de seguimiento. Con un total de 53 fallecimientos, supone una mortalidad anual del 8,82%, muy elevada pero acorde con el perfil de elevada morbilidad de los pacientes de la cohorte. Conocemos la causa del exitus sólo en el 50% de los casos.

Causa de exitus	Número de casos. N total=53	Porcentaje sobre el total de fallecimientos (%)
Causa desconocida	27	50,0
Insuficiencia cardiaca refractaria/terminal	11	20,7
Hemorragias letales <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragias intracraneales</li> <li>• Shock hemorrágico postquirúrgico</li> <li>• Shock hemorrágico de origen digestivo</li> </ul>	8 6 1 1	15,0
Muerte de causa no cardiovascular (sepsis, fracaso multiorgánico, neoplasias)	6	11,3
Muerte súbita	1	1,9

**Tabla número 27:** distribución de las causas de exitus en la cohorte analizada durante un seguimiento a un año. *N: tamaño muestral*

El análisis de estos datos exige cautela por el desconocimiento de la causa del fallecimiento de los pacientes en la mitad de los casos. Pero sí es llamativa la letalidad de los sangrados intracraneales, que alcanza el 54,5%, tasa muy similar a la publicada en series contemporáneas <sup>(77)</sup>. La hemorragia intracraneal es sin duda el evento adverso más letal asociado a la fibrilación auricular y el que más discapacidad provoca a los supervivientes del episodio.

Respecto a la distribución temporal de los exitus, el análisis de supervivencia muestra una mediana de 38 días y una media de 90,2 días (IC 95% 61-119). Es decir, de igual forma que ocurre con los episodios hemorrágicos, el ingreso hospitalario supone un punto de inflexión determinante en el pronóstico de estos pacientes y asocia un aumento de la mortalidad.

En vista de todo lo anterior nos encontramos ante una cohorte de pacientes con alta

mortalidad y una tasa hemorrágica anual muy superior a la objetivada en otras series nacionales de pacientes. En estos pacientes el ingreso hospitalario influye de forma decisiva en su evolución.

### 5.2.2. Evaluación de la precisión pronóstica para sangrados mayores de las escalas tradicionales de riesgo hemorrágico (HAS-BLED) y tromboembólico (CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc)

Las singularidades de la cohorte analizada obligan a evaluar la validez de las escalas de riesgo hemorrágico (y de las escalas clásicas de riesgo tromboembólico) para la predicción de sangrados mayores en este contexto de alta morbimortalidad.

No se va a analizar la utilidad de estos modelos para la predicción de hemorragias intracraneales, ya que el número de eventos es bajo y no disponemos de la potencia estadística suficiente para cubrir este aspecto.

HAS-BLED es la escala de riesgo hemorrágico más aceptada a nivel internacional y que mejores resultados ha obtenido en los estudios de validación. Si bien su cálculo se recomienda de forma sistemática en las guías de práctica clínica más reciente <sup>(1,2,6,32)</sup>, su uso no se ha generalizado entre la población médica <sup>(74)</sup>. Además, no disponemos de datos que demuestren su validez en escenarios clínicos de alta complejidad como el que presentamos en este estudio.

Por otro lado, en vista de la aceptación mayoritaria de las escalas de estimación de riesgo tromboembólico CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, que en algunos registros europeos superan el 90% (registro EHRA 2013) <sup>(122)</sup>, y dado que estos modelos comparten muchas variables con la escala HAS-BLED nos hemos propuesto evaluar la precisión pronóstica de las escalas tradicionales de riesgo tromboembólico para la estimación de riesgo de sangrado. En caso de obtener resultados positivos se simplificaría mucho el esquema de evaluación de riesgo de los pacientes. Si bien ya hay evidencia publicada que va en contra de esta hipótesis, no hay estudios que avalen dicha afirmación en cohortes hospitalizadas de pacientes con FA no valvular, con mayor comorbilidad y mayor riesgo de sangrado.

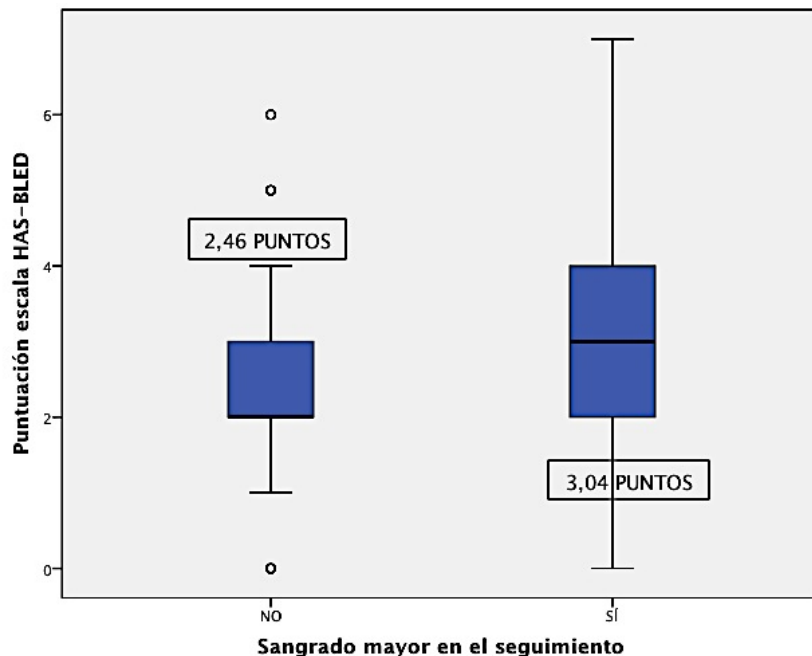
La puntuación media de la escala CHADS<sub>2</sub> en la muestra es de 2,51 puntos (rango de valores 0-6), la media de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc es de 4,3 puntos (rango de valores 0-9) y la

puntuación media de la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED es de 2,58 puntos (rango de puntuaciones 0-7). Se trata de valores muy elevados que reflejan el elevado riesgo tanto tromboembólico como hemorrágico de los pacientes analizados.

En nuestra cohorte sólo la escala HAS-BLED muestra puntuaciones significativamente mayores desde el punto de vista estadístico en aquellos pacientes que presentan un sangrado mayor durante el seguimiento frente aquellos que no.

ESCALA	PUNTUACIÓN SANGRADO SÍ	PUNTUACIÓN SANGRADO NO	VALOR p
CHADS <sub>2</sub>	2,84	2,42	0,067
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC	4,75	4,18	0,112
HAS-BLED	3,04	2,46	<0,001

**Tabla número 28:** puntuaciones medias de las tres escalas analizadas (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y HAS-BLED) en función del desarrollo de hemorragias mayores durante el año de seguimiento o no. Se considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . *p*: valor de significación estadística.



**Figura 14:** gráfico de tallo y hojas. Representación de la puntuación media de la escala HAS-BLED en los pacientes con complicación hemorrágica frente a los que no han sangrado durante el seguimiento. Las diferencias son estadísticamente significativas.

En el modelo univariado las tres escalas muestran valor predictivo para sangrados mayores. Así, CHADS<sub>2</sub> presenta un HR de 1,24 (IC 95% 1,07-1,43; p=0,003) y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc un HR 1,19 (IC 95% 1,06-1,34; p=0,002). HAS-BLED muestra el mejor resultado en este sentido, con un HR de 1,54 (IC 95% 1,28-1,84; p=0,000).

En cambio, tras el ajuste en el modelo multivariado, sólo HAS-BLED mantiene su asociación positiva con las complicaciones hemorrágicas. Las otras dos escalas pierden su significación estadística tras ajustarlas en función de HAS-BLED. Estos datos van en consonancia con la evidencia ya disponible al respecto.

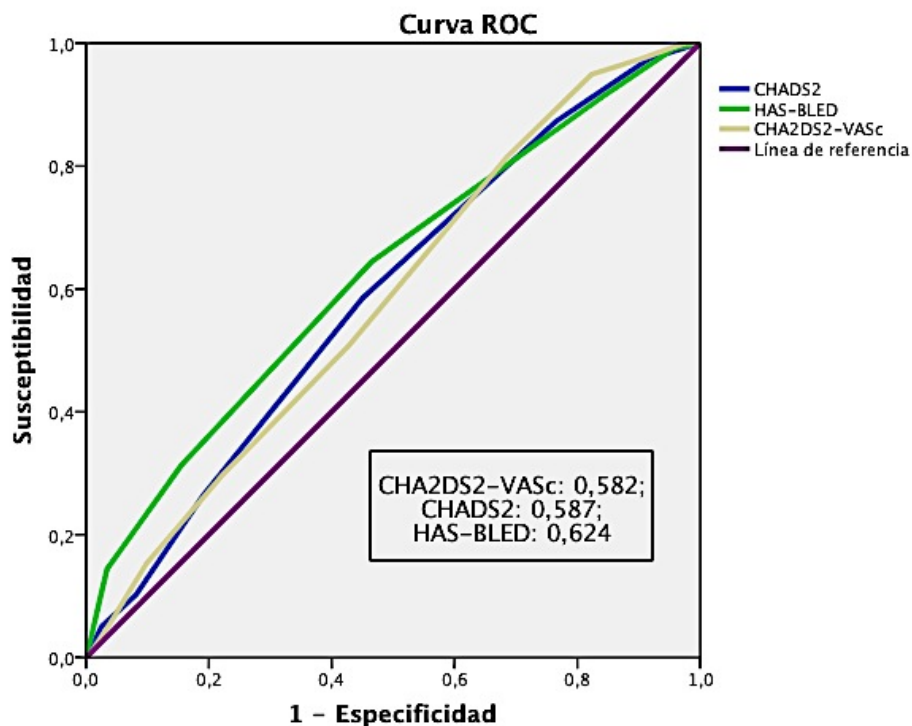
<b>Análisis por regresión de Cox. Valor predictivo de las escalas tras ajuste en modelo multivariado</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
HAS-BLED	1,53 (1,22-1,92)	0,000
CHADS <sub>2</sub>	0,97 (0,66-1,42)	0,887
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,02 (0,75-1,39)	0,869

**Tabla número 29:** valor predictivo para sangrado mayor de las tres escalas evaluadas tras ajuste en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Respecto a los resultados del análisis de la capacidad predictiva de las tres escalas mediante curvas ROC, nuevamente HAS-BLED muestra el mejor resultado a la hora de predecir el desarrollo de hemorragias mayores.

Escala analizada	Área bajo la curva (C-estadístico)	IC 95%	Valor p
HAS-BLED	0,624	0,567-0,682	< 0,001
CHADS <sub>2</sub>	0,587	0,531-0,642	0,004
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,582	0,528-0,637	0,006

**Tabla número 30:** capacidad predictiva de las escalas HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para el evento sangrado mayor según el análisis por curvas ROC. El valor C-estadístico representa el área bajo la curva. Valores de C-estadístico superiores a 0,7 se consideran adecuados. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.



**Figura 15:** representación gráfica de los valores de C-estadístico de las tres escalas evaluadas.

Por tanto, HAS-BLED muestra los mejores resultados en el estudio comparativo y se postula como la mejor herramienta validada de la que disponemos para evaluar el riesgo hemorrágico de los pacientes con FANV que precisan ingreso hospitalario. Estos datos están en consonancia con la literatura publicada <sup>(67,68,75,123,124)</sup>, si bien no disponíamos hasta este momento de evidencia procedente de nuestro medio que avalase la utilidad de HAS-BLED en este tipo de pacientes.

Sin embargo, un valor de C-estadístico de 0,624 no deja de ser modesto y más bajo que el derivado de estudios de cohortes ambulatorias con menores tasas anuales de sangrado. Por ejemplo, en la publicación original que desarrolló HAS-BLED el valor de C-estadístico en la muestra global fue de 0,72, alcanzando un C-estadístico de 0,91 en pacientes que recibían sólo tratamiento antiagregante <sup>(66)</sup>. Y en la cohorte española más numerosa de pacientes en tratamiento ambulatorio con valores de INR estable la escala HAS-BLED mostró un valor de área bajo la curva de 0,69 <sup>(75)</sup>.

Este hecho abre la puerta a la posibilidad de crear una nueva escala más precisa y válida, que consiga una mejor estimación del riesgo hemorrágico en este tipo de pacientes.

### 5.2.3. Escalas tradicionales y predicción de la mortalidad

Como ya se ha comentado anteriormente, las escalas clásicas de riesgo hemorrágico y tromboembólico han mostrado cierta utilidad a la hora de predecir la mortalidad por cualquier causa de pacientes con FANV <sup>(72)</sup>. En todo caso, la evidencia disponible es aún escasa y no puede aplicarse a un contexto clínico como el que presentamos.

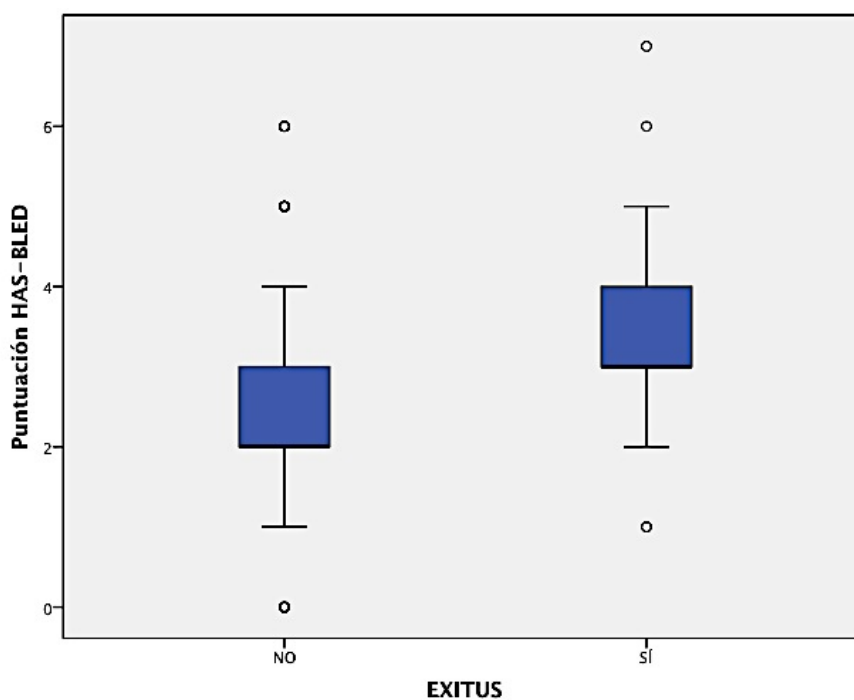
El objetivo ahora es el de evaluar la utilidad de las escalas CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y HAS-BLED para la predicción de mortalidad por todas las causas en pacientes con el diagnóstico de FA no valvular, conscientes de la relación existente entre sangrados, eventos tromboembólicos y muerte.

Durante el año de seguimiento se han registrado 53 muertes por cualquier causa (tasa anual de mortalidad del 8,82 %).

En primer lugar se ha procedido a evaluar la puntuación media de cada escala en los pacientes que han fallecido durante el seguimiento y en aquellos que han sobrevivido.

ESCALA	PUNTUACIÓN EXITUS SÍ	PUNTUACIÓN EXITUS NO	VALOR p
CHADS <sub>2</sub>	3,30	2,44	0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC	5,34	4,20	0,006
HAS-BLED	3,46	2,50	< 0,001

**Tabla número 31:** puntuaciones medias de las tres escalas analizadas (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y HAS-BLED) en función del fallecimiento durante el seguimiento o no. Se considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . *p*: valor de significación estadística.



**Figura 16:** gráfico de tallo y hojas. Representación de la puntuación media de la escala HAS-BLED en los pacientes que han fallecido en el año de seguimiento respecto a los que han sobrevivido. Las diferencias son estadísticamente significativas.

Los pacientes fallecidos presentan puntuaciones más altas de las escalas CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC y HAS-BLED, siendo las diferencias en todos los casos estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

En el modelo univariado, las tres escalas se asocian con mortalidad. Así, CHADS<sub>2</sub> presenta un HR de 1,55 (IC 95% 1,26-1,90; p=0,000), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc un HR de 1,45 (IC 95% 1,22-1,72; p=0,000) y HAS-BLED el mejor resultado con un HR de 2,0 (IC 95% 1,56-2,57; p=0,000).

Sin embargo, tal y como ocurría en la evaluación de sangrados mayores, sólo HAS-BLED mantiene su valor predictivo para mortalidad para cualquier causa en el estudio multivariante por regresión logística de Cox.

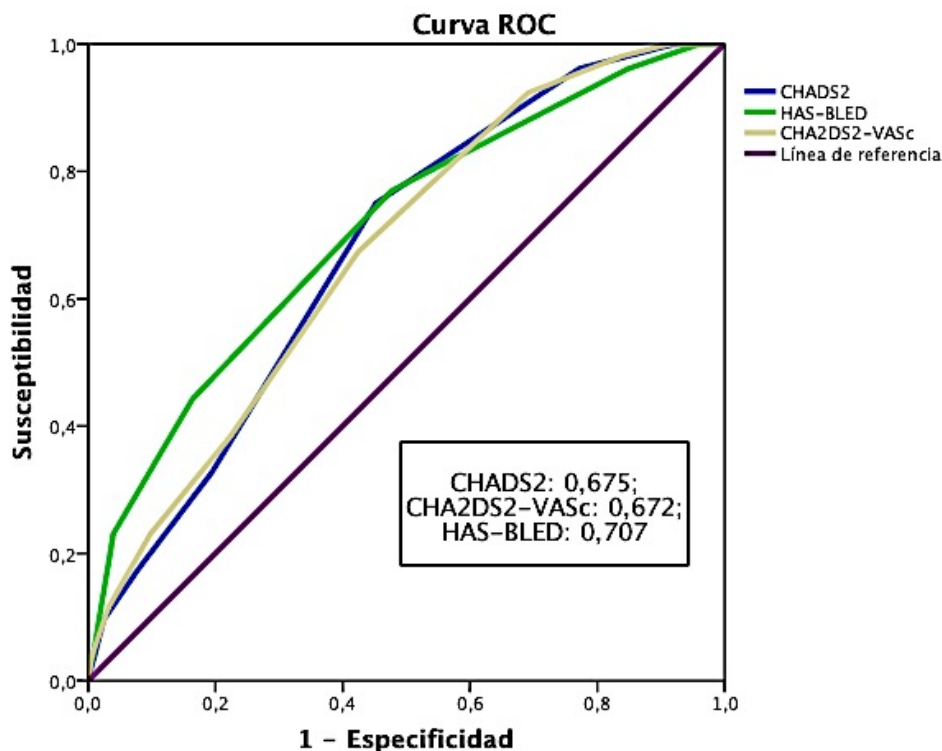
<b>Análisis por regresión de Cox. Valor predictivo de las escalas tras ajuste en modelo multivariado</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
HAS-BLED	1,791 (1,31-2,43)	< 0,001
CHADS <sub>2</sub>	0,99 (0,57-1,71)	0,974
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,16 (0,73-1,82)	0,521

**Tabla número 32:** valor predictivo para mortalidad de las tres escalas evaluadas tras ajuste en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

En el análisis mediante curva ROC la puntuación HAS-BLED es nuevamente la que muestra mejor precisión pronóstica, con un valor de C-estadístico de 0,707.

