

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Interna



TESIS DOCTORAL

Situación del riesgo de embolia y de hemorragia según las escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular crónica, en un centro de salud de Madrid

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Fernández Arranz

Director

Luis A. Álvarez-Sala Walther

Madrid, 2016

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO DE
INVESTIGACION EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**Situación del riesgo de embolia y de hemorragia según las
escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en
pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular crónica,
en un centro de salud de Madrid**

AUTOR: María Fernández Arranz

DIRECTOR: Prof. Dr. D. Luis A. Álvarez-Sala Walther

Madrid, Octubre 2015

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a mi familia y amigos por toda su ayuda en este largo proceso, por estar siempre a mi lado para darme ánimos, y por alentarme a no tirar la toalla y continuar adelante. En especial a mi marido, por estar siempre de mi lado y sonreírme en los momentos de mayor desesperación, consiguiendo que siga adelante un día y otro día. A mis padres y hermanos, por comprenderme y animarme.

También a mi director de tesis el Dr. Álvarez-Sala Walter por su interés y sus consejos, correcciones y aportaciones para llevar a buen puerto este proyecto. Sin su ayuda no lo habría conseguido.

A mis amigas, Claudia y Sandra por ayudarme con la entrega de la documentación, y con todo lo que hiciera falta, hasta el punto de sentir que tengo una deuda eterna con ellas. Muchas gracias por ser tan buenas amigas y hacer tantos sacrificios para poder entregarla a tiempo.

A todos los que me habéis ayudado y me habéis aguantado y animado, MUCHAS GRACIAS.

María Fernández Arranz

1. ÍNDICE

	3
1. ÍNDICE	4
2. ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	7
3. ÍNDICE DE TABLAS	8
4. ÍNDICE DE FIGURAS	10
1. RESUMEN	12
2. ABSTRACT	18
3. INTRODUCCIÓN	23
Prevalencia	23
Etiopatogenia	25
Tipos de fibrilación auricular y su curso natural	26
Enfermedades cardiovasculares y otras patologías asociadas a la FA	27
Escalas de estratificación de riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos	32
Tratamiento de la fibrilación auricular	41
4. HIPÓTESIS	55
5. OBJETIVOS	56
6. MATERIAL Y MÉTODOS	58
Diseño del estudio	58
Ámbito de estudio	58
Participantes del estudio	59
Variables recogidas	60
Recogida de datos	67
Análisis estadístico	69
Organización	70
Anexos	71
11. RESULTADOS	73
11.1 Descripción de la población al inicio del estudio	73
11.2 Distribución de la población de acuerdo con el score CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ -VASc y HAS-BLED	83
11.3 Distribución de las complicaciones cardiovasculares, hemorragias y mortalidad de la población en el periodo de seguimiento	88
11.4 Correlación de la escala CHADS con la morbilidad, eventos nuevos e incidencia de mortalidad	98
11.5 Correlación de la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc con la morbilidad, eventos nuevos e incidencia de muerte	102
11.6 Correlación de la escala HAS-BLED con la morbilidad, eventos nuevos e incidencia de muerte	106
11.7 Correlación de las escalas CHADS ₂ CHADS ₂ DS ₂ -VASC y HAS-BLED con la morbilidad, eventos nuevos e incidencia de mortalidad	112

11.8	Relación entre el tratamiento indicado y las escalas CHADS ₂ , CHAD ₂ DS ₂ -VASC y HAS-BLED	115
11.9	Grado de control del tratamiento en los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K	120
12.	DISCUSIÓN	127
13.	LIMITACIONES	136
14.	CONCLUSIONES	137
15.	BIBLIOGRAFIA	138

2. INDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAS: ácido acetilsalicílico
ACO: anticoagulante
ACV: accidentes cerebrovasculares
ADO: antidiabéticos orales
AP: atención primaria
AIT: accidente isquémico transitorio
AT III: antitrombina III
AVK: antagonistas de la vitamina K
CEP: centro de especialidades
CS: centro de salud
DM: Diabetes Mellitus
CT: colesterol total
CV: cardioversión
DHP: dihidropiridínicos
ECG: electrocardiograma
ECV: evento cardiovascular
EII: extremidades inferiores
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETE: enfermedad tromboembólica
SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST
FA: fibrilación auricular
FANV: fibrilación auricular no valvular
FDA: Food and Drug Administration
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HBPM: heparinas bajo peso molecular
HNF: heparinas no fraccionadas
HTA: hipertensión arterial
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IAM: infarto agudo de miocardio
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST
IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST
ICP: intervención coronaria percutánea
INR: international normalized ratio

i.v.: intravenoso
MDRD: estimación de filtrado glomerular (Modification of Diet in Renal Disease)
NACO: nuevos anticoagulantes
OR: Odds Ratio
RNM: Resonancia nuclear magnética
RS: ritmo sinusal
RR: Riesgo relativo
SNA: sistema nervioso autónomo
SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño
TA: tensión arterial
TAD: tensión arterial diastólica
TAS: tensión arterial sistólica
TEV: tromboembolismo venoso
TEP: tromboembolismo pulmonar
TRT: tiempo en rango terapéutico
TG: triglicéridos
TRT: tiempo en rango terapéutico
TVP: trombosis venosa profunda
TVS: trombosis venosa superficial
UAT: unidad de apoyo técnico
VI: ventrículo izquierdo
VD: ventrículo derecho

3. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Esquemas de estratificación de riesgo de ACV y tromboembolismo en FA	34
Tabla 2: Datos descriptivos de la muestra de las variables numéricas	72
Tabla 3: Patología de base de la población al inicio del estudio	74
Tabla 4: Descripción de los datos analíticos de la muestra.....	74
Tabla 5: Características de la muestra relacionadas con la fibrilación auricular.....	76
Tabla 6: Distribución de los tratamientos para fibrilación auricular en la muestra .	79
Tabla 7: Porcentaje de pacientes que presentan los distintos componentes de la escala CHADS ₂ al inicio del periodo de seguimiento.....	83
Tabla 8: Porcentaje de pacientes que presentan los distintos componentes de la escala CHADS ₂ tras el periodo de seguimiento.....	84
Tabla 9: Porcentaje de pacientes que presentan los distintos componentes de la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	85
Tabla 10: Porcentaje de pacientes que presentan los distintos componentes de la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc tras el periodo de seguimiento.....	86
Tabla 11: Porcentaje de pacientes que presentan los distintos componentes de la escala HAS-BLED	87
Tabla 12: Complicaciones cardiovasculares, hemorragias y mortalidad durante el periodo de seguimiento.	89
Tabla 13: Distribución de los pacientes que han presentado eventos adversos durante el seguimiento en función de los distintos grupos de eventos y el tratamiento recibido.....	90
Tabla 14: Distribución de los distintos tipos de tratamiento en función de los eventos observados	92
Tabla 15: Distribución de los eventos en relación con la edad tipo de FA y su posible asociación estadística mediante el test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher	93
Tabla 16: Distribución de los eventos totales en relación con distintas variables que intervienen en el control del tratamiento, y su posible significación estadística mediante el test de la Chi cuadrado y exacto de Fisher	94
Tabla 17: Distribución de las muertes según tipo tratamiento antitrombótico con los diferentes tratamientos para cada clase de fármaco y su posible asociación estadística.....	95
Tabla 18: Distribución de las muertes según tipo de FA y rangos de edades del paciente con resultados estadísticos del test de la Chi cuadrado	96
Tabla 19: Distribución de muertes en función de patologías prospectivas seguidas y asociación estadística mediante el test de la Chi cuadrado	97
Tabla 20: Distribución de los eventos totales en relación con distintas variables que intervienen en el control del tratamiento, y su posible significación estadística mediante el test de la Chi cuadrado y exacto de Fisher	97

Tabla 21: Puntuaciones de la escala CHADS ₂ en relación con ictus-AIT, ETE y embolia arterial periférica.....	98
Tabla 22: Puntuaciones en la escala CHADS ₂ en relación con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica y mortalidad total y de causa cardiovascular	99
Tabla 23: Distribución de las causas de muerte en función de la escala CHADS ₂	101
Tabla 24: Puntuaciones de la escala CHA ₂ DS ₂ VASc y relación con ictus-AIT, ETE y embolia arterial periférica.....	102
Tabla 25: Puntuaciones en la escala CHA ₂ DS ₂ VASc en relación con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica y mortalidad total y de causa cardiovascular	103
Tabla 26: Distribución de las causas de muerte en función de la escala CHA ₂ DS ₂ VASc.....	105
Tabla 27: Puntuaciones de la escala HAS-BLED en relación con sangrados, tipos de sangrados y mortalidad total y cardiovascular	107
Tabla 28: Distribución de los tratamientos antitrombóticos en función de la escala HAS-BLED.....	109
Tabla 29: Porcentajes por puntuaciones de la escala HAS-BLED de los tratamientos anticoagulantes.....	109
Tabla 30: Distribución de las causas de muerte en función de la escala HAS-BLED	110
Tabla 31: Distribución de los pacientes que han presentado eventos adversos durante el seguimiento en función de los distintos grupos de eventos	121

4. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema de la cascada de la coagulación.....	43
Figura 2: Mecanismo de acción (diana) de los nuevos fármacos anticoagulantes orales y parenterales. Adaptada de Weitz y Bates ¹⁴	48
Figura 3: Distribución por sexo y franja de edad de la muestra del estudio	74
Figura 4: Patología concomitante en función del tipo de FA de la muestra	76
Figura 5: Distribución de los pacientes de la muestra por el filtrado glomerular estadio de enfermedad renal crónica.....	77
Figura 6: Distribución de los distintos tratamientos por número de pacientes en la muestra estudiada.....	79
Figura 7: Distribución de los tratamientos para control ritmo y/o de la frecuencia cardiaca sin tener en cuenta las asociaciones de los mismos	80
Figura 8: Distribución de los distintos tipos de tratamiento de la FA en función del tipo de la misma.....	81
Figura 9: Distribución numérica de los distintos tipos de tratamientos para la fibrilación auricular en la población a estudio	82
Figura 10: Porcentaje de pacientes según escala CHADS ₂	83
Figura 11: Porcentaje de pacientes según escala CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	85
Figura 12: Porcentaje de pacientes según las puntuaciones de la escala HAS-BLED ..	87
Figura 13: Porcentaje de pacientes según su distribución en los 3 scores	88
Figura 14: Distribución de los distintos tipos de tratamiento en función de los eventos observados	91
Figura 15: Distribución de los distintos eventos cardiovasculares según el score CHADS ₂	100
Figura 16: Puntuaciones de la escala CHADS ₂ relacionadas con la mortalidad total y mortalidad cardiovascular	101
Figura 17: Distribución de los distintos eventos cardiovasculares según el score CHA ₂ DS ₂ VASc	104
Figura 18: Puntuaciones de la escala CHA ₂ DS ₂ VASc, relacionadas con la mortalidad total y mortalidad cardiovascular.....	105
Figura 19: Distribución de los distintos eventos cardiovasculares en función de la distribución de las puntuaciones de la escala HAS-BLED	108
Figura 20: Sangrados mayores y menores en relación con puntuación en la escala HAS-BLED	108
Figura 21: Puntuaciones de la escala HAS-BLED, relacionadas con la mortalidad total y mortalidad cardiovascular	111
Figura 22: Distribución de los eventos totales según las escalas CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ VASc y HAS-BLED	113
Figura 23: Distribución de eventos cardiovasculares según las escalas CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ VASc y HAS-BLED (sin muertes ni hemorragias)	113