<b>Escala analizada</b>	<b>Área bajo la curva (C-estadístico)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
HAS-BLED	0,707	0,631-0,782	< 0,001
CHADS <sub>2</sub>	0,675	0,608-0,743	< 0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,672	0,603-0,742	< 0,001

**Tabla número 33:** capacidad predictiva de las escalas HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para mortalidad por cualquier causa a un año según el análisis por curvas ROC. El valor C-estadístico representa el área bajo la curva. Valores de C-estadístico superiores a 0,7 se consideran adecuados. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.



**Figura 17:** representación gráfica de los valores de C-estadístico de las tres escalas evaluadas para la variable a estudio mortalidad.

En nuestra cohorte es la escala HAS-BLED la que mejores resultados aporta en cuanto a capacidad predictiva para mortalidad por cualquier causa, lo que apunta hacia una mayor influencia sobre la mortalidad de los eventos hemorrágicos (mayor letalidad). A pesar de los buenos resultados conseguidos por la escala HAS-BLED en este sentido, sigue existiendo la necesidad de desarrollar escalas específicas para la estimación de mortalidad en pacientes con FANV.

#### 5.2.4. Desarrollo de una nueva escala de riesgo hemorrágico para pacientes con

##### FANV: CABAL

HAS-BLED ha demostrado ser la mejor herramienta validada de la que disponemos para evaluar el riesgo hemorrágico de los pacientes con FANV. Sin embargo, presenta problemas metodológicos y de rendimiento que limitan su utilidad y su utilización.

Por ejemplo, algunas de las variables del modelo inducen a errores de interpretación y de codificación, sobrestimando el riesgo hemorrágico de los pacientes, como ya hemos

señalado. Los elementos más conflictivos en este aspecto son la HTA, la presencia de enfermedad renal y/o hepática y el enolismo. Al tomar consciencia de estas limitaciones se han publicado diferentes modificaciones de la escala, pero ninguna de ellas ha fructificado.

Por otro lado, un porcentaje muy amplio de los pacientes con FANV que atendemos en la práctica clínica diaria va a precisar ingreso hospitalario durante su evolución. Y hemos demostrado que, en este grupo concreto de pacientes, el rendimiento de la escala HAS-BLED es bajo, con valores de C-estadístico para la predicción del riesgo hemorrágico muy modestos.

Como consecuencia todo ello surge la posibilidad de crear una escala de riesgo hemorrágico novedosa y diseñada específicamente para pacientes de nuestro medio con FANV y que precisan ingreso hospitalario por cualquier causa. Para ello disponemos de los datos epidemiológicos, clínicos, ecocardiográficos y de tratamiento farmacológico de la cohorte ya descrita.

Tras un análisis exhaustivo de las virtudes y debilidades de los modelos ya disponibles, se establecen una serie de requisitos indispensables para la creación de esta nueva escala:

- Disponer de un número de eventos suficiente para evaluar la asociación de cada uno de los elementos del modelo con la aparición de sangrados. No se incluirán variables que no se hayan analizado específicamente en el estudio de desarrollo de la escala.
- Reducir el número de variables de la escala para simplificar su cálculo. El objetivo es que la escala sea sencilla de recordar y sencilla de calcular. Sólo así se podrá generalizar su uso entre la población médica.
- Eliminar variables que requieren disponer de determinaciones analíticas o pruebas de imagen complejas. Así, el ítem enfermedad renal o enfermedad hepática de la escala HAS-BLED induce frecuentemente a error, pues poca gente conoce los verdaderos límites de corte que otorgan un punto positivo en esta variable. Además, obliga a disponer de una analítica reciente, si bien no se especifica en ningún momento cual es el intervalo temporal de validez de dicha determinación.
- Eliminar la variable hipertensión arterial por dificultades en su codificación y arbitrariedad en el punto de corte, a nuestro parecer. La tensión arterial es un valor altamente fluctuante, que depende de múltiples factores y poco reproducible y fiable.

De hecho, esta variable nunca presentó asociación con el sangrado en los modelos multivariados de desarrollo de la escala HAS-BLED, siendo incluso los HR derivados de ella <1 (efecto protector frente a las hemorragias).

-Explorar la posibilidad de incluir la variable ICC (tal y como está codificada en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc) por su asociación en estudios previos con el desarrollo de hemorragias en pacientes con FA no valvular. Es una variable con importancia fisiológica y que, por formar parte de la escala más utilizada de riesgo tromboembólico, es ampliamente conocida y conlleva pocos errores de codificación.

Con estas premisas en mente se han ido generando y poniendo a prueba diferentes modelos de escala de riesgo hemorrágico con variables epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y sobre el tratamiento farmacológico. Algunos de estos elementos se han analizado por haber mostrado asociación con el sangrado mayor en estudios previos, otros se han probado porque su asociación con las hemorragias mostraba plausibilidad biológica.

A partir de estos análisis se ha desarrollado una escala de riesgo hemorrágico para pacientes con FANV que requieren ingreso hospitalario. Es un modelo sencillo y fácil de aplicar que ha recibido el nombre de **CABAL**.

Precisamente la definición del término cabal sintetiza lo que buscamos conseguir con esta nueva escala.

### **cabal.**

(Der. de *cabo* 'extremo').

1. adj. Ajustado a peso o medida.
2. adj. Dicho de una cosa: Que cabe a cada uno.
3. adj. Excelente en su clase.
4. adj. Completo, exacto, perfecto.

**Figura 18:** definición del término cabal según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española (RAE).

**CABAL** es el acrónimo de **C**ongestive heart failure, **A**ge >65 years, **B**leeding history, **A**ntiplatelet drugs and/or NSAIDS and **L**abile INR.

**C:** Congestive heart failure. Insuficiencia cardiaca que ha provocado hospitalización reciente y/o FEVI < 40%

**A:** Age. Edad > 65 años

**B:** Bleeding in the past. Antecedente de sangrado mayor

**A:** Antiplatelet drugs. Tratamiento con AAS y/o Clopidogrel y/o Prasugrel y/o Ticagrelor y/o AINEs

**L:** Labile INR. Tiempo en rango terapéutico < 60%

**Figura 19:** Escala CABAL de evaluación de riesgo hemorrágico en pacientes con FANV. Se detallan las variables que la componen y la puntuación asociada a cada una de ellas.

CABAL consta tan sólo de 5 variables dicotómicas SÍ/NO (frente a las 9 de la escala HAS-BLED) y se asigna un punto por cada variable con respuesta positiva.

A continuación se presentarán los datos derivados de la aplicación de esta nueva escala a nuestra cohorte de pacientes con FANV que han precisado ingreso hospitalario.

En primer lugar, todas las variables incluidas en el modelo multivariado se asocian de forma estadísticamente significativa con la aparición de hemorragias mayores.

Variable a estudio	HR para sangrado (IC 95%)	Valor p
Insuficiencia cardiaca	1,623 (1,06-2,47)	0,024
Edad > 65 años	2,182 (1,05-4,53)	0,037
Hemorragia previa	1,910 (1,11-3,27)	0,018
Tratamiento antiplaquetario	1,656 (1,08-2,51)	0,019
Labilidad de INR	2,689 (1,13-6,38)	0,025

**Tabla número 34:** estudio multivariante mediante regresión logística de Cox. Se incluyen todas las variables que forman parte de la escala CABAL. Se considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . *p*: valor de significación estadística. *IC 95%: intervalo de confianza al 95%.*

En el estudio univariado CABAL muestra su asociación estadísticamente significativa con el sangrado mayor con un HR de 1,80 (IC 95% 1,44-2,25;  $p < 0,001$ ).

Tras su inclusión en el análisis multivariante y al ajustar esta nueva escala por los otros modelos ya existentes (HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), CABAL es la única escala que mantiene su significación estadística.

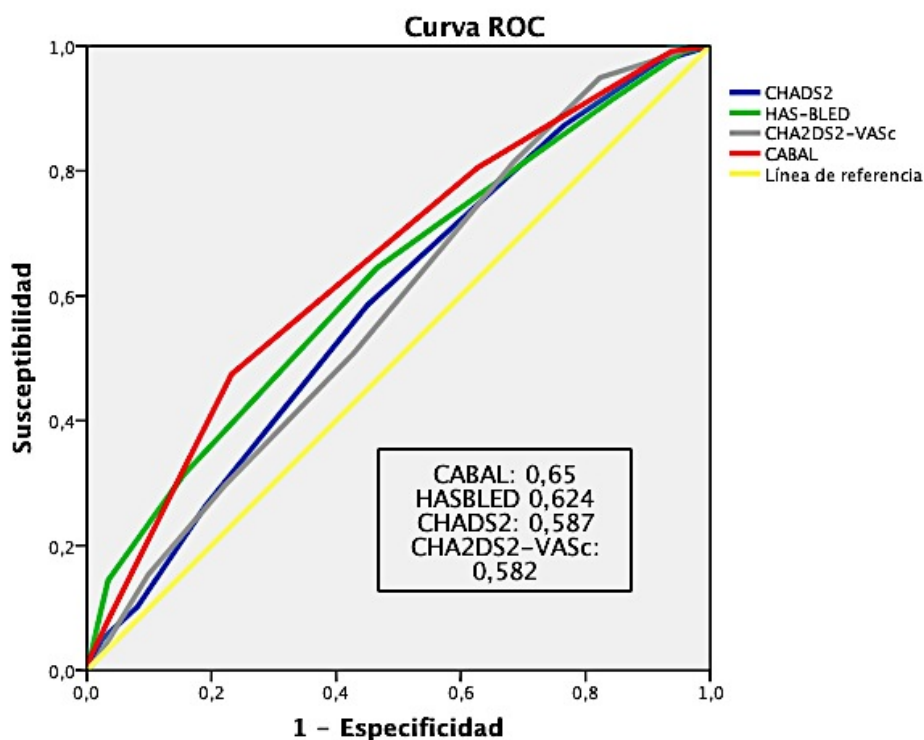
<b>Análisis por regresión de Cox. Valor predictivo de las escalas tras ajuste en modelo multivariado</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
HAS-BLED	1,20 (0,91-1,60)	0,184
CHADS <sub>2</sub>	1,04 (0,70-1,54)	0,834
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,920 (0,66-1,26)	0,611
CABAL	1,61 (1,15-2,26)	0,005

**Tabla número 35:** valor predictivo para sangrado mayor de las cuatro escalas analizadas en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. Se incluye la nueva escala de evaluación de riesgo hemorrágico CABAL. *p*: valor de significación estadística. IC: intervalo de confianza al 95%.

A continuación se han analizado los cuatro modelos mediante análisis de curva ROC. Nuevamente es la escala CABAL la que muestra mejor precisión pronóstica por valor de C-estadístico.

Escala analizada	Área bajo la curva (C-estadístico)	IC 95%	Valor p
CABAL	0,650	0,595-0,705	< 0,001
HAS-BLED	0,624	0,567-0,682	< 0,001
CHADS <sub>2</sub>	0,587	0,531-0,642	0,004
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,582	0,528-0,637	0,006

**Tabla número 36:** capacidad predictiva de las escalas CABAL, HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para hemorragia mayor a un año según el análisis por curvas ROC. El valor C-estadístico representa el área bajo la curva. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.



**Figura 20:** representación gráfica de los valores de C-estadístico de las cuatro escalas evaluadas. Se incluye la nueva escala CABAL.

Cabe recordar que 238 pacientes de la muestra han sido sometidos a procedimientos invasivos durante el año de seguimiento, con el resultado de 48 hemorragias mayores directamente provocadas por estas intervenciones (el 44,8% de los sangrados). Estos procedimientos pueden estar distorsionando el riesgo hemorrágico basal de los pacientes y los sangrados derivados de los mismos actuar como factores de confusión. Es decir, nuestra hipótesis es que estos eventos no se asocian con el riesgo hemorrágico intrínseco del paciente, sino fundamentalmente con el procedimiento en sí. Por ello se ha procedido a continuación a seleccionar únicamente los pacientes de la cohorte no sometidos a procedimientos invasivos.

Cuando se depuran y analizan sólo estos pacientes, la capacidad predictiva de la nueva escala CABAL mejora sustancialmente.

Así en el modelo univariado el HR alcanza 2,12 (IC 95% 1,58-2,86;  $p=0,000$ ). Y en el modelo multivariante CABAL sigue siendo la única escala que mantiene su significación estadística.

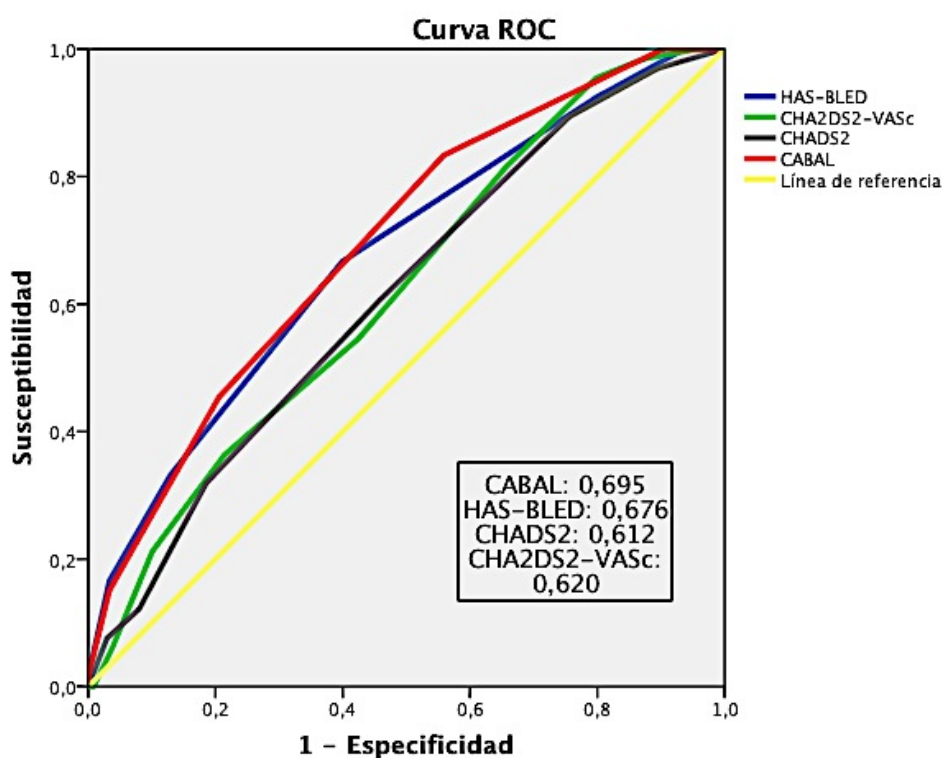
<b>Análisis por regresión de Cox. Valor predictivo de las escalas tras ajuste en modelo multivariado</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
CABAL	1,74 (1,09-2,79)	0,020
HAS-BLED	1,38 (0,92-2,07)	0,118
CHADS <sub>2</sub>	0,89 (0,51-1,56)	0,699
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,00 (0,63-1,57)	0,992

**Tabla número 37:** valor predictivo para sangrado mayor de las cuatro escalas analizadas en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. Se incluyen en el análisis sólo los pacientes no sometidos a procedimientos invasivos. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

En el análisis mediante curva ROC la capacidad predictiva de todas las escalas aumenta, apoyando nuestra hipótesis. Sin embargo, CABAL sigue siendo el modelo con mejores resultados en el estudio comparativo con un valor de C-estadístico de 0,965.

Escala analizada	Área bajo la curva (C-estadístico)	IC 95%	Valor p
CABAL	0,695	0,626-0,764	< 0,001
HAS-BLED	0,676	0,602-0,749	< 0,001
CHADS <sub>2</sub>	0,612	0,537-0,686	0,005
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,620	0,547-0,693	0,003

**Tabla número 38:** capacidad predictiva de las escalas CABAL, HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para hemorragia mayor a un año según el análisis por curvas ROC. El valor C-estadístico representa el área bajo la curva. Se incluyen sólo los pacientes no sometidos a procedimientos invasivos. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.



**Figura 21:** representación gráfica de los valores de C-estadístico de las cuatro escalas evaluadas. Se incluyen en el análisis sólo los pacientes no sometidos a procedimientos invasivos.

Finalmente, para analizar la mejoría en la precisión pronóstica de la nueva escala de riesgo de sangrado respecto a la escala HAS-BLED se han aplicado dos parámetros estadísticos específicos: NRI (net reclassification improvement / mejoría neta de reclasificación) e IDI (integrated discrimination improvement / mejoría de discriminación integrada), desarrollados por Pencina *et al* <sup>(99)</sup>. Se toma como punto de corte para identificar a un paciente como de alto riesgo hemorrágico la tasa anual de sangrado mayor que corresponde a una puntuación de 3 puntos en la escala HAS-BLED.

Obsérvese que, a pesar de su simplicidad, la escala CABAL no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a HAS-BLED en cuanto a una mayor precisión de la escala o a su capacidad de reclasificar a los pacientes dentro de las categorías de riesgo hemorrágico.

CABAL-HASBLED	95% CI				95% CI			
	IDI	superior	inferior	p valor	NRI	superior	inferior	p valor
Todos	1,33%	-0,67%	3,33%	0,190	2,13%	-0,93%	5,19%	0,172
Intervencionismo	1,68%	-1,78%	5,14%	0,337	1,73%	0,02%	3,44%	0,046
No Intervencionismo	1,24%	-1,02%	3,49%	0,281	-0,16%	-7,55%	7,23%	0,966

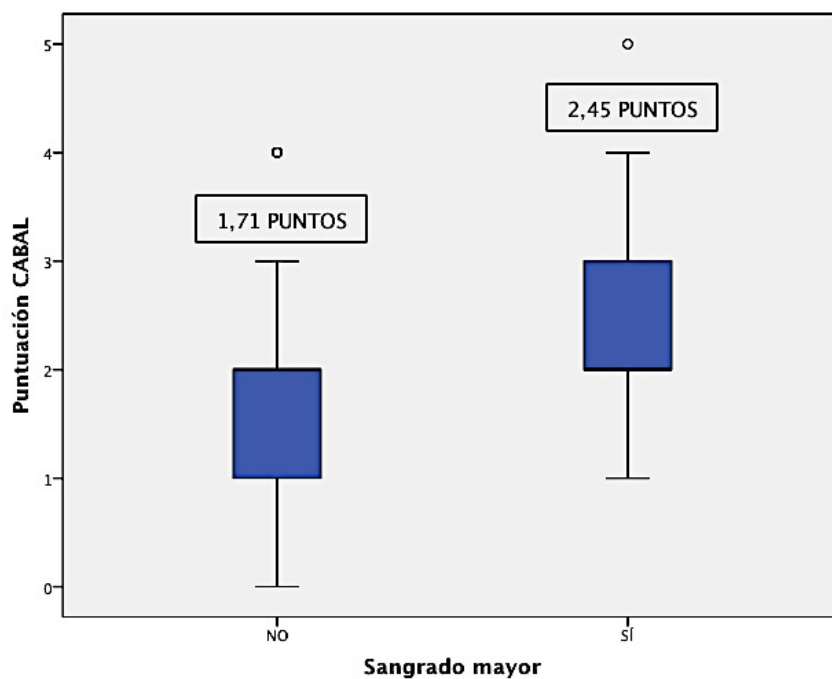
**Figura 22:** evaluación de la precisión de la escala CABAL frente a la escala HAS-BLED para la detección de sangrados mayores según los índices IDI y NRI. Se generan 3 subgrupos: cohorte global, pacientes sometidos a procedimientos invasivos y pacientes no sometidos a intervencionismo. En todas las categorías la p es >0,05, por lo que se concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las 2 escalas evaluadas.

Es decir, la nueva escala de riesgo hemorrágico CABAL se erige como una opción prometedora para el análisis del riesgo hemorrágico de los pacientes con FANV que precisan ingreso hospitalario por cualquier causa. A pesar de su sencillez, en este grupo de pacientes supera en capacidad predictiva a la escala clásica HAS-BLED.

Igual que ocurre con el resto de escalas, es necesario establecer un punto de corte a partir del cual se identifica a los pacientes con alto riesgo hemorrágico.

En la cohorte global la puntuación media de la escala CABAL para pacientes que no sangran es de 1,84 puntos (rango 0-4 puntos) frente a los 2,37 puntos (rango 0-5 puntos) de los pacientes que presentan eventos, con  $p < 0,001$  para la comparación.

En el caso de los pacientes no sometidos a procedimientos invasivos, la puntuación media en la escala CABAL en los pacientes que presentan una hemorragia mayor durante el seguimiento es de 2,45 (rango 1-5 puntos), y la puntuación media en los pacientes sin evento hemorrágico adverso es de 1,71 (rango 0-4 puntos);  $p=0,000$  con diferencias estadísticamente significativas.



**Figura 23:** gráfico de tallo y hojas. Representación de la puntuación media de la escala CABAL en los pacientes no sometidos a intervencionismo con complicación hemorrágica frente a los que no han sangrado durante el seguimiento;  $p < 0,05$ .

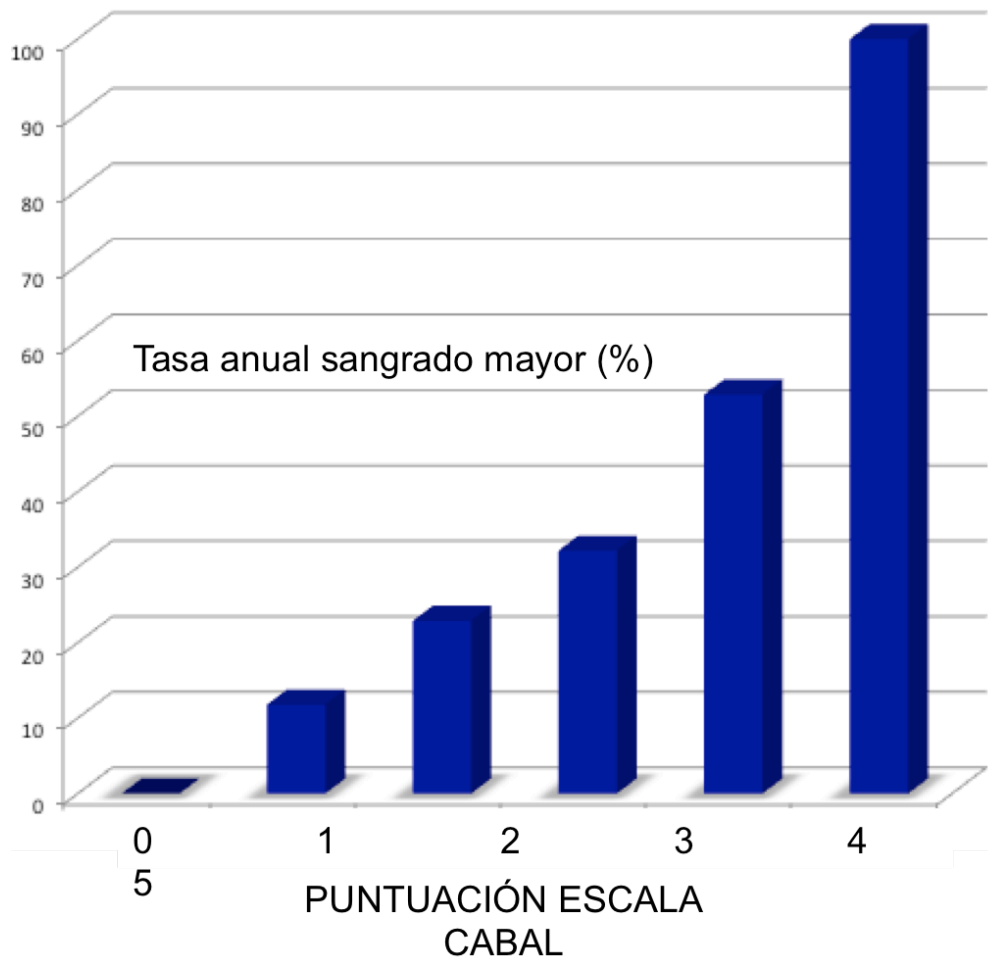
En el modelo se detecta que el riesgo hemorrágico aumenta a partir de una puntuación en la escala CABAL de dos puntos. Estos pacientes serían los considerados como de alto riesgo hemorrágico (equivalente a 3 puntos de la escala HAS-BLED, indicación según las guías de práctica clínica de individualizar el tratamiento anticoagulante y corregir los factores reversibles que favorecen las hemorragias si es factible).

<b>Puntuación CABAL</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Número de pacientes que sangran</b>	<b>Tasa anual de sangrado (%)</b>
0	30	1	3,3
1	168	22	13
2	224	39	17,4
3	136	45	33
4	29	10	34,5
5	1	1	100

**Tabla número 39:** tasas anuales de hemorragia mayor en función de la puntuación en la escala CABAL en la cohorte global.

<b>Puntuación CABAL</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Número de pacientes que sangran</b>	<b>Tasa anual de sangrado (%)</b>
0	23	0	0
1	93	11	11,8
2	109	25	22,9
3	62	20	32,2
4	17	9	52,9
5	1	1	100

**Tabla número 40:** tasas anuales de hemorragia mayor en función de la puntuación en la escala CABAL en los pacientes no sometidos a procedimientos invasivos.



**Figura 24:** Gráfico de barras. Se representa la tasa anual de sangrados mayores en función de la puntuación de la escala CABAL. El riesgo hemorrágico aumenta de forma llamativa a partir de 2 ó más puntos de la escala.

Proponemos por tanto una nueva escala simplificada de riesgo hemorrágico, CABAL, diseñada específicamente para pacientes con FANV que precisan ingreso hospitalario. La utilidad de esta escala debe ser ratificada en futuros estudios de validación con amplio tamaño muestral.

### **5.3. Resultados de la cohorte prospectiva de pacientes con fibrilación auricular valvular**

A continuación se exponen los resultados del análisis de los datos de los pacientes con fibrilación auricular valvular (FAV).

#### **5.3.1. Datos descriptivos**

Esta cohorte consta de 201 pacientes ingresados de forma consecutiva en la planta de hospitalización de Cardiología por cualquier causa con el diagnóstico de fibrilación auricular valvular, ya sea documentada durante el ingreso hospitalario índice o el año previo. Se define la FAV como la presencia de fibrilación auricular asociada a enfermedad valvular reumática, cirugía valvular o válvula protésica.

Se recogen en todos los pacientes variables epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y de tratamiento farmacológico, completándose un año de seguimiento para todos ellos. Se especifica para cada paciente el tipo de válvula protésica que porta o la presencia de enfermedad valvular reumática hemodinámicamente significativa. Se identifica a su vez un subgrupo pre-especificado con objetivo terapéutico de INR 2,5-3,5 (FA y portadores de prótesis metálicas de alto riesgo tromboembólico) por su posible mayor predisposición a los eventos hemorrágicos.

Tan sólo un paciente se perdió en el seguimiento por traslado a otra Comunidad Autónoma (0,49% del total), dato que aporta solidez metodológica al estudio.

Respecto a las características basales de los pacientes, se presenta una tabla descriptiva de la cohorte:

<b>Descripción de la cohorte. Variables nominales</b>	<b>% dentro de la muestra</b>
Sexo masculino	36,0
Hipertensión arterial	72,5
Diabetes mellitus	35,5
Presencia de enfermedad vascular (cardiopatía isquémica o vasculopatía periférica)	26,5
Antecedente de ictus o AIT	21,0
Enfermedad renal	4,5
Enfermedad hepática	2,5
Labilidad de INR	7,5
Hemorragia mayor previa	18,0
Insuficiencia cardíaca y/o disfunción ventricular izquierda	68,0
Características de la FA:	
• Primer episodio de FA en el ingreso índice	12,5
• Fibrilación auricular paroxística	30,0
• Fibrilación auricular permanente o persistente	70,0
Características de la FAV:	
• Portador de prótesis mitral metálica	48,5
• Estenosis mitral reumática grave con o sin comisurotomía	23,0
• Portador de prótesis aórtica metálica	28,5
• Portador de prótesis aórtica biológica	17,5
* Nota: la suma de los % es mayor del 100% porque algunos pacientes son portadores de 2 válvulas protésicas	
Características del tratamiento farmacológico:	
• Sólo tratamiento anticoagulante	74,5
• Sólo tratamiento antiagregante	2,0
• Tratamiento anticoagulante y antiagregante	21,0
• Tratamiento anticoagulante y doble antiagregación	5,0

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ningún tratamiento antitrombótico</li> </ul>	2,0
Fármacos utilizados	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido acetilsalicílico</li> </ul>	22
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clopidogrel</li> </ul>	6,5
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acenocumarol</li> </ul>	83,5
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Betabloqueantes</li> </ul>	58,5

Descripción de la cohorte. Variables cuantitativas	Media (DE)
Edad (años)	73,3 (9,22)
Fracción de eyección del VI (FEVI)	50,3 (20)

**Tabla número 41:** tabla resumen de las características basales de los pacientes incluidos en la cohorte de FAV. Se presentan en primer lugar las variables nominales y a continuación las variables cuantitativas. *FA: fibrilación auricular, FAV: fibrilación auricular valvular, AIT: accidente isquémico transitorio, VI: ventrículo izquierdo*

Se trata por tanto de una muestra de pacientes de edad avanzada (media de 73,3 años) y con predominio de sexo femenino. Llama la atención la elevada morbilidad: el 21% presenta antecedente de ictus o AIT, el 26,5% cardiopatía isquémica y/o vasculopatía periférica y el 18% al menos un episodio de hemorragia mayor en el pasado. Hasta un 21% de los pacientes recibe tratamiento con antiagregación y anticoagulación de forma simultánea y, de ellos, un 5% está bajo tratamiento con anticoagulación y dos fármacos antiagregantes. Todos estos datos reflejan un elevado riesgo basal que va a condicionar los resultados que se irán exponiendo a continuación.

Si bien las escalas clásicas de riesgo tromboembólico CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, así como en la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED han sido diseñadas para evaluar a los pacientes con FANV, uno de los objetivos de este estudio es analizar su validez en pacientes con FAV. Por ello, en primer lugar se ha calculado para cada paciente su puntuación en cada una de estas escalas.

Puntuación en la escala CHADS <sub>2</sub>	Número de pacientes	% respecto a la muestra global
0	13	6,5
1	31	15,5
2	51	25,5
3	49	24,5
4	36	18,0
5	12	6,0
6	8	4,0

**Tabla número 42:** distribución de las puntuaciones de los pacientes con FAV en la escala de riesgo tromboembólico CHADS<sub>2</sub>.

Puntuación en la escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Número de pacientes	% respecto a la muestra global
0	3	1,5
1	3	1,5
2	22	11,0
3	36	18,0
4	39	19,5
5	42	21,0
6	31	15,5
7	16	8,0
8	6	3,0
9	2	1,0

**Tabla número 43:** distribución de las puntuaciones de los pacientes con FAV en la escala de riesgo tromboembólico CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Puntuación en la escala HAS-BLED	Número de pacientes	% respecto a la muestra global
0	11	5,5
1	34	17,0
2	79	39,5
3	46	23,0
4	20	10,0
5	9	4,5
6	1	0,5

**Tabla número 44:** distribución de las puntuaciones de los pacientes con FAV en la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED. Un 38% de la muestra presenta puntuaciones  $\geq 3$  puntos. En pacientes con FANV este punto de corte identifica a aquellos con alto riesgo hemorrágico.

Los pacientes de esta cohorte con FAV presentan puntuaciones llamativamente elevadas en las escalas de riesgo tromboembólico. Obsérvese como el 78% de la muestra presenta valores de CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$  puntos y el 97% valores de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  puntos. La FAV por si misma supone un riesgo tromboembólico muy elevado y en ningún caso la puntuación en estas escalas va a determinar nuestra actitud sobre iniciar o no tratamiento anticoagulante. Por ello creemos que su cálculo aporta muy poco en la evaluación de estos pacientes en este sentido.

Una de las hipótesis que se va a analizar es si la puntuación de los pacientes con FAV en estas escalas sí puede predecir su riesgo hemorrágico. Este hecho sí tiene relevancia, puesto que constituiría una llamada de atención sobre la necesidad de un especial cuidado en su seguimiento y la corrección de los factores modificables.

Respecto al análisis de eventos, un total de **61 pacientes de la muestra han presentado un sangrado mayor durante el año de seguimiento y 4 pacientes una hemorragia intracraneal**, lo que supone una tasa anual del 30,5% y 1,99% respectivamente. Tradicionalmente la existencia de FAV ha supuesto un motivo de

exclusión en los estudios, por lo que hay escasos datos sobre el riesgo hemorrágico de estos pacientes. Si bien se esperaba que esta cohorte superase en sus tasas anuales de eventos hemorrágicos a los pacientes de la cohorte de FANV, es muy llamativo el hecho que casi un tercio de la muestra ha sangrado durante el seguimiento.

En la siguiente tabla se muestra la localización de los sangrados mayores en los pacientes de la cohorte. Un 31,1% de las hemorragias mayores (19 casos) están directamente relacionadas con procedimientos invasivos. Este porcentaje es menor que el objetivado en la muestra de pacientes con FANV, lo que refleja un mayor riesgo hemorrágico basal de los pacientes, con más eventos espontáneos sin necesidad de intervenciones que los desencadenen.

<b>Localización de la hemorragia</b>	<b>Número de casos</b>	<b>% respecto al total de sangrados</b>	<b>Tasa anual de sangrado por cada causa</b>
Anemia de causa desconocida	16	26,2	7,96
Hemorragia relacionada con procedimientos quirúrgicos	10	16,4	4,97
Hematoma en herida quirúrgica de marcapasos/DAI	6	9,8	2,98
Anemia hemolítica grave que precisa transfusión	5	8,2	2,48
Hemorragia digestiva alta	4	6,5	1,99
Melenas/rectorragia	4	6,5	1,99
Hemotórax	3	4,9	1,49
Taponamiento cardiaco hemático	2	3,2	0,99
Hematoma retroperitoneal	2	3,2	0,99
Hematoma espontáneo	1	1,6	0,49
Hematoma grave en punción arterial de cateterismo	1	1,6	0,49
Epistaxis grave	1	1,6	0,49

Hematuria grave	1	1,6	0,49
Hemoptisis masiva	1	1,6	0,49
Hemorragia intracraneal	4	6,5	1,99

**Tabla número 45:** localización de las hemorragias mayores en la cohorte de pacientes con FAV durante el año de seguimiento. Se sospecha que parte de las anemizaciones de causa desconocida son por hemólisis valvular, si bien no se ha identificado como tal por su médico responsable en el seguimiento clínico. *DAI: desfibrilador automático implantable.*

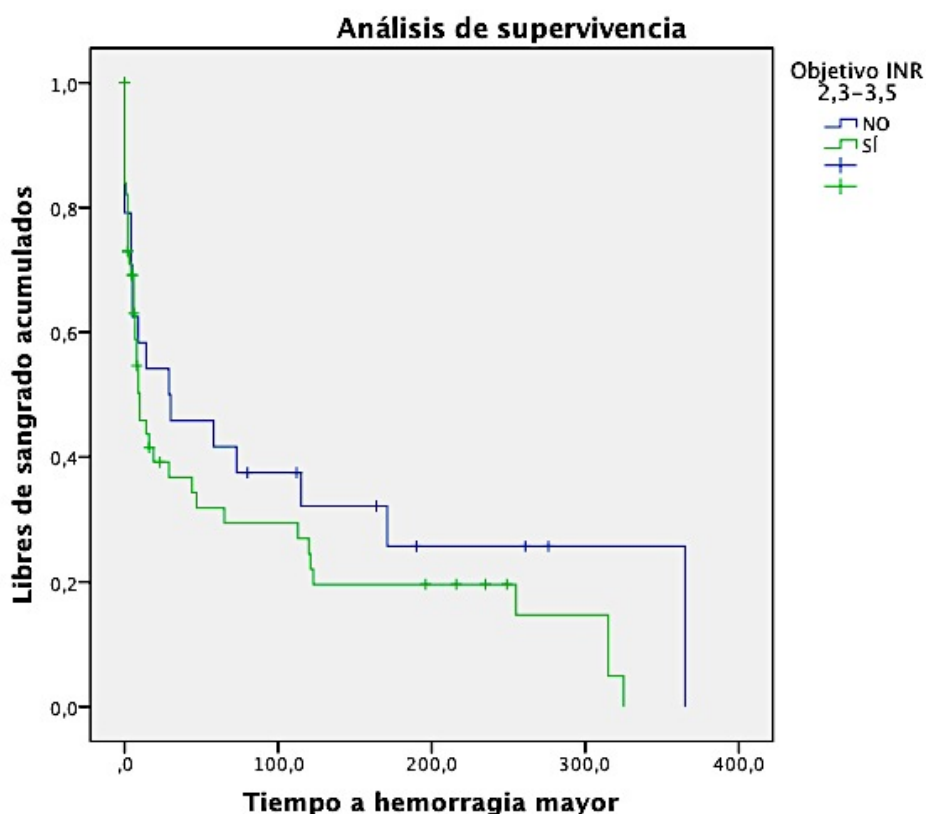
En el análisis de supervivencia se concluye que la media para la aparición de sangrados mayores en este grupo es de 91,3 días (IC95% 60,64-122 días) y la mediana de 14 días.

En el momento de la recogida de los datos se pre-especificó un grupo de pacientes en el que su objetivo terapéutico de INR es 2,5-3,5 (fundamentalmente pacientes con FA y portadores de prótesis metálicas de alta trombogenicidad). Ya que estudios clásicos <sup>(76)</sup> han demostrado que hay una relación directa entre el valor de INR y la aparición de sangrados, se pretende evaluar si estos pacientes con estrategias de anticoagulación más agresivas sangran más que el resto de la muestra con FAV pero objetivo de INR 2-3.