Figura 24: Distribución de eventos cardiovasculares y muertes cardiovasculares según las escalas CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ VASc y HAS-BLED	114
Figura 25: Distribución de eventos cardiovasculares totales según las escalas CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ VASc y HAS-BLED (con muertes cardiovasculares y hemorragias).....	114
Figura 26: Distribución de las muertes según las escalas CHADS ₂ , CHA ₂ DS ₂ VASc y HAS-BLED	115
Figura 27: Distribución de tratamiento antitrombótico en función de las puntuaciones de la escala CHADS ₂	115
Figura 28: Distribución de tratamiento antitrombótico en función de las puntuaciones de la escala CHA ₂ DS ₂ VASc.....	116
Figura 29: Distribución de tratamiento antitrombótico en función de las puntuaciones de la escala HAS-BLED.....	117
Figura 30: Distribución de los pacientes según el riesgo ACV y tromboembolismo con las escalas CHADS ₂ y CHA ₂ DS ₂ VASc	117
Figura 31: Distribución de los distintos tratamientos en función de la estratificación de riesgo con la escala CHADS ₂	118
Figura 32: Distribución de los distintos tratamientos en función de la estratificación de riesgo con la escala CHA ₂ DS ₂ VASc	119
Figura 33: Distribución de los distintos tratamientos en función de la estratificación de riesgo con la escala HAS-BLED	119
Figura 34: Porcentaje de pacientes según la proporción de tiempo en rango terapéutico según los métodos de TRT directo y de Rosendaal	120
Figura 35: Distribución de los pacientes con tratamiento con AVK en función de mal control o buen control con ambos métodos de cálculo del TRT	121
Figura 36: Distribución de los pacientes que han presentado eventos adversos durante el seguimiento en función de los distintos grupos de eventos.....	122
Figura 37: Distribución de los subtipos de sangrado en función del TRT y su buen control o mal control.....	123
Figura 38: Distribución de las hemorragias durante el seguimiento y en función del control del INR medido por el TRT.....	123
Figura 39: Distribución en la escala HAS-BLED de los pacientes con mal control y buen control según el TRT directo y el método de Rosendaal.....	124
Figura 40: Filtrado glomerular y clasificación en función del TRT Rosendaal.....	124
Figura 41: Estratificación de edad y distribución en función del TRT Rosendaal.....	125
Figura 42: Relación entre TRT bien/mal controlado y lugar de seguimiento del INR	125
Figura 43: Distribución de los pacientes con mal control y buen control según las comorbilidades descritas en la tabla	126

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica, consistente en la desorganización total de la actividad eléctrica de la aurícula y ausencia de contracción auricular ordenada. Las últimas guías americanas AHA/ACC/HRS del 2014 definen “fibrilación auricular no valvular” (FANV) como aquella que aparece en ausencia de estenosis mitral reumática, prótesis valvular cardíaca o reparación valvular mitral, que en la FA en la que basamos este trabajo.

La prevalencia estimada de fibrilación auricular en el mundo desarrollado es de un 1,5-2%, cuya incidencia aumenta escalonadamente en función de las décadas de la vida, siendo la edad media presentación entre los 75 y los 85 años. En España se estima que la FA afecta a un 8,5% de la población mayor de 60 años, es decir que existen más de 1 millón de personas con FA, de los cuales más de 90.000 se encuentran sin diagnosticar.

La FA puede aparecer como consecuencia de una cardiopatía estructural, aunque otras enfermedades extracardíacas también se asocian a la FA, por mecanismos hemodinámicos, como la embolia pulmonar, EPOC, SAOS, o bien por la modulación del SNA, como en el caso del hipertiroidismo.

La importancia de la FA radica en su creciente prevalencia, así como por la importante carga de morbilidad y mortalidad que genera. La FA está asociada a una tasa aumentada de muerte, ACV y otros episodios tromboembólicos, insuficiencia cardíaca y hospitalizaciones, pérdida de calidad de vida, deterioro cognitivo, capacidad reducida para el ejercicio y disfunción ventricular izquierda. El riesgo de muerte es el doble que el de la población sin dicha patología. Y el riesgo de ictus es de 3-5 veces mayor.

Para evitar las complicaciones que presenta la FA se han desarrollado de sistemas de estratificación de riesgo cardiovascular, a partir de los cuales se realiza la elección del tipo de tratamiento antitrombótico, además teniendo en cuenta su coste-efectividad.

El sistema de estratificación de riesgo isquémico y tromboembólico más eficaz es el score CHA₂DS₂-VASc. El mejor sistema de evaluación de riesgo hemorrágico y de uso más fácil, es el HAS-BLED. Ninguno de los esquemas de valoración del riesgo hemorrágico hasta ahora, incluido el HAS-BLED, ofrece la fiabilidad necesaria para condicionar el uso o no de un tratamiento, por lo que las guías le otorgan un papel meramente orientativo, y no se derivan recomendaciones terapéuticas más allá de aconsejar un seguimiento más estrecho en pacientes con alto riesgo hemorrágico.

Aun así son pocos los estudios presentes en nuestro medio y en Atención Primaria. La poca disponibilidad de datos en cuanto a la clasificación de las FANV en nuestro medio, según su riesgo de ictus (escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc) y de sangrado (escala HAS-BLED), justifica el interés de realizar el presente estudio.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar si el índice CHA₂DS₂ -VASc predice de forma adecuada el riesgo de desarrollar complicaciones embólicas asociadas a la FA.
- Investigar si el índice HAS-BLED predice de forma adecuada el riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas en pacientes con FA.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1) Estimar el índice CHA₂DS₂-VASc, CHADS₂ y HAS-BLED en pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.
- 2) Analizar si el índice CHA₂DS₂-VASc y CHADS₂ predicen el riesgo de eventos isquémicos en pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.
- 3) Investigar si el índice CHA₂DS₂-VASc, CHADS₂ y HAS-BLED predicen el riesgo de eventos hemorrágicos en pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.
- 4) Comprobar si el índice HAS-BLED predice el riesgo de eventos embólicos en

pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.