Del total de la cohorte, 118 pacientes requieren un objetivo de INR 2,5-3,5, lo que supone un 58,7% de la muestra.

Estos pacientes presentan una tasa anual de hemorragias del 36,4%, más elevada que la del grupo de pacientes con FAV y objetivo terapéutico de INR 2-3, en los que la tasa anual de sangrados mayores es el 21,9%. Las diferencias son estadísticamente significativas con  $p=0,029$  y apoyan la evidencia ya publicada sobre la relación entre el valor de INR de los pacientes y la aparición de hemorragias.

Respecto a la distribución temporal de los sangrados mayores, los pacientes con objetivo terapéutico de anticoagulación más elevado sangran de forma más precoz, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas ( $p=0,26$ ).



**Figura 25:** gráfica de supervivencia de Kaplan Meier. Distribución temporal de los sangrados mayores en la muestra de pacientes con FAV en función del objetivo de anticoagulación. Si el INR a alcanzar es de 2,5-3,5 los pacientes sangran a los 78,8 días de media (IC 95% 44,32-113,2) y la mediana es de 10 días. En el grupo con objetivo de anticoagulación de INR igual a 2-3 la media temporal para desarrollo de hemorragia mayor es de 120,63 días (IC 95% 56,35-184,91) y la mediana de 29 días.

Durante el seguimiento se han registrado **41 fallecimientos por cualquier causa**, lo que supone una mortalidad anual del 20,5%, muy elevada y en consonancia con el resto de datos ya presentados. El objetivo de INR a alcanzar no influye de forma estadísticamente significativa en la mortalidad de los pacientes, con  $p=0,547$ .

Conocemos la causa del exitus sólo en 19 pacientes (46% de los casos). Las causas de mortalidad registradas se resumen a continuación:

Causa de fallecimiento	Número de pacientes	% respecto al total de fallecimientos	Tasa anual de exitus por cada causa
Muerte de causa no cardiovascular	6	14,6	2,98
Hemorragias graves <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematoma retroperitoneal</li> <li>• Hemorragia intracraneal</li> <li>• Taponamiento cardiaco hemorrágico</li> </ul>	5 2 2 1	12,2	2,48
Insuficiencia cardiaca terminal	4	9,8	1,99
Endocarditis	4	9,8	1,99
Causa desconocida	22	53,6	10,94

**Tabla número 46:** análisis de las causas de exitus en la cohorte de pacientes con FAV durante el año de seguimiento.

En estos pacientes destaca nuevamente la letalidad de los sangrados intracraneales, que alcanza el 50%.

Respecto a la distribución temporal de los fallecimientos, la media en la muestra es de 98,17 días (IC 95% 68,75-127,59) y la mediana de 32 días. Resulta curioso que en nuestra cohorte son los pacientes con objetivo terapéutico más bajo (INR a alcanzar 2-3) los que fallecen de forma más precoz (media de 78 días frente a los 109 días de media de los pacientes con anticoagulación más agresiva), si bien las diferencias no son estadísticamente significativas,  $p=0,363$ .

Es decir, en nuestra cohorte de 201 pacientes con FAV parece que el valor de INR no se relaciona ni con la tasa anual de mortalidad ni con la distribución temporal de los fallecimientos.

5.3.2. Evaluación de la precisión pronóstica para sangrados mayores de las escalas tradicionales de riesgo hemorrágico (HAS-BLED) y tromboembólico (CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc)

Si bien, como ya hemos comentado, la evaluación del riesgo tromboembólico de los pacientes con FAV carece de valor puesto que todos son pacientes de alto riesgo para el desarrollo de eventos embólicos, la evaluación del riesgo hemorrágico sí puede ser útil para identificar aquellos pacientes que se benefician de un control más estricto de los factores pro-hemorrágicos reversibles y un seguimiento clínico más estrecho.

No disponemos de escalas de riesgo hemorrágico específicas para pacientes con FAV. Por ello se va a analizar la precisión pronóstica para hemorragias mayores de la escala más aceptada de riesgo hemorrágico (HAS-BLED) y de las escalas clásicas de riesgo tromboembólico (CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc) en nuestra cohorte de pacientes con FAV.

La puntuación media de la escala CHADS<sub>2</sub> en la muestra de pacientes con FAV es de 2,66 puntos (rango de valores 0-6), la media de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc es de 4,42 puntos (rango de valores 0-9) y la puntuación media de la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED es de 2,30 puntos (rango de puntuaciones 0-6).

En esta cohorte, los pacientes con FAV que presentan un sangrado mayor durante el seguimiento muestran puntuaciones más altas en las tres escalas analizadas, siendo las diferencias estadísticamente significativas en todos los casos.

ESCALA	PUNTUACIÓN SANGRADO SÍ	PUNTUACIÓN SANGRADO NO	VALOR p
CHADS <sub>2</sub>	3,16	2,44	0,004
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC	5,19	4,08	0,005
HAS-BLED	2,67	2,14	0,043

**Tabla número 47:** puntuaciones medias de las tres escalas analizadas (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED) en función del desarrollo de hemorragias mayores durante el año de seguimiento o no. Se considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . *p*: valor de significación estadística.

En el modelo univariado las tres escalas muestran valor predictivo para sangrados mayores. Así, CHADS<sub>2</sub> presenta un HR de 1,42 (IC 95% 1,14-1,76; p=0,002), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc un HR 1,47 (IC 95% 1,21-1,78; p=0,000) y HAS-BLED un HR de 1,461 (IC 95% 1,12-1,89; p=0,005).

En cambio, tras el ajuste en el modelo multivariado, sólo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc mantiene su asociación positiva con las complicaciones hemorrágicas. Las otras dos escalas pierden su significación estadística tras ajustarlas en función de las restantes.

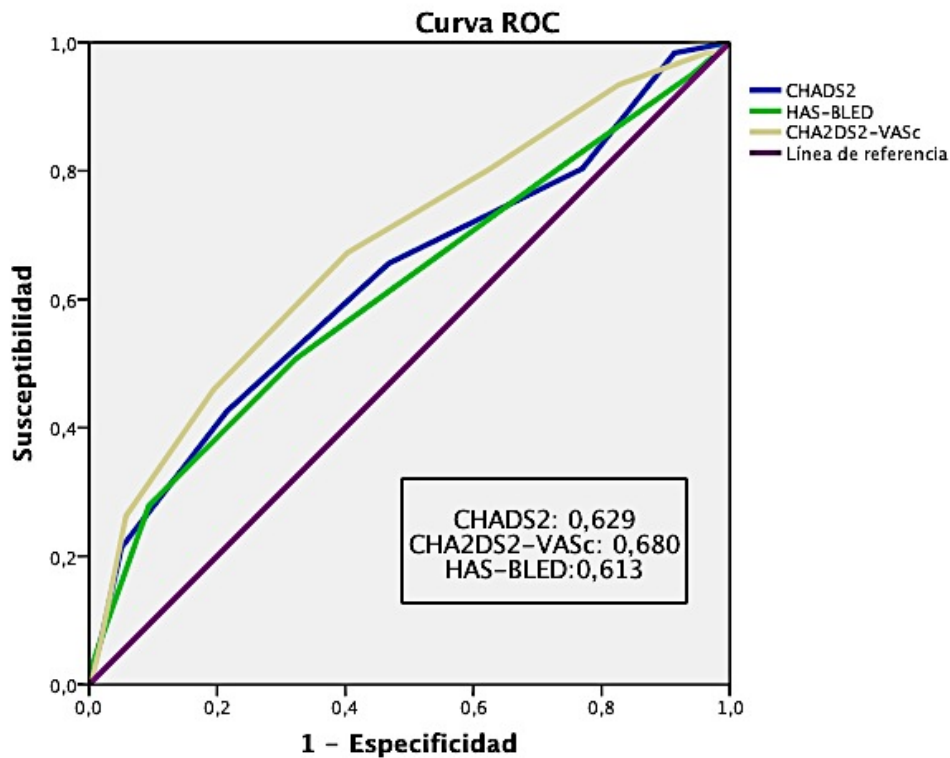
<b>Análisis por regresión de Cox. Valor predictivo de las escalas tras ajuste en modelo multivariado</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
HAS-BLED	1,08(0,755-1,55)	0,667
CHADS <sub>2</sub>	0,64 (0,368-1,14)	0,133
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,99 (1,220-3,27)	0,006

**Tabla número 48:** valor predictivo para sangrado mayor de las tres escalas evaluadas tras ajuste en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. Respecto a los resultados del análisis de la capacidad predictiva de las tres escalas mediante curvas ROC, si bien los tres modelos predicen sangrado mayor, es nuevamente CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc la que consigue un mejor resultado por valor de C-estadístico. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

<b>Escala analizada</b>	<b>Área bajo la curva (C-estadístico)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
HAS-BLED	0,613	0,524-0,702	0,011
CHADS <sub>2</sub>	0,629	0,541-0,716	0,004
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,680	0,598-0,763	0,000

**Tabla número 49:** capacidad predictiva de las escalas HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para el evento sangrado mayor según el análisis por curvas ROC. El valor C-

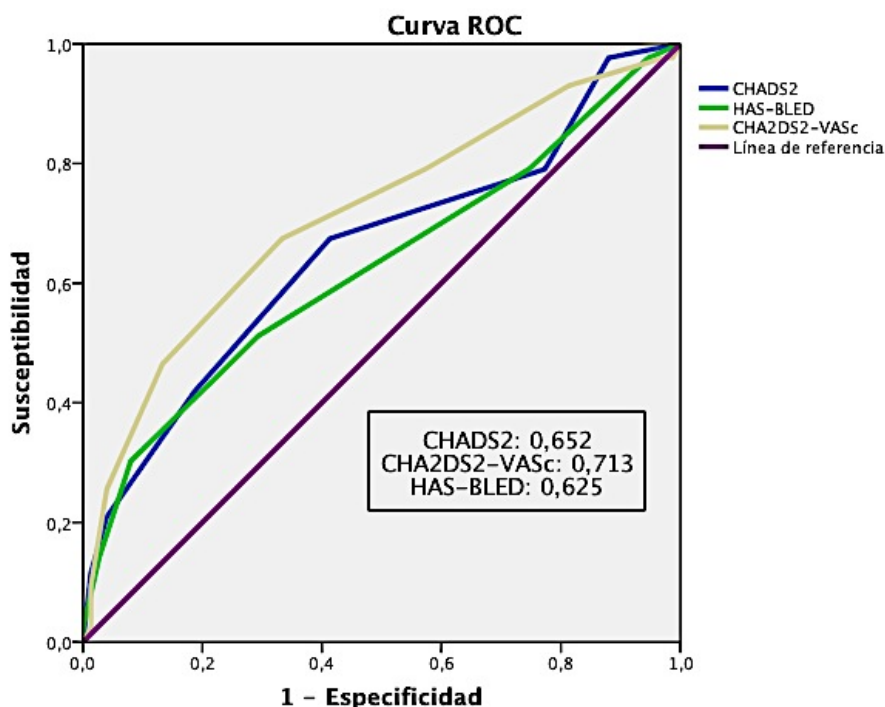
estadístico representa el área bajo la curva. Valores de C-estadístico superiores a 0,7 se consideran adecuados. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.



**Figura 26:** representación gráfica de los valores de C-estadístico de las tres escalas evaluadas.

Es decir, de forma consistente es la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc la que muestra una mejor capacidad predictiva para sangrados mayores en esta cohorte de pacientes con FAV. En cambio, HAS-BLED pierde la significación estadística en el modelo multivariante, y muestra un valor de C-estadístico muy discreto (0,613).

Si analizamos exclusivamente los pacientes con FAV y objetivo de INR 2,5-3,5 los valores de C-estadístico de los tres modelos mejoran, si bien se mantiene la superioridad de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Es posible que al aplicar este filtro estemos seleccionando aquellos pacientes con FAV “más pura”, en los que las diferencias respecto a los pacientes con FANV se hacen más evidentes.



**Figura 27:** representación gráfica de los valores de C-estadístico de las tres escalas evaluadas en pacientes con FAV y objetivo de INR 2,5-3,5 por su riesgo tromboembólico.

Por tanto, tras evaluar los resultados obtenidos en la cohorte de pacientes con FAV, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc muestra de forma consistente los mejores resultados en el estudio comparativo. Los valores de C-estadístico obtenidos (0,68 en la cohorte global y 0,713 en pacientes con anticoagulación más agresiva) son lo suficientemente buenos como para iniciar una línea de trabajo que busque confirmar los resultados y validar esta escala (tradicionalmente considerada como de riesgo tromboembólico) para la evaluación del riesgo hemorrágico de los pacientes con FAV.

### 5.3.3. Escalas tradicionales y predicción de la mortalidad en pacientes con FAV

En la cohorte de pacientes con FANV las escalas clásicas de riesgo hemorrágico y tromboembólico (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED) han mostrado cierto valor a la hora de predecir la mortalidad por cualquier causa.

Sin embargo, no disponemos de datos que avalen su utilidad en pacientes con FAV, y el análisis de este punto es el siguiente objetivo del estudio.

En primer lugar se presenta la puntuación media de cada escala en los pacientes con FAV que han fallecido durante el año seguimiento y en aquellos que han sobrevivido.

ESCALA	PUNTUACIÓN EXITUS SÍ	PUNTUACIÓN EXITUS NO	VALOR p
CHADS <sub>2</sub>	3,51	2,42	0,00
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC	5,36	4,15	0,00
HAS-BLED	2,85	2,15	0,04

**Tabla número 50:** puntuaciones medias de las tres escalas analizadas (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y HAS-BLED) en función del fallecimiento del paciente durante el seguimiento o no. Se considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

*p*: valor de significación estadística.

Los pacientes fallecidos presentan por tanto puntuaciones más altas de las escalas CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC y HAS-BLED, siendo las diferencias en todos los casos estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

En el modelo univariado, las tres escalas se asocian con mortalidad. Así, CHADS<sub>2</sub> presenta un HR de 1,72 (IC 95% 1,32-2,24;  $p = 0,000$ ), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc un HR de 1,54 (IC 95% 1,22-1,91;  $p = 0,000$ ) y HAS-BLED un HR de 1,63 (IC 95% 1,21-2,19;  $p = 0,001$ ).

Sin embargo, en el análisis multivariado por regresión logística de Cox, los tres modelos pierden su valor predictivo para mortalidad para cualquier causa al ajustarlos dentro del modelo, lo que pone en duda su validez.

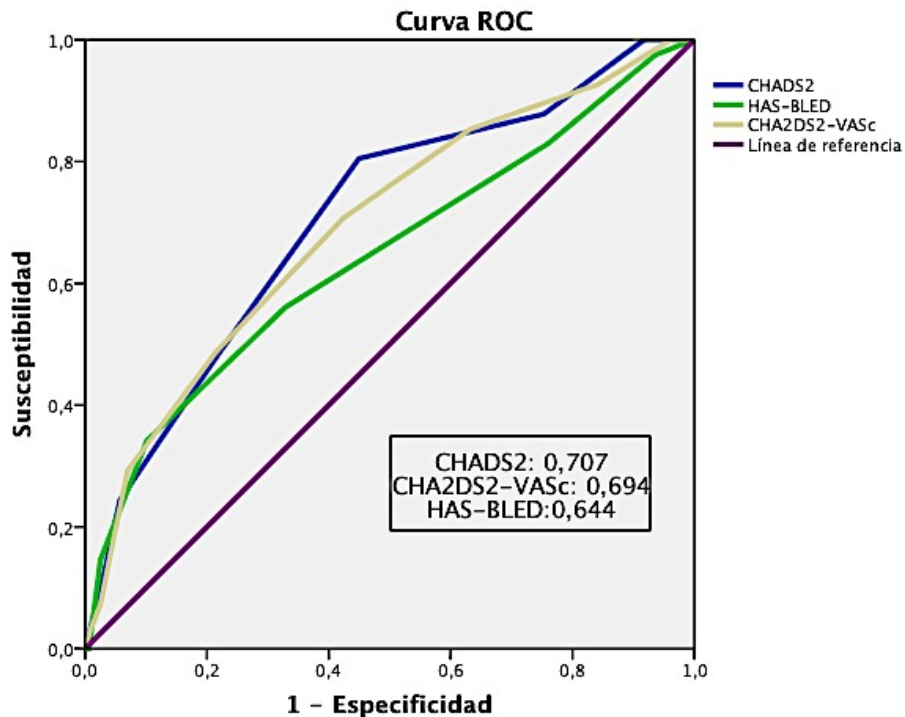
Análisis por regresión de Cox. Valor predictivo de las escalas tras ajuste en modelo multivariado	HR (IC 95%)	Valor p
HAS-BLED	1,127 (0,74-1,70)	0,572
CHADS <sub>2</sub>	1,571 (0,84-2,93)	0,156
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	1,024 (0,60-1,72)	0,930

**Tabla número 51:** valor predictivo para mortalidad de las tres escalas evaluadas tras ajuste en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Finalizamos con el análisis mediante curva ROC. En este caso los tres modelos demuestran su valor predictivo para la variable mortalidad por cualquier causa en la cohorte de pacientes con FAV. De hecho, las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc obtienen valores de C-estadístico de 0,7 o ligeramente superiores, es decir, alcanzan el punto de corte establecido para considerar un modelo como adecuado.

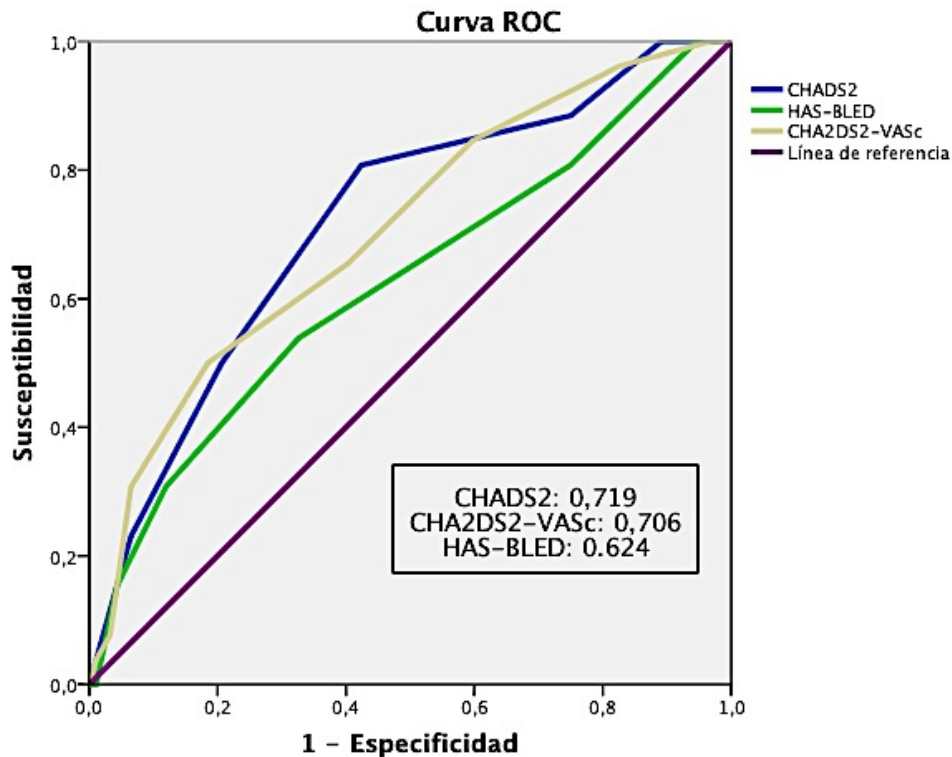
Escala analizada	Área bajo la curva (C-estadístico)	IC 95%	Valor p
HAS-BLED	0,644	0,542-0,747	0,004
CHADS <sub>2</sub>	0,707	0,617-0,796	0,000
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,694	0,601-0,786	0,000

**Tabla número 52:** capacidad predictiva de las escalas HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para mortalidad por cualquier causa a un año según el análisis por curvas ROC. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.



**Figura 28:** representación gráfica de los valores de C-estadístico de las tres escalas evaluadas para la variable a estudio mortalidad.

Cuando se seleccionan y analizan únicamente los pacientes con FAV y objetivo de INR 2,5-3,5 de nuevo, y tal y como ocurría con la predicción de los eventos hemorrágicos, mejora la capacidad predictiva de los tres modelos evaluados. Como puede observarse, se mantiene la superioridad de las escalas tradicionales de riesgo tromboembólico.



**Figura 29:** representación gráfica de los valores de C-estadístico de las tres escalas evaluadas para la variable a estudio mortalidad en pacientes con FAV y objetivo INR 2,5-3,5 para una correcta anticoagulación.

En la cohorte de pacientes con FAV, si bien los tres modelos evaluados tienen utilidad, las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc son las que mejores resultados aportan en cuanto a capacidad predictiva para mortalidad por cualquier causa. En estos pacientes, a diferencia de aquellos con FANV, parece que los eventos tromboembólicos son los que tienen mayor influencia sobre la mortalidad (mayor letalidad).

A tenor de los buenos resultados conseguidos por las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en este aspecto, surge la necesidad de aumentar la evidencia disponible en este campo con más estudios dirigidos.

#### 5.3.4. Utilidad de la escala CABAL para la predicción de eventos hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular valvular

Una de las grandes aportaciones de este estudio es la creación de una nueva escala de riesgo hemorrágico, CABAL. Se trata del acrónimo de **C**ongestive heart failure, **A**ge >65 years, **B**leeding history, **A**ntiplatelet drugs and/or NSAIDS and **L**abile INR, un punto por cada variable. CABAL ha sido específicamente diseñada para evaluar el riesgo hemorrágico de los pacientes con FANV que precisan ingreso hospitalario por cualquier causa. A pesar de su simplicidad, en nuestra cohorte de pacientes con FANV ha demostrado cuanto menos no ser inferior a la escala de riesgo hemorrágico más aceptada a nivel internacional, HAS-BLED.

Si bien no ha sido creada con este fin, dado que los pacientes con FAV de nuestra cohorte presentan similitudes evidentes con los pacientes diagnosticados de FANV, nos hemos planteado evaluar la capacidad predictiva de CABAL en la muestra de FAV.

Los pacientes con FAV que presentan una hemorragia mayor durante el año de seguimiento muestran una puntuación media en la escala CABAL de 2,33 puntos frente a los 1,81 puntos de media de los pacientes que no sangran. Estas diferencias son estadísticamente significativas con  $p=0,000$ .

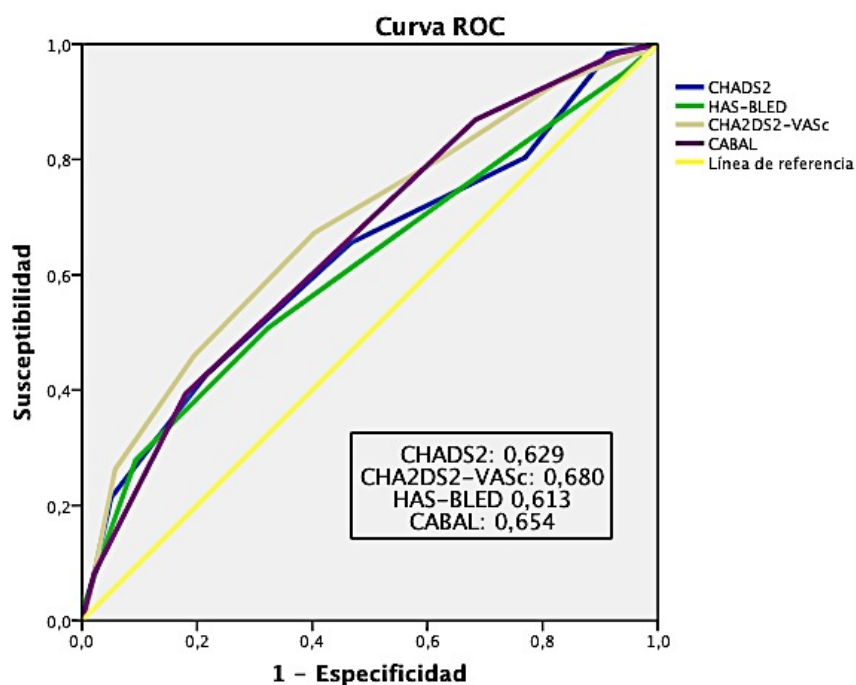
En el modelo univariado, CABAL obtiene un valor de HR de 2,037 (IC 95% 1,38-2,99;  $p=0,000$ ), lo que traduce la asociación de esta nueva escala con las complicaciones hemorrágicas mayores.

Cuando se introduce CABAL en el modelo multivariante es la única escala, junto a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, que mantiene su significación estadística.

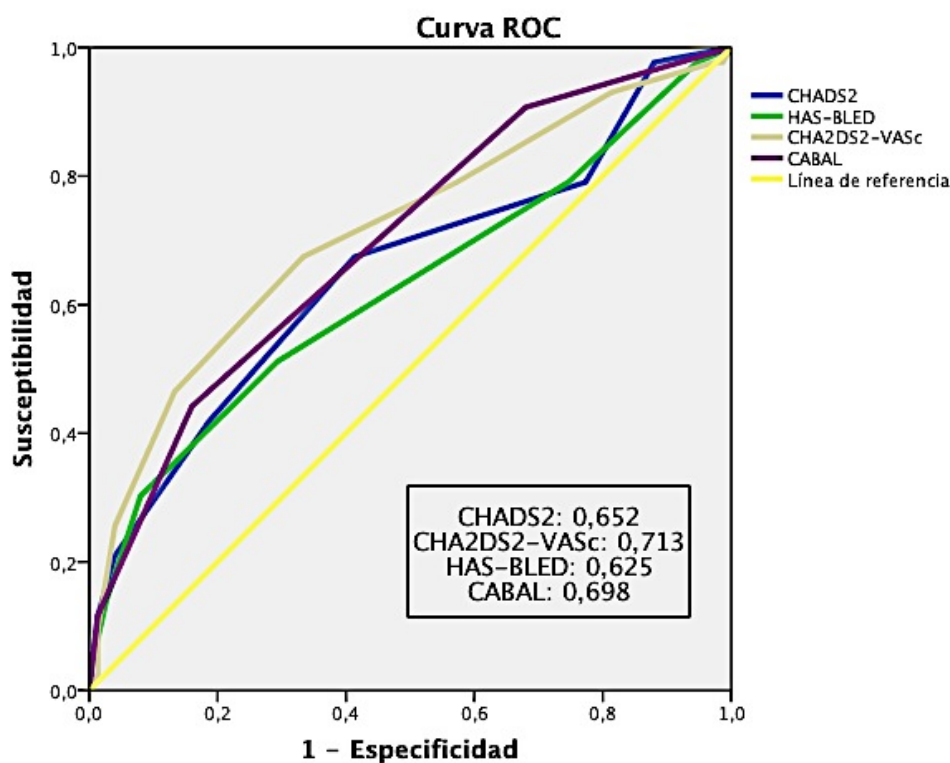
Análisis por regresión de Cox. Valor predictivo de las escalas tras ajuste en modelo multivariado	HR (IC 95%)	Valor p
HAS-BLED	0,829 (0,53-1,03)	0,829
CHADS <sub>2</sub>	0,708 (0,39-1,26)	0,246
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,840 (1,10-3,05)	0,018
CABAL	1,750 (1,01-3,02)	0.040

**Tabla número 53:** valor predictivo para mortalidad de las escalas evaluadas tras ajuste en el modelo multivariante según el método de regresión logística de Cox. *p*: valor de significación estadística. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Finalmente, el análisis por curva ROC obtiene un valor de C-estadístico para CABAL de 0,654, sólo superada por la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Los valores de área bajo la curva mejoran hasta 0,69 cuando se incluyen en el modelo sólo los pacientes con FAV y objetivo de INR 2,5-3,5.



**Figura 30:** representación gráfica de los valores de C-estadístico de las cuatro escalas evaluadas para la variable a estudio mortalidad en pacientes con FAV. Se incluye la nueva escala CABAL.



**Figura 31:** representación gráfica de los valores de C-estadístico de las cuatro escalas evaluadas para la variable a estudio mortalidad en pacientes con FAV y objetivo INR 2,5-3,5 para una correcta anticoagulación. Se incluye la nueva escala CABAL.

La nueva escala CABAL, a pesar de su sencillez, demuestra su capacidad predictiva para hemorragias mayores en pacientes con FAV, especialmente en aquellos con objetivos terapéuticos de INR más elevados. Sin embargo, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc mantiene su superioridad en la evaluación del riesgo hemorrágico de los pacientes con FAV y se erige como una opción prometedora en este campo a la espera de cohortes de validación que avalen los resultados obtenidos.

## **6. DISCUSIÓN**

## 6.1. Discusión

La fibrilación auricular conlleva un riesgo de sangrado que hay que ponderar y balancear frente al riesgo tromboembólico, de forma cuidadosa e individualizada, en cada uno de los pacientes <sup>(1,2,6,32,66)</sup>.

Habitualmente, el beneficio que consigue la anticoagulación en cuanto a prevención de ictus supera al daño derivado del aumento del riesgo hemorrágico <sup>(69)</sup>. Sin embargo, los sangrados mayores son eventos adversos que provocan elevada morbilidad y mortalidad. Por este motivo se han desarrollado diferentes escalas de riesgo hemorrágico, cuya función es identificar aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado. Estos pacientes son los que más se benefician de un seguimiento estrecho y de la corrección de los factores modificables que se asocian con la aparición de hemorragias.

HAS-BLED <sup>(66)</sup> acrónimo de (Hypertension, Abnormal renal or hepatic function, Stroke, Bleeding in the past, Labile INR, Elderly y Antiplateletary Drugs, un punto por cada variable) es la escala de riesgo hemorrágico más recomendada a nivel internacional <sup>(66, 67, 73, 100,122–128)</sup>, y la que mayor difusión ha tenido entre la comunidad médica.

Sin embargo, no hay publicaciones que avalen su utilidad en pacientes de nuestro medio que han precisado hospitalización por cualquier causa. Tampoco disponemos de datos que caractericen el riesgo hemorrágico de estos pacientes, a pesar de que tradicionalmente se trata de una población con elevada comorbilidad y con, *a priori*, un riesgo de sangrado mayor.

Sí conocemos los datos derivados del estudio de cohortes nacionales ambulatorias, la mayor parte de ellos publicados por el grupo de trabajo del Hospital Universitario Morales Meseguer y el Hospital Virgen de l'Arrixaca, en Murcia <sup>(72,74,75,86,130)</sup>.

En estos pacientes anticoagulados por FA, la tasa anual de sangrado mayor oscila entre 1,5 y 8 eventos por 100 personas y año <sup>(72–76)</sup>, mientras que la tasa de hemorragia intracraneal se estima cercana al 1% anual <sup>(72,75,76)</sup>. Sin embargo, en estos estudios se excluyen los pacientes que han precisado ingreso hospitalario o han sufrido un síndrome coronario agudo, un ictus o cualquier inestabilización en los últimos seis meses. Y antes de admitirlos en la cohorte es estrictamente obligatorio haber completado un periodo de 6 meses en el que se constate una estabilidad de los niveles

de INR entre 2-3. Respecto a este criterio de inclusión, es bien conocido que el mal control de INR se relaciona de forma directa con la aparición de hemorragias. Así, respecto a un intervalo de INR 2-3, el riesgo relativo para sangrados se multiplica por 1,7 en caso de un INR 3-4 y por 40,4 para un INR mayor de 8<sup>(76)</sup>.

El escenario expuesto por el grupo de trabajo de Murcia dista mucho del descrito en este trabajo de investigación. Presentamos, de hecho, el primer estudio realizado en nuestro medio que evalúa la utilidad de la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED en pacientes con FANV que son sometidos a ingreso hospitalario.

En nuestra cohorte los pacientes sufren descompensaciones a nivel clínico que les llevan al ingreso hospitalario, un 48% de la muestra es sometido a diferentes procedimientos invasivos, y las modificaciones de tratamiento (entre las que se incluyen las mezclas de anticoagulantes), son una constante.

Un 35,7% de los pacientes con FANV de nuestro estudio reciben tratamiento anticoagulante y antiagregante de forma simultánea. Es más, un 12,4% están anticoagulados y doblemente antiagregados. Un 13,3% de los pacientes presentan antecedente de ictus ó AIT y un 13,6% historia de sangrados mayores en el pasado.

Estos datos, entre otros, explican el elevadísimo riesgo tanto tromboembólico como hemorrágico objetivado en nuestro estudio. Por ejemplo, el 91,9% de la muestra presenta puntuaciones  $CHA_2DS_2-VASc_2 \geq 2$  puntos. La tasa anual de sangrados mayores en la cohorte de pacientes con FANV alcanza el 18,1%, mientras que la tasa anual de hemorragias intracraneales es del 1,86%. Los datos de la cohorte de pacientes con FAV se expondrán de forma separada.

Dos factores que en nuestro estudio se han asociado claramente con el aumento del riesgo hemorrágico son la mezcla de anticoagulación y antiagregación (en este grupo la tasa anual de sangrados alcanza el 28,5%) y, por supuesto, las terapias puente con heparinas de bajo peso molecular, ya desechadas hoy en día por este motivo. Respecto al uso de anticoagulantes de acción directa, sólo 58 pacientes de la muestra están en tratamiento con estos fármacos. Ello hace que la potencia estadística sea insuficiente para analizar diferencias, si bien el perfil parece favorable hacia los anticoagulantes de nueva generación.

En cambio, no influye sobre el riesgo hemorrágico el tipo de FA (paroxística versus persistente) o el tiempo de evolución de la arritmia (primer diagnóstico en el ingreso índice frente a FA de larga evolución).

No sólo son marcadamente diferentes las tasas anuales de sangrado entre los pacientes ambulatorios y aquellos con ingreso hospitalario, sino también la localización de las hemorragias.

Así, en una cohorte nacional de pacientes anticoagulados por FANV y FAV <sup>(76)</sup> las tres localizaciones más frecuentes de las hemorragias fueron cutánea/muscular (26,7%), epistaxis (25,7%) y gingivorragia (14,35%).

En cambio, en nuestro estudio, las tres localizaciones más frecuentes para los sangrados mayores en pacientes no sometidos a intervencionismo son hemorragia digestiva baja (26,4%), anemia grave sin claro foco (20,6%) y hemorragia digestiva alta (13,2%). En cambio, entre los pacientes sometidos a procedimientos invasivos destacan los hematomas graves ligados a la punción arterial del cateterismo (42%) y las hemorragias tras cirugía mayor (20%). Estos hallazgos son concordantes con los publicados a partir del análisis de una cohorte francesa de pacientes ingresados, en la que el 26% de las hemorragias eran de localización gastrointestinal <sup>(70)</sup>.

El análisis mediante curvas de supervivencia muestra una mediana para la aparición de sangrado mayor o intracraneal de 54 días en la muestra global. Y la mediana es de tan sólo 30 días en los pacientes sometidos a procedimientos invasivos. Con estos datos se refuerza la idea de que el ingreso hospitalario supone un punto de inflexión en la evolución y pronóstico de los pacientes, y determina la distribución temporal de las hemorragias en nuestra cohorte. La hospitalización marca por tanto el inicio de un periodo de especial vulnerabilidad para el desarrollo de sangrados relevantes en los pacientes.

En vista de todo lo expuesto nos encontramos ante un nuevo escenario clínico, no estudiado previamente en nuestro medio, y en el que pueden no ser válidas algunas de las premisas tradicionalmente aceptadas.

Ello condiciona la necesidad de validar las escalas clásicas de riesgo hemorrágico en este grupo de pacientes, así como explorar la posibilidad de desarrollar nuevos modelos que se adapten mejor a las características de esta población.

En primer lugar se ha analizado la capacidad predictiva de la escala HAS-BLED en la cohorte y se ha comparado con las escalas tradicionalmente consideradas de riesgo tromboembólico CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y CHADS<sub>2</sub>, ya que han mostrado también asociación con los sangrados en publicaciones previas.

Tras el análisis de los datos por los métodos estadísticos habituales, se concluye que, en nuestra cohorte de pacientes con FANV que precisan ingreso hospitalario, HAS-BLED es la escala que muestra la mejor predicción. Este resultado es concordante con lo ya publicado por otros grupos <sup>(67,68,75,123,124)</sup>, aunque es la primera vez que se pone a prueba en nuestro medio en este tipo de pacientes con alta morbi-mortalidad.

Sin embargo, el análisis mediante curvas ROC obtiene un valor de C-estadístico modesto (0,624) e inferior al publicado por otros grupos. Por ejemplo, en la cohorte española más amplia de pacientes en tratamiento ambulatorio y con estabilidad de los niveles de INR, el C-estadístico para HAS-BLED alcanzó 0,69 <sup>(9)</sup>.

Como consecuencia de lo expuesto, nuestro grupo de trabajo se planteó la posibilidad de desarrollar una nueva escala de riesgo hemorrágico específica para pacientes con FANV que precisan hospitalización por cualquier causa.

Fruto de este esfuerzo surge CABAL (acrónimo de **C**ongestive heart failure, **A**ge >65 years, **B**leeding history, **A**ntiplatelet drugs and/or NSAIDS y **L**abile INR, un punto por cada variable). El modelo consta de tan sólo 5 variables dicotómicas de fácil codificación e interpretación.

CABAL puede calcularse a pie de cama del paciente en pocos segundos, ya que no es necesario disponer de determinaciones analíticas. Además, se han eliminado del modelo las variables conflictivas incluidas en HAS-BLED y en otras escalas de riesgo de sangrado menos difundidas, como la hipertensión arterial o el enolismo. Y a estas virtudes se le suma su capacidad predictiva. De hecho, en la cohorte a partir de la cual ha sido diseñada, el valor de C-estadístico que obtiene CABAL es superior al de HAS-BLED.