- 5) Determinar grado de adecuación del tratamiento pautado en función de las escalas de valoración de valoración de riesgo tromboembólico (CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC) y hemorrágico (HAS-BLED)
- 6) Determinar el grado de control de tratamiento de pacientes con anticoagulantes orales (ACO) por medio del tiempo en rango terapéutico (TRT) según el índice de Rosendaal y el porcentaje total de INR y su asociación con la existencia de procesos isquémicos o hemorrágicos
- 7) Evaluar las diferencias sociodemográficas, clínicas y evolutivas en pacientes con fibrilación auricular permanente, paroxística o las que asocian episodios de flutter auricular, así como en función del tratamiento pautado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo de pacientes con diagnosticados de Fibrilación Auricular pertenecientes a:

- a. Centro sanitario "San Andrés" de la Comunidad Autónoma de Madrid con una población de 20.372 pacientes en diciembre de 2013. Para lo cual se codificó del programa AP-Madrid. (Código CIE-10 del F32.0 al F32.9).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Presencia de FA documentada por medio de electrocardiograma (ECG) en cualquier medio, sea hospitalario como en atención primaria.
- b. FA no valvular.
- c. Pacientes acudieran de forma periódica a nuestras consultas entre Diciembre 2013 y Marzo 2015.
- d. Pacientes mayores de 18 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Ecocardiograma con la presencia de:
 - Estenosis mitral reumática.
 - Prótesis valvular cardíaca
 - Reparación valvular mitral.
- b. Pérdida del seguimiento.

DEFINICIONES:

- a. Se consideró evento a: eventos isquémicos, eventos embólicos, eventos hemorrágicos o muerte.
- b. Se consideró polimedicación al consumo de 6 ó más fármacos por un mismo paciente.
- c. Se consideró mal control de tiempo de rango terapéutico, es decir más del 65% de los controles de INR se encontraban por debajo de la recomendación, asumiendo que entre dos pruebas consecutivas el aumento o descenso del INR tiene un comportamiento lineal.

Inicialmente se contaba con 907 pacientes con dicha codificación. En el listado no figuraba el nombre de los pacientes, ya que se proporcionaba su CIPA (código de identificación personal autonómica), a través del cual se buscaba su correspondiente historia clínica. Para esas condiciones y asumiéndose una pérdida del 20%, se calculó una muestra aleatorizada de 243. Dicho tamaño muestral ($n = 243$) se estimó mediante la aplicación estadística EPIDAT, con el tamaño poblacional descrito previamente, con un intervalo de confianza del 95% y con un error máximo de precisión del 4%. Finalmente, la muestra resultó de 212 pacientes, ya que el investigador principal dejó de prestar servicios en el centro de estudio y no pudiendo acceder a las historias de los pacientes desde el nuevo emplazamiento.

A través de los datos de AP-Madrid y de la intranet del Hospital Doce de Octubre, se valoró la presencia de eventos isquémicos y hemorrágicos a lo largo del periodo de seguimiento en los pacientes incluidos en el estudio. También se determinó la aparición de otras variables y entidades clínicas asociadas a la fibrilación auricular.

Se consultaron variables epidemiológicas, datos clínicos y tratamiento así como la presencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular. Se calcularon las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc para riesgo tromboembólico y HAS-BLED para riesgo hemorrágico en todos los pacientes.

Por otra parte en el caso de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, se determinó el grado de control del INR (international normalized ratio) durante el periodo de seguimiento. Para ello a través de los datos que constan en los DGPs del

programa AP-Madrid obtenía una gráfica con los datos del INR de los últimos doce meses, siempre dentro del período estudiado (diciembre 2013-marzo 2015) al final del periodo. A partir de los mismos se realizó el análisis del TRT de cada paciente por método de Rosendaal y por porcentaje total de INR.

RESULTADOS

Finalmente se incluyeron 212 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular. La edad media fue de $77,63 \pm 9,17$ años con un discreto predominio de mujeres (52,3%) con un elevado porcentaje de hipertensión arterial (84,9%), diabetes mellitus (29,2%) y dislipemia (21,9%). Se detectaron eventos cardiovasculares en un total de 34 pacientes (16,03%), con un total de 13 fallecimientos (6,13%), 5 de los cuales fueron de causa cardiovascular (2,35%).

Observamos una asociación directa estadísticamente significativa entre la aparición de evento y la polimedicación ($p=0,013$) así como el mal control del TRT por el método de Rosendaal ($p=0,049$). En el análisis univariable se observa como factor de riesgo independiente de evento el índice HAS-BLED con un OR de 1,546 (IC= 1,001-2,389; $p=0,05$). En el análisis multivariante, se observó que eran factores de riesgo independientes para la aparición de evento, la edad con un OR de 1,061 (IC=1,009-1,114; $p=0,002$), el CHA₂DS₂-VASc con un OR de 1,346 (IC=1,062-1,706; $p=0,014$), el HAS-BLED con un 1,759 (IC=1,197-2,584; $p=0,014$) y el ser polimedicado con un 3,748 (IC= 1,260-11,149; $P= 0,018$).

Si analizamos las hemorragias, no se detectan factores de riesgo independientes. El porcentaje de pacientes en rango terapéutico en los que presentaban tratamiento con dicumarínicos fue de 41-43% para los métodos de TRT directo y Rosendaal respectivamente. En relación con el mal control del TRT el HAS-BLED también fue un marcador de riesgo independiente en el análisis multivariante. El HAS-BLED presentaba una OR de 1,847, (IC=1,188-2,874) con una p de 0,006.