Analizando las posibles causas del mal rendimiento de HAS-BLED en nuestra muestra, surgió la hipótesis de que las intervenciones estaban distorsionando el verdadero riesgo hemorrágico de los pacientes. Así, en una segunda fase se eliminaron del estudio los 283 pacientes sometidos a procedimientos invasivos durante el año de

seguimiento. A pesar de ello, aún se contaba con 59 eventos adversos hemorrágicos, suficientes para el desarrollo y análisis de la escala CABAL de 5 variables.

Al centrar el estudio en estos pacientes no sometidos a intervencionismo, la capacidad predictiva de todas escalas evaluadas muestra una clara mejoría, lo que refrenda la hipótesis planteada por nuestro grupo de trabajo. Y CABAL mantiene su superioridad respecto a los demás modelos, con un C-estadístico de 0,695 (frente a un área bajo la curva de 0,676 de HAS-BLED).

Es más, en el análisis estadístico dirigido, CABAL no muestra diferencias estadísticamente significativas frente a HAS-BLED en cuanto a una menor precisión de la escala o a su capacidad de reclasificar a los pacientes dentro de las categorías de riesgo hemorrágico.

Respecto al punto de corte establecido, en nuestra cohorte dos o más puntos en la escala CABAL se asocian a un elevado riesgo de sangrado. Identificar a estos pacientes de alto riesgo permite individualizar su seguimiento y también su tratamiento, más hoy en día que contamos con un amplio abanico de fármacos anticoagulantes. Esta estrategia repercute directamente sobre la mortalidad y la morbilidad de los pacientes, pero también tiene implicaciones económicas y en lo relativo a gestión hospitalaria.

Creemos que con esta nueva escala, CABAL, se pueden evitar los tan frecuentes errores de interpretación y de codificación que ocurren con HAS-BLED. Además, su simplicidad puede ayudar a su difusión y a generalizar la evaluación del riesgo de sangrado de los pacientes con FANV.

De forma paralela se incluyeron en una cohorte prospectiva 201 pacientes diagnosticados de FAV. Éstos son excluidos habitualmente de los estudios sobre riesgo de sangrado en FA. De hecho, todas las escalas clásicas de riesgo hemorrágico y tromboembólico se han desarrollado exclusivamente para pacientes con FANV.

Se desconoce, por tanto, el perfil de riesgo y los rasgos característicos de estos pacientes. Y no hay estudios en nuestro medio que analicen la validez de las escalas ya existentes en pacientes con arritmia y valvulopatía. Se trata, nuevamente, del primer estudio completado en nuestro medio dirigido específicamente a pacientes con FAV que precisan ingreso hospitalario por cualquier causa.

Analizando los resultados llama la atención que la tasa anual de hemorragias mayores en esta cohorte es incluso superior a la objetivada en los pacientes con FANV, y alcanza el 30,5%. Por otro lado, la tasa anual de hemorragias intracraneales es del 1,99%.

Un 58,7% de los pacientes de la muestra requieren un objetivo terapéutico de INR 2,5-3,5 por su elevado riesgo embólico (debido a las características de la prótesis valvular o a la presencia estenosis mitral reumática grave). En estos pacientes, el porcentaje de sangrados mayores asciende hasta el 36,4% anual, con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo de anticoagulación menos agresiva (objetivo de INR 2-3). Nuevamente se confirma que el valor de INR que presenta el paciente influye de forma determinante en su riesgo hemorrágico.

En esta cohorte, sólo 19 de las hemorragias registradas están relacionadas directamente con la realización de procedimientos invasivos. Es decir, los pacientes con FAV sangran más y lo hacen debido a un mayor riesgo hemorrágico intrínseco o basal, y no tanto como consecuencia de las intervenciones realizadas sobre ellos.

En la muestra, un 26,2% de los eventos adversos registrados son anemias de causa desconocida que provocan un descenso relevante de la cifra de hemoglobina, obligan a la transfusión de concentrados de hematíes o provocan ingreso hospitalario.

Se sospecha, por el perfil de los pacientes, que parte de estos casos son en realidad anemias hemolíticas en portadores de prótesis valvulares, pero no se han codificado como tales.

A la luz de los datos expuestos, se ha caracterizado una cohorte de pacientes con un perfil desfavorable condicionado por su alta morbilidad y unas tasas hemorrágicas anuales muy elevadas. Posiblemente, la falta de información al respecto hace que el riesgo hemorrágico de estos pacientes sea infravalorado de forma sistemática. Creemos que estos datos suponen una verdadera llamada de atención sobre la realidad a la que nos enfrentamos en la práctica clínica diaria.

En los pacientes con FAV, la evaluación del riesgo tromboembólico carece de utilidad práctica, ya que todos ellos son considerados de alto riesgo. Sin embargo, la valoración del riesgo hemorrágico en estos pacientes puede ayudar a optimizar su seguimiento clínico y a controlar mejor los factores de riesgo de sangrado modificables.

Y la importancia de aplicar estas estrategias es innegable a la vista de la evidencia disponible sobre impacto de las mismas en cuanto a reducción de morbilidad y mortalidad.

Actualmente se desconoce qué escala aplicar para evaluar el riesgo de sangrado de los pacientes con FAV. Los modelos clásicos han sido diseñados específicamente para pacientes con FANV, y puede que carezcan de utilidad en aquellos con enfermedad valvular concomitante.

Por ello, uno de los objetivos de este estudio es el análisis de la validez de diferentes escalas de riesgo para la predicción de eventos hemorrágicos mayores en la cohorte de pacientes con FAV. Los tres modelos evaluados con esta finalidad son CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED.

A partir del análisis de los resultados del modelo multivariante y de las curvas ROC se concluye que la mejor escala para la predicción del riesgo de sangrado en los pacientes con FAV de la muestra es CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Si bien es una escala que tradicionalmente se ha considerado de evaluación de riesgo tromboembólico, ya había demostrado su utilidad en la predicción de sangrados en cohortes de pacientes con FANV (aunque siempre había sido superada por HAS-BLED en estos estudios, como también ha ocurrido en nuestra cohorte de FANV) (67,68,95,123,131).

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc obtiene un valor de C-estadístico de 0,68 en la muestra global de FAV y un C-estadístico de 0,713 en los pacientes con anticoagulación más agresiva y objetivo de INR a alcanzar 2,5-3,5.

Se ha analizado también la utilidad de la nueva escala CABAL en estos pacientes. Con un valor de C-estadístico de 0,654 mejora los resultados de HAS-BLED, pero no consigue desbancar a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, que es la que mejor nota obtiene en el estudio comparativo.

Estos resultados justifican la creación y el desarrollo de una línea de trabajo que busque confirmar los datos obtenidos en una cohorte externa de validación.

Se lanza, por tanto, una hipótesis novedosa que puede influir en el tratamiento y en la valoración de los pacientes con FAV.

Finalmente, este estudio busca analizar la validez de la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED y de las escalas de riesgo tromboembólico CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para predecir mortalidad por cualquier causa en pacientes con FA.

Esta hipótesis estaría justificada por el claro impacto sobre la mortalidad que tienen los eventos hemorrágicos y embólicos. Hay escasa evidencia al respecto, si bien HAS-BLED es la escala que mejores resultados ha obtenido en este aspecto en estudios ya publicados <sup>(3)</sup>.

Respecto a la cohorte de pacientes con FANV, la tasa de mortalidad anual alcanza el 8,82%, muy elevada, pero acorde con el perfil de elevada morbilidad. Desconocemos la causa de muerte en el 50% de los pacientes, pero llama poderosamente la atención la letalidad de las hemorragias intracraneales, que alcanza el 54,5%, tasa muy similar a la objetivada en series contemporáneas <sup>(77)</sup>.

En estos pacientes con FANV, la escala HAS-BLED es la que mejor predice mortalidad por cualquier causa, con un valor de C-estadístico de 0,7.

Las publicaciones ya existentes indican que los eventos hemorrágicos presentan mayor letalidad y una mayor influencia sobre la mortalidad de los pacientes con FANV que los episodios embólicos <sup>(71)</sup>. Y los resultados obtenidos en nuestra cohorte apuntan también en este sentido.

En cambio, en los pacientes con FAV del estudio, son las escalas de riesgo tromboembólico CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc las que mejor capacidad predictiva muestran para mortalidad por cualquier causa, con valores de C-estadístico de 0,70 y 0,694, respectivamente.

Con una tasa anual de mortalidad que alcanza el 20,5% y una letalidad de las hemorragias intracraneales del 50%, parece que en este grupo de pacientes con FAV son los eventos tromboembólicos los que mayor peso tienen sobre la mortalidad.

En vista de los resultados objetivados lanzamos una hipótesis novedosa sobre la utilidad de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de mortalidad en los pacientes con FAV. Y apoyamos los hallazgos de otros grupos de trabajo respecto a la utilidad del modelo HAS-BLED en la cohorte con FANV.

Por supuesto, todos estos datos deben ser validados en cohortes externas.

Para concluir, gracias al detallado análisis de las características de los pacientes con FANV y FAV que precisan ingreso hospitalario de nuestra cohorte y con el desarrollo de la escala CABAL, creemos que esta tesis inicia una nueva línea de investigación y constituye una aportación para el avance en el conocimiento del riesgo hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular.

## **6.2. Nuevas líneas de investigación:**

- Es necesario validar la nueva escala de riesgo hemorrágico CABAL en una cohorte externa de pacientes para confirmar los buenos resultados obtenidos en este estudio.
- La escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ha mostrado su utilidad para la predicción de sangrados mayores en la cohorte de pacientes con fibrilación auricular valvular. Este hallazgo debe ser refrendado y confirmado en futuros estudios.
- Surge la necesidad de avanzar en la creación y validación de escalas predictoras de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular.

## **7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- En primer lugar, se trata de una cohorte de pacientes ingresados de forma consecutiva en un hospital de tercer nivel y que es centro de referencia en patología cardiovascular. Por este motivo, la complejidad de los pacientes atendidos es alta y este hecho influye directamente en las tasas de morbilidad y mortalidad objetivadas. No se puede descartar que los resultados obtenidos no sean extrapolables a otras cohortes hospitalarias de nuestro medio con menor grado de complejidad.
- Como consecuencia directa de lo anterior, se realizan procedimientos invasivos sobre un porcentaje amplio de la muestra (en especial cateterismos e implante de dispositivos). Estas intervenciones tienen un impacto directo sobre las tasas hemorrágicas.
- Por otro lado, los pacientes se incluyeron en la cohorte entre los años 2012 y 2013, cuando las terapias puente con mezcla de anticoagulantes (en especial heparinas de bajo peso molecular) eran la práctica clínica habitual. Hoy en día se ha desechado esta estrategia al haber demostrado que aumenta el riesgo hemorrágico de los pacientes. Este cambio en la práctica clínica diaria debe tenerse en cuenta y puede suponer una limitación para la extrapolación de los resultados obtenidos a una cohorte contemporánea.
- Si bien HAS-BLED ha demostrado en estudios previos su capacidad para predecir hemorragias intracraneales en pacientes con FANV, el número de sangrados intracraneales registrado es insuficiente para evaluar la validez de la escala en la cohorte en este aspecto. Lo mismo ocurre con la nueva escala CABAL.
- Por último, este estudio abre la puerta a la utilización de una nueva escala de riesgo hemorrágico para pacientes con FANV, CABAL, y la utilización de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para predecir sangrados mayores en los pacientes con FAV. Sin embargo, estos dos modelos deben ser validados en al menos otra cohorte amplia de pacientes antes de poder confirmar su utilidad.

## **8. CONCLUSIONES**

1. Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que precisan ingreso hospitalario muestran un riesgo hemorrágico muy superior al descrito en los estudios de cohortes ambulatorias de nuestro medio. De igual forma, presentan una tasa anual de mortalidad muy elevada.
2. El ingreso hospitalario y, en concreto, la realización de procedimientos invasivos influyen de forma decisiva en su riesgo hemorrágico y en la distribución temporal de los eventos adversos.
3. La capacidad predictiva de la escala HAS-BLED para sangrados mayores en los pacientes con fibrilación auricular no valvular de nuestra cohorte es limitada y su valor de C-estadístico, modesto.
4. Como consecuencia de lo anterior se desarrolla CABAL, una escala novedosa de evaluación del riesgo hemorrágico especialmente diseñada para pacientes con fibrilación auricular no valvular que precisan ingreso hospitalario.
5. CABAL es el acrónimo de **C**ongestive heart failure, **A**ge >65 years, **B**leeding history, **A**ntiplatelet drugs and/or NSAIDS y **L**abile INR. Cada una de las variables se pondera con un punto.
6. CABAL muestra una capacidad para predecir episodios de sangrado superior a HAS-BLED en el estudio mediante curvas ROC. En el estudio de precisión pronóstica, CABAL no presenta diferencias estadísticamente significativas respecto a HAS-BLED.
7. En consonancia con los datos ya publicados de otras cohortes, HAS-BLED se erige como una buena escala predictora de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieren hospitalización por cualquier causa.
8. Los pacientes con fibrilación auricular valvular que precisan ingreso hospitalario presentan también tasas anuales de sangrado mayor y de mortalidad muy elevadas. En estos pacientes, la escala que muestra mejor capacidad predictiva para el riesgo hemorrágico es CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Respecto a la predicción de mortalidad, son las escalas de riesgo tromboembólico CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc las que mejores resultados obtienen.

## **9. RESUMEN/SUMMARY**

## RESUMEN

Introducción: La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente en la práctica clínica diaria. En España, un millón de personas padecen FA, y su incidencia y prevalencia están en constante aumento debido al envejecimiento de nuestra sociedad.

Esta patología conlleva una elevada morbimortalidad, así como un riesgo demostrado de eventos embólicos, entre los que destacan los accidentes cerebrovasculares por su impacto clínico. Dentro del espectro de la fibrilación auricular cabe identificar dos subgrupos de pacientes, unos con arritmia asociada a enfermedad valvular (FAV) y otro grupo más numeroso con fibrilación auricular no valvular (FANV).

Independientemente del tipo de FA que padezca el paciente, el tratamiento anticoagulante ha constatado ampliamente su utilidad a la hora de prevenir los ictus, y es la única estrategia que ha demostrado disminuir la mortalidad en la FA.

Sin embargo, asociado al riesgo tromboembólico existe siempre un riesgo hemorrágico que hay que valorar de forma individualizada. Las hemorragias, y en concreto los sangrados mayores y los intracraneales, suponen el mayor peaje que hay que pagar en los pacientes que reciben tratamiento antitrombótico. Estas complicaciones generan gran discapacidad y presentan una letalidad superior a la de los eventos embólicos.

Con el objetivo de identificar a los pacientes con FANV y elevado riesgo hemorrágico se han desarrollado diferentes escalas específicas. De todas ellas, HAS-BLED es la más recomendada a nivel internacional, y así queda reflejado en las últimas guías de práctica clínica. En los pacientes identificados como de alto riesgo por su puntuación en la escala HAS-BLED se deben controlar todos los factores de riesgo modificables para la aparición de sangrado, y deben recibir un seguimiento clínico más estrecho.

No obstante, a pesar de la aparente sencillez de la escala HAS-BLED, su utilización no se ha generalizado entre la población médica. Además, ciertas variables del modelo pueden inducir a errores de interpretación y codificación, resultando en una estimación errónea del riesgo hemorrágico de nuestros pacientes.

Hipótesis principal: Si bien HAS-BLED ha sido validada en diferentes cohortes de pacientes con fibrilación auricular no valvular, no existen datos que avalen su utilización en pacientes de nuestro medio que requieren ingreso hospitalario. Se

plantea por tanto la necesidad de validar la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED en esta población concreta. De forma paralela se valorará la creación de una nueva escala de riesgo hemorrágico simplificada y específica para la cohorte objeto de estudio.

Objetivos del estudio:

- Principales: determinar la validez de la escala HAS-BLED en una cohorte de pacientes con FANV que precisan ingreso hospitalario. Desarrollar una escala simplificada de riesgo hemorrágico diseñada específicamente para este tipo de pacientes. Comparar la precisión pronóstica de esta nueva escala respecto a HAS-BLED, que se considera el estándar de referencia.
- Secundarios: caracterizar las hemorragias registradas durante el seguimiento. Evaluar la influencia de la hospitalización sobre la aparición de sangrados y sobre la distribución temporal de los mismos. Determinar la utilidad de las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para la evaluación del riesgo hemorrágico en la cohorte. Evaluar la capacidad pronóstica de las escalas HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para predecir mortalidad. Por último, se plantea la inclusión de pacientes con FAV en una cohorte paralela con el objetivo de definir sus características basales y su riesgo hemorrágico y analizar la utilidad de las escalas tradicionalmente diseñadas para pacientes con FANV en esta cohorte. La validez de los modelos se evaluará tanto para la predicción de riesgo hemorrágico como para la mortalidad.

Material y métodos: Se incluyen en una cohorte prospectiva los datos de 589 pacientes mayores de 18 años ingresados de forma consecutiva en la planta de hospitalización de Cardiología de un hospital de tercer nivel con el diagnóstico de FANV. Se recogen para todos ellos variables epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas y de tratamiento farmacológico. Se completa un año de seguimiento clínico, con el objetivo de analizar la aparición de sangrados mayores y de mortalidad por cualquier causa.

De la misma forma se recogen en una cohorte paralela los datos de 201 pacientes con el diagnóstico de FAV ingresados de forma consecutiva en la planta de hospitalización de Cardiología por cualquier causa. Se completa un año de seguimiento para todos.

El periodo de inclusión comprende desde Enero de 2012 a Noviembre de 2013. El tamaño muestral se ha calculado en función de una tasa hemorrágica anual del 5%.

El análisis estadístico de los datos se ha realizado según los métodos habituales y utilizando el programa informático *SPSS Statistics*.

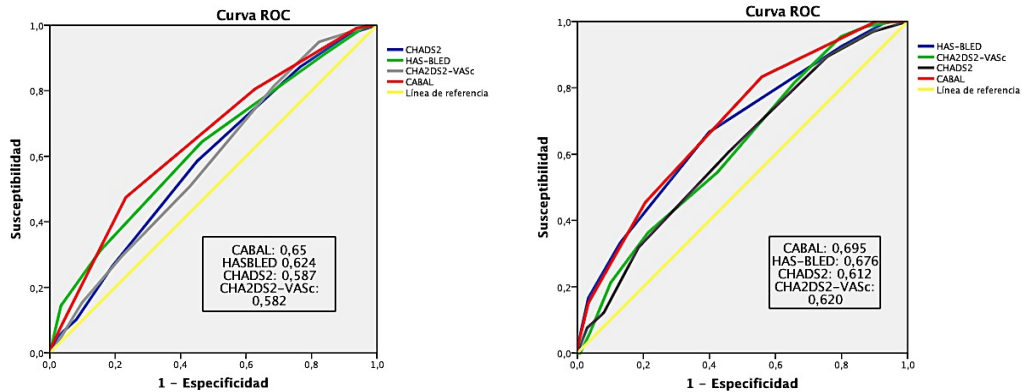
Resultados y discusión: los pacientes con FA que requieren ingreso hospitalario muestran una elevada morbilidad y presentan tasas anuales de sangrado mayor y de mortalidad muy superiores a las objetivadas en cohortes contemporáneas de pacientes ambulatorios. Este diferente perfil de riesgo tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas que hay que tomar en consideración.