En cuanto a mortalidad, en la regresión logística realizada, se obtuvo como factores de riesgo independiente la edad con un OR 1,18 (IC=1,073-1,315 con $p=0,001$),

la demencia con un OR de 4,35 (IC=1,31-14,34 con una p=0,016) frente a los que no padecen. También resultaron significativas las escalas de estratificación CHA₂DS₂-VASC con una OR de 1,437 (IC=1,002-2,06 con una p=0,049), y el HAS-BLED con un OR de 3,336 (IC=1,75-6,33 con una p<0,01) respectivamente. En el caso de la escala CHADS₂ no obtuvo significación estadística.

CONCLUSIONES

El aumento de un punto en cada una de las escalas CHA₂DS₂-VASC y HAS-BLED, supone un aumento en el riesgo de presentación de eventos cardiovasculares y de mortalidad.

En el caso del HAS-BLED además se comporta como predictor de mal control del TRT en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

La variación en un punto en las escala CHADS₂, no aumenta de forma estadísticamente significativa el riesgo de eventos cardiovasculares, hemorrágicos y mortalidad.

Palabras clave: Fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento anticoagulante, sangrado, ictus, atención primaria.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common type of arrhythmia in the clinical practice, characterized by uncoordinated atrial contraction due to a disorganized electrical signals leading in an irregular heart contraction and therefore heartbeat. The current guidelines for the management of patients with AF, AHA/ACC/HRS 2014, define AF as “nonvalvular atrial fibrillation“ (NVAf) like the one which appear in the absence of major valve diseases as rheumatic mitral stenosis, heart valve replacement or mitral valve restoration. This study is just focus on NVAf.

The prevalence of AF in developed countries has been estimated between 1.5-2%, with a growing incidence with the aging, being between 75 to 85 years the mean age at presentation. The estimated prevalence of AF in Spain is 8.5% in a population over 60 years, so 1 million of Spaniards has AF, and 90,000 of them are undiagnosed.

AF used to be a consequence of some structural hearth abnormalities, but other non-cardiac diseases can lead ini AF by hemodynamic mechanism as pulmonary embolism, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), sleep apnoea, or by sympathetic stimulation as hyperthyroidism.

AF is a global health problem, because is associated with several complications, as stroke, thromboembolism, congestive heart failure, and hospital admission and therefore losses on the quality of life, cognitive impairment, reduction of exercise capacity and left ventricular dysfunction. It has been estimated that AF alone increases 2-fold the risk of death, and between 3 and 5 fold of ischaemic stroke.

Several scores has been developed to stratify the cardiovascular risk to help in the decision of choosing the antithrombotic treatment. These scores as well analyse cost-effectiveness of antithrombotic therapies in order to avoid AF complications.

CHA₂DS₂- VASC is the most effective score to assess the ischaemic and thromboembolic risk. HAS- BLED is the best assessing haemorrhagic risk as well as the easiest one. However the scores for haemorrhagic risk, even the HAS-BLED, are just able to give an advice about the use of antithrombotic therapies, but these recommendations should be always individualized for each singular patient.

There are just a few studies about AF prevalence among patients followed up by General Practitioners, and therefore there is not enough data about NVAf classification in our population, regarding the stroke risk (CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASC score) or the bleeding risk (HAS-BLED score), so our study is justified.

OBJETIVES

MAIN OBJECTIVES

- To determine CHA₂DS₂-VASC score accuracy to predict the AF's thromboembolic complications.
- To determine HAS-BLED score accuracy to predict the AF's haemorrhagic complications.

SECONDARY OBJECTIVES

1. To determine CHA₂DS₂-VASC, CHADS₂ and HAS-BLED score among patients with permanent AF followed up in our surgery.
2. To determine CHA₂DS₂-VASC and CHADS₂score accuracy to predict the AF's related strokes among patients with permanent AF followed up in our surgery.
3. To determine if CHA₂DS₂-VASC, CHADS₂ and HAS-BLED score are able to predict AF's related haemorrhagic events among patients with permanent AF followed up in our surgery.
4. To determine HAS-BLED score accuracy to predict the AF's embolic events among patients with permanent AF followed up in our surgery.
5. To determine the relationship between the antithrombotic prescriptions in our population and the recommendations by CHAD₂DS₂-VASC, CHADS₂ and HAS-BLED.

6. To determine the assessment of patient under oral anticoagulant therapies using therapeutic time in range (TTR) using Rosendaal Method and INR range and their association with the development of ischaemic and haemorrhagic events.

7. To assess differences in demographical, clinical, changes among evolution and therapy between patients with permanent AF, paroxysmal AF, of AF with usually associated atrial flutter.

METHODS

Prospective and observational study in patients diagnosed of AF belonging to:

1. - “San Andrés General Practitioner” from Comunidad Autónoma de Madrid involving a total population of 20,372 patients in December 2013, using the codification of AP- Madrid program (CIE-10 from F32.0 to F32.9 code).

INCLUSION CRITERIA

- a. Documented AF by electrocardiogram (ECG)
- b. Nonvalvular diseases
- c. Follow up at the Surgery between December 2013 and March 2015
- d. Patients >18 year-old

EXCLUSION CRITERIA

- a. Echocardiogram showing:
 - Rheumatic valve stenosis
 - Valve replacement
 - Mitral valve restoration
- b. Follow up losses.

DEFINITIONS

- a. Events were defined as ischaemic events, embolic events, haemorrhagic events and death.
- b. We considered patients treated with polypharmacy when they used 6 or more drugs.
- c. We considered poor therapeutic time range when more than de 65% of the INR test were below the recommendation, assuming a lineal behaviour of the changes on the INR between 2 different determinations.

We selected 907 patients with AF. Each patient was properly labelled with a personal identification code (CIPA) which was connected with their personal history to ensure the patient privacy. We determine the sample size at 243 assuming 20% of losses during the follow up, using EPIDAT as statistical analyses with a confidence interval of 95% and with a maximum standard error of 4%. At the end, the size sample was 212 patients due to migration of principal investigator to a new centre after a change.

Demographic data, clinical features, treatments, and the presence of classical vascular risk factors were retrieved from the medical records. We also calculated CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED scores. The identification of events or death relied on Doce de Octubre Hospital and AP-Madrid medical records.

TRT was obtained from each personal patient's INR chart recorded at DGPs, and Rosendaal index was calculated with this information as well as INR total percentage.

RESULTS

We studied 212 patients with AF. The mean age was 77.63 – 9.17 years with a slight female dominance (52.3%) and a high percentage of high blood pressure (84.9%), diabetes mellitus (29.2%) and dyslipidemia (21.9%). We found cardiovascular events in 34 patients (16.03%) with 13 deaths (6.13%) 5 of them were due to cardiovascular event (2.35%).

Cardiovascular events were directly associated with patients under polypharmacy (p=0.013) and a poor TRT (p=0.049). Univariate analyses showed HAS-BLAB as a risk factor independent for event with an OR of 1.564 (CI 1.001- 2.389; p=0.05) Multivariate analyses showed that the age (OR 1.061 [1.009-1.114], p=0.002), CHADS-VAS (OR 1.346 [1.062-1.706], p=0.014), HAS-BLED (OR 1.759 [1.197-2,584], p= 0.014] and polypharmacy (OR 3.748 [1.26-11.149], p=0.018).

When we studied the risk of bleeding we did not find any independent risk factors.

Logistic regression identified the independent predictors for death were identified age (OR 1.18 [CI=1.073-1.315,p=0.001]), cognitive impairment(OR de 4.35 [CI=1.31-14.34, p=0.016]), CHA₂DS₂-VASc score(OR 1.437 [IC=1.002-2.06, p=0.049]), and HAS-BLED score (OR 3.336 [IC=1.75-6.33, p<0.01])

CONCLUSIONS

There is a lineal association betweenCHA₂ DS₂-VASc and HAS-BLED scores and the risk of cardiovascular events and death. Therefore, a highest score means a highest risk.

HAS-BLED is also a good marker of poor TRT in patients under treatment of anticoagulant therapies.

Keywords: atrial fibrillation, thromboembolic disease, anticoagulant treatment, bleeding, stroke, primary care.

3. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica. Consiste en la desorganización total de la actividad eléctrica de la aurícula y ausencia de contracción auricular ordenada^{1,2}.

Las últimas guías americanas AHA/ACC/HRS 2014 para el manejo de pacientes con FA definen “fibrilación auricular no valvular” (FANV) como aquella que aparece en ausencia de estenosis mitral reumática, prótesis valvular cardíaca o reparación valvular mitral³. En el trabajo que se va a exponer sólo se van a incluir pacientes con FANV.

Según los últimos datos, la prevalencia estimada de fibrilación auricular en el mundo desarrollado es de un 1,5-2%, y la media de edad de la población general que presenta esta patología está entre los 75 y los 85 años⁴. La principal fuente de datos epidemiológicos sobre fibrilación auricular, proceden del estudio Framingham⁵. Su prevalencia aumenta con la edad (4-5% >65 años 9% >80 años)⁶. La relevancia actual de la FA está condicionada por su creciente prevalencia así como por la importante carga de morbilidad y mortalidad que genera.⁷

Prevalencia

En Europa, el estudio Rotterdam analizó la incidencia y prevalencia en una población mayor de 55 años durante 7 años. La prevalencia de FA (fibrilación auricular) fue del 5,5% en la población total, observándose un aumento con la edad. El riesgo de sufrir FA a lo largo de la vida fue del 23,8% en varones y el 22,2% en mujeres⁸.

La prevalencia aumenta con la edad y este aumento no varía en función de la etnia ni del sexo de los pacientes. En la población mayor de 80 años, hemos pasado de una prevalencia de 1,3% en 2005 a una prevalencia estimada en 2050 de 4,5%. En el estudio

ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) se prevé un aumento de la prevalencia de FA en la población, llegando en el año 2050 a la cifra de 5,6 millones¹¹.

En los últimos estudios realizados en España, la prevalencia es alta y concordante con otras poblaciones¹². El estudio CARDIOTENS¹³ describía una prevalencia de FA crónica, de forma general, del 4,8% en España en 1999. Posteriormente el estudio REGICOR, observaba una prevalencia del 0,7%, pero no estaba diseñado para población con FA. Además, excluía a la población de 75 años en adelante¹⁴. El estudio PREV-ICTUS¹⁵ estudiaba por medio de un electrocardiograma (ECG), pacientes de más de 60 años y detectaba una prevalencia de FA del 8,5%. La prevalencia de fibrilación auricular en la población general española mayor de 40 años es del 4,4% y similar en ambos sexos⁶. Se estima en más de 1 millón de los pacientes con fibrilación auricular en la población española, de los que más de 90.000 están sin diagnosticar.

A nivel hospitalario, también se han desarrollado estudios para estimar la prevalencia de FA. El estudio ESFINGE, realizado en 2012, incluía pacientes con FA ingresados en servicios de medicina interna o geriatría con una edad ≥ 70 años. La prevalencia total fue del 31,3%. El 88,7% ya presentaba la FA como antecedente médico previo al ingreso¹⁶. En 2012 también se llevó a cabo el estudio Val-FAAP, realizado en atención primaria. Se trata de un estudio epidemiológico, descriptivo y transversal de ámbito nacional, en condiciones de práctica clínica. En este estudio la prevalencia de FA fue del 6,1%, porcentaje que iba en ascenso en relación con la edad, la HTA y el sexo masculino¹⁷. La fibrilación auricular más frecuente fue la FA permanente en un 45,3% de los casos. En el estudio AFABE¹⁸, el objetivo era determinar la prevalencia de FA en una población mayor de 60 años elegida de forma aleatoria. A estos pacientes se les realizó un electrocardiograma en el centro de salud, obteniéndose una prevalencia de 10,9%, de la cual un 20,1% era desconocida.