Así, la tasa anual de hemorragias mayores en la cohorte de pacientes con FANV es del 18,1%, y la tasa anual de sangrados intracraneales alcanza el 1,86%. La mediana para la aparición de hemorragias en estos pacientes es de 54 días (IC95% 26,8-81,1 días) y la localización predominante de las mismas es digestiva. Un 48% del total de pacientes de la muestra es sometido a procedimientos invasivos durante el seguimiento, y este hecho influye de forma decisiva sobre su riesgo hemorrágico y sobre la distribución temporal de los sangrados. Dos factores que se asocian con mayor riesgo son la mezcla de anticoagulación y antiagregación (la tasa anual de sangrado mayor asciende al 28,5% en este grupo,  $p=0,000$ ) y la mezcla de fármacos anticoagulantes ( $p=0,000$ ). No influye sobre el riesgo hemorrágico ni el tipo de FA (paroxística versus persistente) ni el tiempo desde el diagnóstico de la arritmia (primer diagnóstico en el ingreso índice versus FA de larga evolución).

Se ha analizado la capacidad predictiva de la escala HAS-BLED y de las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc para la aparición de hemorragias mayores en la cohorte recogida, conscientes de que no existen datos que avalen su utilidad en este tipo de pacientes. En nuestro análisis, HAS-BLED es el modelo que obtiene los mejores resultados en pacientes con FANV que precisan ingreso hospitalario. Sin embargo, el valor de C-estadístico alcanzado es de 0,624, modesto, y más bajo que el derivado del estudio de pacientes ambulatorios con menor riesgo hemorrágico.

Por ello, se desarrolla una nueva escala de riesgo de sangrado, CABAL, específicamente diseñada para pacientes con FANV que precisan hospitalización por cualquier causa. Se trata de un modelo que consta de 5 variables dicotómicas (**C**ABAL, acrónimo de **C**ongestive heart failure, **A**ge >65 years, **B**leeding history, **A**ntiplatelet drugs and/or NSAIDS and **L**abile INR, un punto por cada variable). A pesar de su simplicidad, CABAL no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a HAS-BLED en cuanto a precisión pronóstica (según los parámetros IDI y NRI) y supera a ésta en capacidad predictiva. Así, el análisis por curvas ROC obtiene un valor de C-estadístico de 0,65 en

la muestra global y de 0,695 cuando se eliminan del estudio los pacientes sometidos a procedimientos invasivos, ya que estos sangrados inducidos están distorsionando el verdadero riesgo hemorrágico basal de los pacientes. Se establece un punto de corte de 2 ó más puntos para identificar a los pacientes de alto riesgo hemorrágico en la cohorte estudiada con FANV.



**Figura1:** representación gráfica de los valores de C-estadístico de las cuatro escalas evaluadas. Derecha: muestra global. Izquierda: pacientes no sometidos a intervención

Por otro lado, el análisis de las características y morbilidades de los pacientes de la cohorte con FAV refleja también un elevado riesgo basal. Por ejemplo, la tasa anual de sangrados mayores e intracraneales alcanza el 30,5% y 1,99%, respectivamente. Y la mediana para la aparición de hemorragias mayores es de 14 días. La hospitalización supone, por tanto, un claro punto de inflexión en la evolución y pronóstico de estos pacientes. Un hecho a destacar es que el valor de INR del paciente se relaciona fuertemente con su riesgo hemorrágico. De hecho, los pacientes con objetivos de INR terapéutico más elevados (INR 2,5-3,5) presentan una tasa anual de sangrados mayores del 36,4%;  $p=0,029$  para la comparación.

La evaluación del riesgo hemorrágico en estos pacientes es útil para optimizar su tratamiento y seguimiento, pero no existen escalas de predicción de riesgo de sangrado dirigidas a poblaciones de FAV. Con este objetivo se han analizado nuevamente tres modelos: HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. En el estudio comparativo, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc es la que muestra una mejor capacidad predictiva para sangrados mayores en esta cohorte de pacientes con FAV, con un valor de C-estadístico de 0,680 en la muestra global y de 0,713 cuando seleccionamos únicamente los pacientes con FAV y objetivo de INR 2,5-3,5.

Finalmente, otro de los objetivos del estudio es el análisis de la mortalidad en estos pacientes. En la cohorte de FANV la tasa anual de mortalidad asciende al 8,82% y en la cohorte de FAV al 20,5%. Son cifras muy elevadas, pero acordes con el perfil de elevada morbilidad de los pacientes evaluados. Llama la atención la letalidad de las hemorragias intracraneales, que en la muestra analizada es del 50-54,5%, similar a la publicada en otras series contemporáneas. La mediana para exitus en la cohorte de pacientes con FANV es de 38 días, y en los pacientes con FAV de 32 días. Estos datos reflejan nuevamente el marcado impacto que tiene la hospitalización sobre el pronóstico de los pacientes.

Respecto a la predicción de mortalidad, HAS-BLED es la que mejores resultados obtiene en la cohorte de FANV, con un valor de C-estadístico de 0,707. Este hallazgo respalda los datos ya publicados en estudios de pacientes ambulatorios. En cambio, son las escalas tradicionalmente consideradas como de riesgo tromboembólico CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc las que mejor predicen mortalidad en pacientes con FAV, con un valor de C-estadístico de 0,7 y 0,694, respectivamente.

Conclusiones: los pacientes con FA que precisan ingreso hospitalario muestran un riesgo hemorrágico y una mortalidad muy superior lo objetivado en estudios de cohortes ambulatorias de nuestro medio. La hospitalización y la realización de procedimientos invasivos suponen un claro punto de inflexión en el riesgo de sangrado y en el pronóstico de los pacientes.

La capacidad predictiva de HAS-BLED para hemorragias mayores en los pacientes de nuestro estudio es modesta. Por ello se ha desarrollado una nueva escala de riesgo hemorrágico especialmente diseñada para pacientes con FANV que precisan ingreso hospitalario, CABAL. A pesar de su sencillez, en este grupo de pacientes supera en capacidad predictiva a la escala clásica HAS-BLED, por lo que CABAL se erige como una opción prometedora. En cambio, en los pacientes con FAV, la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc es la que muestra la mejor capacidad predictiva para la aparición de sangrados.

Finalmente, según los resultados de nuestro estudio, HAS-BLED es la mejor escala para la predicción de mortalidad en los pacientes con FANV. CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc son las que mejores resultados obtienen en este aspecto en los pacientes con FAV.

Por supuesto, todos estos resultados deben ser confirmados y refrendados en futuras cohortes externas de validación.

## **SUMMARY**

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most frequent sustained arrhythmia in our daily clinical practice. Only in Spain, one million people suffer from AF, and its incidence and prevalence is rising due to the aging of the population.

This entity is related to high morbidity and mortality, and a demonstrated risk of embolic events, being probably stroke the most relevant associated disease because of its clinical impact. Within the spectrum of AF, two subgroups of patients can be identified: one with AF associated to valvular disease (VAF) and others diagnosed with non-valvular AF (NVAF). The latter is in fact the largest group.

Regardless of the type of AF, anticoagulant treatment has broadly noted its utility when preventing stroke in these patients, and it's the only strategy that has been shown to decrease mortality.

Nevertheless, associated to the embolic risk is there always a haemorrhagic risk that has to be balanced in every patient. Bleeding, and in particular major and intracranial bleeding is the biggest toll to be paid in patients receiving antithrombotic treatment. These complications generate greater disability and lethality compared to embolic events.

Many scores have been developed in order to identify NVAF patients at high risk of bleeding, but also patients with high thromboembolic risk. Among the first scores, HAS-BLED is the most recommended one at an international level, as this fact is reflected in most recent clinical guidelines. Patients identified as high risk by their score on the HAS-BLED scale should receive closer monitoring and all their modifiable risk factors for the occurrence of bleeding must be controlled.

However, despite its apparent simplicity, HAS-BLED is not widely used among medical community. Moreover, some of its items can lead to misinterpretation and coding mistakes, resulting in a false estimation of the haemorrhagic risk for our patients

Hypothesis: HAS-BLED has been validated in different cohorts of patients with NVAF. Nevertheless, there are no data regarding HAS-BLED utility when computing the haemorrhagic risk of patients of our environment requiring hospital admission. Thus arises the need to validate HAS-BLED score in this population. Moreover, we will explore the possibility of developing a new and simplified haemorrhagic risk model specifically designed for the cohort under study.

### Study objectives:

- **Primary:** to determine the predictive value of HAS-BLED score in a cohort of patients with NVAF requiring hospitalization. To develop a simplified bleeding risk score specifically designed for this type of patients. To compare model performance of this new score with HAS-BLED, which nowadays is considered the reference standard.
- **Secondary:** to characterize bleeding events recorded during follow-up. To evaluate the influence of hospitalization on the occurrence of bleeding and their timing. To determine the usefulness of the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores for the assessment of bleeding risk in the cohort. To analyse the validity of HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scales when predicting mortality. Finally, we planned the inclusion of patients with VAF in a parallel cohort in order to define their baseline characteristics and bleeding risk and to evaluate in this group the usefulness of the pre-existing scores traditionally designed for patients with NVAF. The predictive accuracy of these models will be analysed both for bleeding risk and also for mortality.

Material and methods: We recruited in our prospective cohort 589 consecutive patients admitted for any medical reason in the Cardiology Service of a third level care hospital with the diagnosis of NVAF. Every patient had epidemiological, clinical, echocardiographic and pharmacological treatment data rigorously collected. One year of clinical follow-up was completed in all cases in order to analyse the occurrence of major bleeding events and all-cause mortality.

Also, we recruited in a parallel cohort 201 consecutive patients admitted in the Cardiology Service with the diagnosis of VAF, collecting all necessary data. All of them completed one year of clinical follow-up.

The inclusion period runs from January 2012 to November 2013. The sample size was calculated based on an annual bleeding rate of 5%. Statistical analysis of data was performed according to standard methods using the *SPSS Statistics* program.

Results and discussion: patients with AF who require hospital admission show strong morbidity and markedly higher annual major bleeding rates when compared to the ones studied in contemporary outpatient cohorts. This different risk profile has prognostic and therapeutic implications that should be taken into consideration.

Thus, the annual rate of major bleeding in the cohort of patients with NVAF is 18.1%, and the annual rate of intracranial bleeding reaches 1.86%. The median for the occurrence of bleeding in these patients is 54 days (95% CI 26.8 to 81.1 days), and the predominant location of the events is the digestive tract. Up to 48% of patients in the cohort are subjected to invasive procedures during follow-up, and this fact has a decisive influence on their risk of bleeding and the temporal distribution of the adverse events. Two factors clearly associated with an increased risk are the combination of anticoagulant and antiplatelet therapy (the annual rate of major bleeding rises to 28.5% in this group,  $p=0.000$ ) and the mix of different anticoagulant drugs ( $p=0.000$ ). There are no differences in the risk of bleeding depending on the type of AF (paroxysmal versus persistent) or depending on the time since the diagnosis of the arrhythmia (first episode of AF versus long-term arrhythmia).

We analysed the predictive ability of HAS-BLED score, but also CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc scores, for the occurrence of major bleeding in the cohort, aware that there are no data to support its use in these patients.

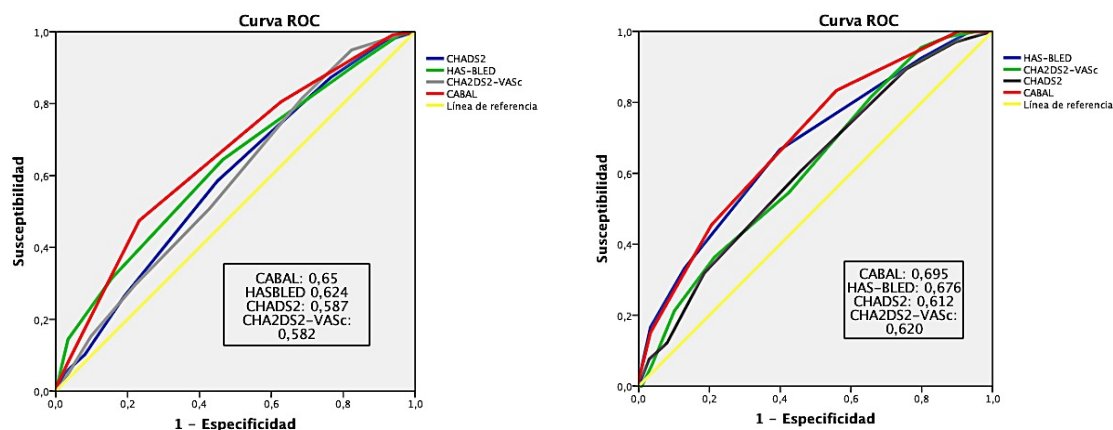
In our analysis, HAS-BLED is the model that gets the best results in NVAF patients who require hospital admission. However, the C-statistic value achieved is only 0.624, modest and lower than the value derived from the study of outpatient cohorts with lower bleeding risk.

At this point we have developed a new bleeding risk score, CABAL, specifically designed for NVAF patients requiring hospitalization for any reason. It is a simple model consisting of only 5 dichotomous variables (**CABAL**, an acronym for **C**ongestive heart failure, **A**ge > 65 years, **B**leeding history, **A**ntiplatelet drugs and / or NSAIDS and **L**abile INR, one point assigned for each positive variable).

Despite its simplicity, CABAL doesn't show statistically significant differences compared to HAS-BLED in terms of prognostic accuracy (evaluated by IDI and NRI parameters), and CABAL outperforms HAS-BLED in its predictive ability.

Thus, on receiver-operating characteristic curve analysis, CABAL has a C-statistic value of 0.65 in the global cohort, and a C-statistic value of 0.695 when we remove from the analysis all the patients undergoing invasive procedures. In our opinion, "induced bleeding" is distorting the true baseline bleeding risk of the patients, and explain the differences. In our study, a cut-off of 2 or more points is established to identify

patients at high risk of bleeding.



**Figure 1:** graphic representation of C-statistic values achieved by the four scales. Right: global cohort. Left: patients not undergoing intervention

Furthermore, the analysis of the characteristics and morbidities of the patients recruited in the VAF cohort reflect their extremely high baseline risk. For example, the annual rate of major bleeding and intracranial bleeding is 30.5% and 1.99%, respectively. And the median for the occurrence of major bleeding in this group is 14 days.

Hospitalization is, therefore, a turning point in the evolution and prognosis of these patients. A fact to note is that patient's INR value is strongly related to its bleeding risk. Thus, patients with higher goals of therapeutic INR (INR 2.5-3.5) present an annual rate of major bleeding of 36.4%;  $p = 0.029$  for the comparison.

The evaluation of bleeding risk in these patients is useful because it allows optimizing their treatment and follow-up, but nowadays there are no scores to predict bleeding risk in these VAF populations. Keeping in mind this limitation we have analysed three models: HAS-BLED, CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. In the comparative study, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc is the one that shows better predictive capacity for major bleeding in this cohort of patients with VAF, with a C-statistic value of 0.680 in the overall sample and 0.713 when only selecting patients with VAF and a target INR of 2.5-3.5.

Finally, another objective of the study is the analysis of mortality in these patients. In the cohort of NVAf the annual death rate rises to 8.82%, and in the cohort of VAF 20.5%. These are very high rates, but consistent with the profile of high morbidity of all the evaluated patients.

The lethality of intracranial haemorrhage in the analysed sample reaches 50 to 54.5%, similar to the percentages published in other contemporary series. The median for death in the cohort of patients with NVAf is 38 days, and in patients with VAF 32 days. These data again reflect the significant impact of hospitalization on the prognosis of the patients.

Regarding mortality prediction, HAS-BLED is the best performer in the cohort of NVAf, with a C-statistic value of 0.707. In fact, this finding supports the data already published in outpatient cohort studies. Instead, the scores CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, traditionally considered predictive for thromboembolic risk, are the ones that best predict mortality in patients with VAF, with a C-statistic value of 0.7 and 0.694, respectively.

Conclusions: AF patients requiring hospital admission show markedly higher bleeding risk and higher mortality when compared to the ones recruited in outpatient cohort studies in our environment. Hospitalization and invasive procedures represent a clear turning point that decisively influence on the risk of bleeding and the prognosis of these patients.

The predictive ability of HAS-BLED score for bleeding events in our study is modest. Therefore we have developed CABAL, a new bleeding risk score especially designed for NVAf patients requiring hospital admission. Despite its simplicity, in this group of patients CABAL is shown to outperform HAS-BLED results. Thus, CABAL emerges as a promising option to be taken into account.

On the other hand, in patients with VAF, the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score shows the best predictive accuracy for the occurrence of major bleeding when compared to the other analysed scores.

Finally, according to the results of our study, HAS-BLED is the best score for prediction of mortality in patients with NVAf. Instead, CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc are the models that best predict mortality in the cohort of VAF patients.

Of course, all these results should be confirmed and endorsed in future external validation cohorts.

## **10.ANEXOS**

## HOJA DE INFORMACIÓN

El objeto de esta Hoja de Información consiste en proporcionarle información acerca del estudio en el que usted es candidato a participar.

Por favor, tómese el tiempo necesario para leerlo con detenimiento, poder comprender la información acompañante y hacer todas las preguntas que desee. No verbalice su consentimiento hasta que haya entendido las características del estudio y sus derechos y obligaciones como participante.

Si desea más detalles sobre algún aspecto, aunque no esté mencionado aquí, se le invita a que lo solicite al Investigador Principal del estudio Elena Fortuny Frau.

Recuerde que su decisión es enteramente voluntaria y si Usted no desea participar, su decisión no afectará de ningún modo a su tratamiento.

### **TÍTULO DEL ESTUDIO:** VALIDACIÓN DE LA ESCALA DE RIESGO HEMORRÁGICO HAS-BLED EN UNA POBLACIÓN HOSPITALARIA DE NUESTRO MEDIO

#### **INTRODUCCIÓN**

La fibrilación auricular es, con diferencia, la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en la práctica clínica diaria. Esta arritmia favorece la formación de trombos en el interior de las cavidades cardíacas que pueden ocasionar embolismos, siendo los ictus su complicación más temida.

La anticoagulación oral se ha mostrado altamente efectiva en la reducción del riesgo de ictus en estos pacientes.

Existen escalas de riesgo hemorrágico específicas para los pacientes como usted con fibrilación auricular no valvular, siendo la escala que ha demostrado mejores resultados la HAS-BLED

Nuestra intención es determinar la validez de esta escala en una población muy concreta de pacientes, con mayor riesgo hemorrágico.

Esto puede ayudar a su médico a seleccionar el mejor tratamiento antitrombótico para usted y para pacientes como usted en un futuro.

#### **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

El objetivo principal de este estudio consiste en validar la escala de riesgo hemorrágico HAS-BLED en una población de ámbito hospitalario de nuestro entorno. Esta escala se utiliza en pacientes con el diagnóstico de fibrilación auricular no valvular (no asociada a estenosis mitral significativa ni a cirugía valvular).