En definitiva, podríamos afirmar que la prevalencia de FA en la población española coincide con la estimada en otras poblaciones, y además es elevada. No obstante, cabe mencionar que la realización de estudios de prevalencia de FA en nuestro medio es escasa.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de FA encontramos la edad avanzada, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, valvulopatías y la cardiopatía isquémica. Por otro lado también existen factores de riesgo ecocardiográficos de FA no valvular, como son la dilatación del ventrículo izquierdo, adelgazamiento de la pared del ventrículo izquierdo (VI) y la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)¹⁹.

Como ya se ha mencionado, la prevalencia de FA está íntimamente ligada a la edad avanzada^{11, 20}. Es algo más prevalente en varones, aunque las prevalencias son muy similares entre hombres y mujeres, salvo en los pacientes mayores de 80, en la que es más frecuente en el sexo femenino. La prevalencia aumenta debido al envejecimiento de la población, a la mayor esperanza de vida de pacientes con cardiopatías. También ha aumentado el número de ingresos en las últimas décadas hasta en un 66%²¹. Esta asociación con la edad, se vio en el estudio de Framingham, pero también se ha confirmado en muchos otros estudios realizados posteriormente.

Etiopatogenia

La FA es un ritmo auricular rápido, 400-600 lpm, desordenado y desincronizado, sustentado por la presencia de múltiples circuitos auriculares que activan de forma irregular el nodo auriculoventricular, pero que son incapaces de producir contracciones efectivas^{22,23}. La FA produce un remodelado en la aurícula, inicialmente eléctrico, pero posteriormente estructural, que predispone a que la arritmia se perpetúe²⁴. Se trata de cambios en el tejido auricular y cambios fisiológicos a nivel iónico, que conducen a alteraciones en el inicio del impulso y en las vías de conducción del mismo^{25,26}.

La FA puede aparecer como consecuencia de una cardiopatía más o menos evolucionada, sobre todo si la misma asocia aumento de presión o de volumen auricular. En estos casos la propia FA empeora el pronóstico de la cardiopatía de base^{24, 27}. Por otro lado, otras enfermedades extracardíacas también se asocian con la FA, por mecanismos hemodinámicos, como la embolia pulmonar, EPOC, SAOS, o bien por la

modulación del SNA, como en el caso del hipertiroidismo. También puede presentarse en pacientes sin cardiopatía estructural, estando en estos casos asociada a alteraciones genéticas. Estas alteraciones interfieren en las conexiones eléctricas de los miocitos, generando episodios paroxísticos de FA ante la presencia de determinados estímulos que actuarían como disparadores²⁸.

Tipos de fibrilación auricular y su curso natural

La mayoría de las veces, la FA es asintomática durante largo tiempo. Los síntomas que puede percibir un paciente al entrar en FA son palpitaciones, dolor torácico, molestias o sensación distérmica. En una tercera parte de los casos se diagnostica de forma accidental. En otros casos se detecta como una urgencia médica (SCA, embolia pulmonar)²⁹, como complicación de la enfermedad de base o al precipitar un cuadro de insuficiencia cardíaca, un ictus o un síncope, siendo el motivo por el que se llega a su diagnóstico¹.

Por otro lado, hay que tener presente es que existen diferentes tipos de FA. Distinguimos cinco tipos de fibrilación auricular, para ello nos basamos en la clínica y en la forma de presentación. **FA diagnosticada por primera vez**, es aquella que se le atribuye a un paciente cuando se presenta con la misma por primera vez, independientemente de la duración de la arritmia o los síntomas y la gravedad que asocie. La **FA paroxística** es autolimitada, tiene una duración aproximada de 48h, y puede durar hasta 7 días. La **FA persistente** es aquella que dura más de 7 días, o cuando precisa ser finalizada por medio de una cardioversión, sea del tipo que sea. **FA de larga duración** es la que ha durado 1 año o más, en el momento que se decide instaurar tratamiento para control del ritmo. La **FA permanente** es la arritmia que es aceptada por el paciente. En población española, se ha estimado una prevalencia del 4,8% de FA permanente y del 6,1% para FA de otros tipos^{17, 30}. La FA progresa desde episodios cortos y raros, a formas más frecuentes y prolongadas. Los pacientes con FA paroxística durante varias décadas son una minoría, tratándose de pacientes que no asocian enfermedades que favorecen la FA¹⁹. El riesgo de complicaciones asociadas a la FA es el mismo en los episodios cortos que en los persistentes de la misma³². Es muy

importante la detección de la FA paroxística para prevenir las complicaciones relacionadas. Al existir diferentes formas clínicas de FA, se subestima la verdadera prevalencia de esta patología²⁰. La FA puede permanecer sin diagnosticar muchos años (FA silente)³³, ya que al estar asintomáticos, numerosos pacientes nunca van al hospital³⁴. Por tanto, hay que entender que la FA es algo dinámico, que evoluciona con el tiempo. Se ha visto en estudios que más de tres cuartas partes de pacientes con FA paroxística evolucionan a FA permanente tras 14 años de seguimiento, de las recurrentes un 20% evolucionan a FA permanente tras 4 años^{17,35}.

El diagnóstico de la FA es electrocardiográfico: arritmia de QRS estrecho e intervalo RR regular con ausencia de ondas P, con una línea basal ondulante. Hay que realizar diagnóstico diferencial con el flutter auricular, en el que las ondas P están sustituidas por ondas F, con la taquicardia multifocal y con la presencia de extrasístoles supraventriculares frecuentes.

Enfermedades cardiovasculares y otras patologías asociadas a la FA

La FA está asociada a una tasa aumentada de muerte, ACV y otros episodios tromboembólicos, insuficiencia cardiaca y hospitalizaciones, pérdida de calidad de vida, capacidad reducida para el ejercicio y disfunción ventricular izquierda⁴.