#### **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Su participación en este estudio no requerirá de procedimientos extraordinarios a los que se realizan rutinariamente en la planta de Cardiología.

Por el hecho de participar en este estudio no se le suministrará ninguna medicación ni se realizará ninguna intervención que no sea la habitual de la práctica clínica. Tampoco será preciso que permanezca más tiempo o realice más visitas al centro de las que se realizan en la práctica habitual para el seguimiento de la evolución de su arritmia, la fibrilación auricular.

Simplemente se revisarán y evaluarán su Historia y su Evolución clínica. Si participa en este estudio, los datos sobre el tratamiento farmacológico y su evolución clínica se recogerán en formularios diseñados específicamente con este fin.

Todos los datos se analizarán de forma centralizada por un equipo de profesionales especializados en cardiología y medicina preventiva del Hospital Clínico San Carlos en Madrid.

Este estudio cuenta con las autorizaciones necesarias en España y en este Centro para su realización.

### **BENEFICIOS ESPERADOS Y POSIBLES RIESGOS**

Usted no obtendrá directamente ningún beneficio por su participación en el estudio, dado que los cuidados médicos que recibirá serán los correspondientes a la práctica clínica habitual, y serían los mismos que si no participase en él. No obstante, los datos recogidos en el estudio pueden ayudar a otros pacientes en el futuro que estén en la misma situación que usted.

Si usted lo desea y una vez finalizado el estudio, usted podrá tener acceso a los resultados obtenidos del estudio.

### **VOLUNTARIEDAD DE PARTICIPACIÓN Y RETIRADA DEL ESTUDIO**

Es usted quien tiene que tomar la decisión participar o no libremente y el investigador principal no tomará partido respecto a la decisión que tome, ni la juzgará. Si decide continuar, se le pedirá que verbalice de consentimiento oral. Si posteriormente cambia de idea, puede hacerlo libremente tras informar al investigador principal. No es necesario que explique las razones que le llevan a tomar esa decisión.

Su participación por tanto es de carácter voluntario y si decide no participar o retirarse, no se alterará su relación con el equipo sanitario que le atiende, ni se producirá ningún perjuicio en su seguimiento ni en su tratamiento.

Además, el investigador principal podría suspender este estudio o su participación en él sin solicitar su consentimiento para ello.

### **PROTECCIÓN DE LA INTIMIDAD**

La información obtenida será confidencial y en ningún caso se harán públicos el nombre y apellidos de los pacientes, según establece la legislación sobre protección de datos vigentes en España, Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los investigadores del proyecto sólo tendrán acceso a los datos de la Historia Clínica relativos al estudio, que se recogerán en una base de datos anonimizada. Una vez finalizado el estudio, sus resultados serán publicados en una revista científica sin posibilidad de identificar a los participantes.

### **ACLARACIONES**

Si necesita más aclaraciones respecto a este estudio, por favor contacte con el Investigador Principal Elena Fortuny Frau, teléfono 649773001.

## **11.BIBLIOGRAFÍA**

1. Camm AJ, Lip GYH, 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. *Eur J Cardiovasc Electrophysiol*. octubre de 2012;14(10):1385-413.
2. Authors/Task Force Members:, Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESCEndorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 23 de septiembre de 2016;
3. Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of atrial fibrillation in Spain in the past 20 years. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. julio de 2013;66(7):561-5.
4. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 12 de enero de 2012;366(2):120-9.
5. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. abril de 2014;67(4):259-69.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2 de diciembre de 2014;64(21):e1-76.
7. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis*. febrero de 2011;104(2):115-24.
8. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM.

Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 1 de agosto de 1994;74(3):236-41.

9. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* abril de 2006;27(8):949-53.

10. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, 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). *Eur Heart J.* octubre de 2010;31(19):2369-429.

11. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 31 de agosto de 2004;110(9):1042-6.

12. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 29 de abril de 1982;306(17):1018-22.

13. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 16 de octubre de 1998;82(8A):2N-9N.

14. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J.* agosto de 2007;28(16):1962-7.

15. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol.* octubre de 2000;36(4):1303-9.

16. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda J-G, Van Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* octubre de 2011;13(10):1375-85.

17. Braunwald, Libby, Mann, Zipes. *Tratado de Cardiología. Texto de Medicina Cardiovascular.* 8.<sup>a</sup> ed. Vol. 1. Elsevier Saunders;

18. Hurst, Fuster V, O'Rourke. The Heart. 12.<sup>a</sup> ed. Vol. 1. Mc Graw Hill;
19. Morady F. Mechanisms and catheter ablation therapy of atrial fibrillation. *Tex Heart Inst J*. 2005;32(2):199-201.
20. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1 de octubre de 1995;92(7):1954-68.
21. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 16 de marzo de 1994;271(11):840-4.
22. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-A, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. abril de 2012;9(4):632-696.e21.
23. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. abril de 2009;11(4):423-34.
24. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. septiembre de 1993;56(3):539-49.
25. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular

arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. noviembre de 1991;84(5 Suppl):III236-244.

26. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. enero de 2014;174(1):107-14.

27. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1 de junio de 2009;103(11):1572-7.

28. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJA, Witteman JCM. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J*. diciembre de 2008;156(6):1163-9.

29. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 25 de enero de 2011;57(4):427-36.

30. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Moorthy MV, Buring JE, Albert CM. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *JAMA*. 3 de diciembre de 2008;300(21):2489-96.

31. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet*. agosto de 2009;41(8):876-8.

32. Macle L, Cairns JA, Andrade JG, Mitchell LB, Nattel S, Verma A, et al. The 2014 Atrial Fibrillation Guidelines Companion: A Practical Approach to the Use of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines. *Can J Cardiol*. octubre de 2015;31(10):1207-18.

33. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. abril de 2010;31(8):967-75.

34. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 1 de febrero de 2015;36(5):288-96.

35. 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. *Eur Heart J*. noviembre de 2005;26(22):2422-34.

36. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke J Cereb Circ*. agosto de 1991;22(8):983-8.

37. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 8 de septiembre de 1998;98(10):946-52.

38. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986--1996. *Eur Heart J*. abril de 2001;22(8):693-701.

39. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med*. 14 de enero de 2013;173(1):29-35.

40. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 11 de septiembre de 2003;349(11):1019-26.

41. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 21 de enero de 2014;129(3):e28-292.

42. Miller PSJ, Andersson FL, Kalra L. Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke J Cereb Circ*. febrero de 2005;36(2):360-6.

43. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 16 de octubre de 2012;60(16):1581-98.

44. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 1 de octubre de 2002;113(5):359-64.

45. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the

- Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 1 de octubre de 2002;113(5):359-64.
46. Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* mayo de 2011;4(3):313-20.
47. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2 de diciembre de 2014;130(23):e199-267.
48. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* mayo de 2006;119(5):448.e1-19.
49. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke J Cereb Circ.* febrero de 1997;28(2):316-21.
50. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Longaker RA. Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* junio de 1995;129(6):1204-15.
51. Corrado G, Tadeo G, Beretta S, Tagliagambe LM, Manzillo GF, Spata M, et al. Atrial thrombi resolution after prolonged anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Chest.* enero de 1999;115(1):140-3.
52. Lip GYH, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol.* 14 de abril de 2015;65(14):1385-94.
53. Lip GYH. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* octubre de 2011;8(10):602-6.
54. Olesen JB, Lip GYH, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, et al. Bleeding risk in «real world» patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost JTH.* agosto de 2011;9(8):1460-7.
55. 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.* 13 de junio de 2001;285(22):2864-70.
56. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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*. febrero de 2010;137(2):263-72.

57. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 11 de julio de 1994;154(13):1449-57.

58. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: The stroke prevention in atrial fibrillation study. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 1995;5(3):147-57.

59. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J*. agosto de 2006;27(16):1979-2030.

60. 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. *Can J Cardiol*. octubre de 2014;30(10):1114-30.

61. Patel AD, Tan MK, Angaran P, Bell AD, Berall M, Bucci C, et al. Risk stratification and stroke prevention therapy care gaps in Canadian atrial fibrillation patients (from the Co-ordinated National Network to Engage Physicians in the Care and Treatment of Patients With Atrial Fibrillation chart audit). *Am J Cardiol*. 1 de marzo de 2015;115(5):641-6.

62. Carles M, Brosa M, Souto JC, Garcia-Alamino JM, Guyatt G, Alonso-Coello P. Cost-effectiveness analysis of dabigatran and anticoagulation monitoring strategies of vitamin K antagonist. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:289.

63. Fuster V, Chinitz JS. Net clinical benefit of warfarin: extending the reach of antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 15 de mayo de 2012;125(19):2285-7.

64. Caldeira D, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*.

marzo de 2015;262(3):516-22.

65. Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. *J Cardiol*. diciembre de 2015;66(6):466-74.

66. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. 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*. noviembre de 2010;138(5):1093-100.

67. Apostolakis S, Lane DA, Buller H, Lip GYH. Comparison of the CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Thromb Haemost*. noviembre de 2013;110(5):1074-9.

68. Barnes GD, Gu X, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, Kozlowski J, et al. The predictive ability of the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores for bleeding risk in atrial fibrillation: the MAQI(2) experience. *Thromb Res*. agosto de 2014;134(2):294-9.

69. Dzeshka MS, Lane DA, Lip GYH. Stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: navigating the alphabet soup of risk-score acronyms (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>, HAS-BLED, ATRIA, and more). *Clin Cardiol*. octubre de 2014;37(10):634-44.

70. Cotté F-E, Chaize G, Kachaner I, Gaudin A-F, Vainchtock A, Durand-Zaleski I. Incidence and cost of stroke and hemorrhage in patients diagnosed with atrial fibrillation in France. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. febrero de 2014;23(2):e73-83.

71. Fitch K, Broulette J, Kwong WJ. The economic burden of ischemic stroke and major hemorrhage in medicare beneficiaries with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective claims analysis. *Am Health Drug Benefits*. junio de 2014;7(4):200-9.

72. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. abril de 2012;5(2):312-8.

73. Lau YC, Lip GY, Gallego P. Assess bleeding risk with HAS-BLED and assess stroke risk with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc in patients with atrial fibrillation. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. julio de 2014;37(7):699-700.

74. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a «real-world» population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest*. enero de 2013;143(1):179-84.
75. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vílchez JA, Valdés 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. *J Am Coll Cardiol*. 10 de diciembre de 2013;62(23):2199-204.
76. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. [Morbidity and mortality in patients treated with oral anticoagulants]. *Rev Esp Cardiol*. diciembre de 2007;60(12):1226-32.
77. Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol*. febrero de 2012;259(2):212-24.
78. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart Br Card Soc*. abril de 2005;91(4):472-7.
79. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat A, investigators of the CALIFA study. Degree of Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation in Spain: Need to Minimize Biases and Contextualize Results. Response by Anguita Sánchez et al. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. marzo de 2016;69(3):356.
80. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á, CALIFA study researchers. Quality of Vitamin K Antagonist Anticoagulation in Spain: Prevalence of Poor Control and Associated Factors. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. septiembre de 2015;68(9):761-8.
81. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Anticoagulation Control in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Attended at Primary Care Centers in Spain: The PAULA Study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. septiembre de 2015;68(9):769-76.
82. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C, investigators of the ANFAGAL (ANTicoagulación en pacientes con Fibrilación Auricular en el ámbito de atención primaria de GALicia) study. Assessment of Degree of Anticoagulation

Control in Patients With Atrial Fibrillation in Primary Health Care in Galicia, Spain: ANFAGAL Study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* septiembre de 2015;68(9):753-60.

83. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Anticoagulation Control in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Attended at Primary Care Centers in Spain: The PAULA Study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* septiembre de 2015;68(9):769-76.

84. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart Br Card Soc.* abril de 2005;91(4):472-7.

85. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score. *Chest.* noviembre de 2013;144(5):1555-63.

86. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Lip GYH, Marín F. The SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score and decision-making between a vitamin K antagonist or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(2):177-87.

87. 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.* agosto de 1998;105(2):91-9.

88. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest.* noviembre de 2006;130(5):1390-6.

89. 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.* marzo de 2006;151(3):713-9.

90. Hernández-Madrid A, Svendsen JH, Lip GYH, Van Gelder IC, Dobreanu D, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Cardioversion for atrial fibrillation in current European practice: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* junio de 2013;15(6):915-8.

91. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A

new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 19 de julio de 2011;58(4):395-401.

92. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 7 de diciembre de 2015;36(46):3258-64.

93. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet Lond Engl*. 4 de junio de 2016;387(10035):2302-11.

94. Lip GYH, Lane DA, Buller H, Apostolakis S. Development of a novel composite stroke and bleeding risk score in patients with atrial fibrillation: the AMADEUS Study. *Chest*. diciembre de 2013;144(6):1839-47.

95. Dzeshka MS, Lip GYH. Specific risk scores for specific purposes: use CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc for assessing stroke risk, and use HAS-BLED for assessing bleeding risk in atrial fibrillation. *Thromb Res*. agosto de 2014;134(2):217-8.

96. García-Fernández A, Marín F, Roldán V, Galcerá-Jornet E, Martínez-Martínez JG, Valdés M, et al. The HAS-BLED score predicts long-term major bleeding and death in anticoagulated non-valvular atrial fibrillation patients undergoing electrical cardioversion. *Int J Cardiol*. 15 de agosto de 2016;217:42-8.

97. Okumura K, Inoue H, Atarashi H, Yamashita T, Tomita H, Origasa H, et al. Validation of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: an analysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2014;78(7):1593-9.

98. Guo Y, Apostolakis S, Blann AD, Wang H, Zhao X, Zhang Y, et al. Validation of contemporary stroke and bleeding risk stratification scores in non-anticoagulated Chinese patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 30 de septiembre de 2013;168(2):904-9.

99. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 30 de enero de 2008;27(2):157-172-212.

100. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net clinical benefit of warfarin in patients

with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 15 de mayo de 2012;125(19):2298-307.

101. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 28 de agosto de 2012;60(9):861-7.

102. Omran H, Bauersachs R, Rübenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER). *Thromb Haemost*. julio de 2012;108(1):65-73.

103. Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T, Marín F, Rubboli A, Lip GYH. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost*. octubre de 2011;106(4):569-71.

104. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost*. octubre de 2011;106(4):572-84.

105. Puurunen MK, Kiviniemi T, Schlitt A, Rubboli A, Dietrich B, Karjalainen P, et al. CHADS2, CHA2DS2-VASc and HAS-BLED as predictors of outcome in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. abril de 2014;133(4):560-6.

106. Lane DA, Lip GYH. Use of the HAS-BLED bleeding score in real-life settings. *Thromb Res*. julio de 2014;134(1):202.

107. Gulec S. Possible limitations of using the HAS-BLED bleeding score in real life settings. *Thromb Res*. junio de 2014;133(6):959-60.

108. Gulec S. Misinterpretation of the HAS-BLED bleeding score by end-users. *Thromb Res*. julio de 2014;134(1):203.

109. Lip GYH, 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. *J Am Coll Cardiol*. 11 de enero de 2011;57(2):173-80.

110. Suzuki M, Matsue Y, Nakamura R, Matsumura A, Hashimoto Y. Improvement of HAS-BLED bleeding score predictive capability by changing the definition of renal dysfunction in Japanese atrial fibrillation patients on anticoagulation therapy. *J Cardiol*. diciembre de 2014;64(6):482-7.

111. 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*. 1 de septiembre de 2009;151(5):297-305.

112. Lip GYH, Bongiorni MG, Dobreaanu D, Lewalter T, Hastrup Svendsen J, Blomström-Lundqvist C, et al. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. octubre de 2013;15(10):1526-32.

113. Ahrens I, Lip GYH, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. julio de 2010;104(1):49-60.

114. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*. octubre de 2010;160(4):635-41.

115. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 17 de septiembre de 2009;361(12):1139-51.

116. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 7 de abril de 2016;37(14):1145-53.

117. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 15 de agosto de 2009;374(9689):534-42.

118. Park J-W, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, et al. Left

atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1 de abril de 2011;77(5):700-6.

119. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 27 de noviembre de 2013;310(20):2191-4.

120. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation.* 25 de septiembre de 2012;126(13):1630-9.

121. Hammerstingl C, Omran H. Perioperative bridging of chronic oral anticoagulation in patients undergoing pacemaker implantation--a study in 200 patients. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* septiembre de 2011;13(9):1304-10.

122. Dobreanu D, Svendsen JH, Lewalter T, Hernández-Madrid A, Lip GYH, Blomström-Lundqvist C, et al. Current practice for diagnosis and management of silent atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* agosto de 2013;15(8):1223-5.

123. Al-Turaiki AM, Al-Ammari MA, Al-Harbi SA, Khalidi NS, Alkatheri AM, Aldebari TM, et al. Assessment and comparison of CHADS2, CHA2DS2-VASc, and HAS-BLED scores in patients with atrial fibrillation in Saudi Arabia. *Ann Thorac Med.* junio de 2016;11(2):146-50.

124. Kamran SH, Muzammil SM, Kamal AK. Is HAS-BLED score better than CHADS2 and HEMOR2RHAGES schemes in assessing 1 year risk of major bleed in atrial fibrillation patients? *JPMA J Pak Med Assoc.* febrero de 2013;63(2):281-2.

125. Abumuaileq RR-Y, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo-Diéguez A, Álvarez-Iglesias D, et al. Comparative evaluation of HAS-BLED and ATRIA scores by investigating the full potential of their bleeding prediction schemes in non-valvular atrial fibrillation patients on vitamin-K antagonists. *Int J Cardiol.* 20 de octubre de 2014;176(3):1259-61.

126. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the

HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. septiembre de 2014;40(3):277-84.

127. Capodanno D, Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, Senni M, Valsecchi O, et al. Predictive accuracy of CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores in patients without atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and discharged on dual antiplatelet therapy. *Int J Cardiol*. 15 de noviembre de 2015;199:319-25.

128. Fauchier L, Chaize G, Gaudin A-F, Vainchtock A, Rushton-Smith SK, Cotté F-E. Predictive ability of HAS-BLED, HEMORR2HAGES, and ATRIA bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation. A French nationwide cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 15 de agosto de 2016;217:85-91.

129. Lip GYH, Lin H-J, Hsu H-C, Su T-C, Chen M-F, Lee Y-T, et al. Comparative assessment of the HAS-BLED score with other published bleeding risk scoring schemes, for intracranial haemorrhage risk in a non-atrial fibrillation population: the Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol*. 3 de octubre de 2013;168(3):1832-6.

130. García-Fernández A, Marín F, Roldán V, Galcerá-Jornet E, Martínez-Martínez JG, Valdés M, et al. The HAS-BLED score predicts long-term major bleeding and death in anticoagulated non-valvular atrial fibrillation patients undergoing electrical cardioversion. *Int J Cardiol*. 15 de agosto de 2016;217:42-8.

131. Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Młodawska E, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Dobrzycki S, et al. Do CHA2 DS2 VASc and HAS-BLED scores influence «real-world» anticoagulation management in atrial fibrillation? 1556 patient registry from the reference cardiology centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. diciembre de 2015;24(12):1297-303.