La FA es un importante problema de salud pública con unos costes sanitarios muy importantes^{18, 36}. En España la enfermedad cardiovascular en general, y en concreto la cerebrovascular es la principal causa de muerte en la mujer y la segunda en los varones, y la primera causa de discapacidad³⁷.

La mortalidad en pacientes con FA es aproximadamente el doble que la que presenta la población en ritmo sinusal independientemente de otros predictores conocidos de mortalidad³⁶. En el estudio Framingham, se realizó un seguimiento durante 40 años a una cohorte de 5209 pacientes. Comparando las causas de muerte en sujetos con FA y sin ella, se observa un mayor número de fallecimientos para cada tipo de muerte en el grupo con FA. El grupo de pacientes con FA presentaba una marcada

disminución de la supervivencia, con un OR en cuanto al riesgo de muerte de 1,5 y 1,9% en hombres y mujeres respectivamente¹⁹.

El número de ingresos hospitalarios por FA ha aumentado un 66% en los últimos 20 años, en relación con el envejecimiento de la población y a la mayor prevalencia de otras patologías, como cardiopatías, diabetes mellitus, obesidad, que son factores determinantes y que también están incrementándose^{18,38}. En concreto, las hospitalizaciones debidas a FA son causa de un tercio de todos los ingresos por arritmias cardíacas⁴. Es importante intentar realizar una detección precoz de esta patología para disminuir su morbimortalidad³⁹.

La disfunción cognitiva puede estar relacionada con la FA. Algunos estudios observacionales indican que los episodios embólicos asintomáticos pueden contribuir a la disfunción cognitiva en pacientes con FA en ausencia de un ACV manifiesto⁴⁰. Aún no se ha conseguido evidenciar la misma como factor de riesgo independiente. Por otro lado, la FA está ligada a múltiples patologías y aumenta en incidencia y prevalencia con la edad, potenciándose la edad y las distintas patologías^{41, 42}. Entre los mecanismos implicados en el deterioro cognitivo, podemos valorar el ictus silente o asintomático, que podría ser resultado de un mecanismo de embolización⁴³. La presencia de ictus silentes en las imágenes de RMN, incrementa en más del doble el riesgo de demencia en los test neuropsicológicos. Otro posible mecanismo puede ser la disminución de la vascularización a nivel cerebral durante el episodio de FA, sin embargo la FEVI cuantificada por ecocardiograma no se correlaciona con el deterioro cognitivo^{41, 44}. Los factores establecidos para riesgo de deterioro cognitivo son la edad, sexo, nivel educativo, antecedentes familiares y los relacionados con la enfermedad cerebrovascular como la HTA o la diabetes. Puede que el deterioro cognitivo en pacientes con FA sea más el reflejo de esas comorbilidades que un efecto de la FA por sí misma. Por ello, se han realizado diferentes estudios y revisiones, sin obtener resultados concluyentes^{41, 45}.

La calidad de vida y la capacidad para el ejercicio están disminuidas en los pacientes con FA. Tienen una peor calidad de vida que los controles sanos, que la población general o los pacientes con cardiopatía isquémica en ritmo sinusal^{4, 46}. Se detectó que pacientes con un mejor control del ritmo, presenta un curso clínico más

predecible que aquellos con un peor control del mismo, como en el caso de FA paroxística que tienen peor control que los que presentan una FA permanente⁴⁷.

Las enfermedades asociadas a la FA son también marcadores del riesgo cardiovascular total y/o daño cardíaco, y no sólo simples factores causales. La HTA es un factor de riesgo de la incidencia de FA y de las complicaciones relacionadas con la FA, tales como los ACV y la tromboembolia sistémica.

La insuficiencia cardíaca sintomática está presente en un 30% de los pacientes con FA y la FA⁴. La insuficiencia cardíaca puede ser una consecuencia de la FA como una causa de la misma, en relación con el aumento de la presión auricular y sobrecarga de volumen, disfunción valvular secundaria o estimulación neurohumoral crónica. Debido a esta alta incidencia, la insuficiencia cardíaca puede tener un papel importante en la incidencia de FA⁴⁸.

Las valvulopatías se encuentran aproximadamente en un 30% de los pacientes con FA^{49, 50}. Las comunicaciones auriculares y otros defectos genéticos se encontraban asociados también. La cardiopatía isquémica se encuentra presente en más del 20%^{51, 52}. Otras patologías que podemos encontrar asociadas son: la obesidad y la diabetes mellitus hasta en un 20%, la EPOC, la apnea del sueño, sobre todo cuando la misma se asocia a hipertensión, diabetes mellitus y cardiopatía estructural. La enfermedad renal crónica está presente en 10-15% de los pacientes⁴. En el caso del SAOS se trata de un predictor independiente de riesgo de FA en pacientes mayores de 65 años⁵³.

En el estudio de Framingham y otros muchos estudios se estableció la FA como una importante causa de morbilidad cardiovascular. En otros estudios más recientes y un largo periodo de seguimiento, se ha contrastado el aumento de morbilidad cardiovascular, constituyendo la FA un predictor de eventos cardiovasculares fatales. La mayoría de estos eventos eran debidos a insuficiencia cardíaca y ACV⁵⁴.

La FA se asocia a complicaciones muy graves como el ictus, embolia sistémica, insuficiencia cardíaca y deterioro mental, lo que supone una considerable morbimortalidad. La complicación más importante y la más temida de la FA son los accidentes cerebrovasculares, tanto por el pronóstico vital a corto plazo, como por las

secuelas invalidantes que produce⁵⁵. El desarrollo de FA aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares y reduce la supervivencia⁵⁶. Un inadecuado manejo de los factores de riesgo cardiovascular, conduce a la aparición de un nuevo episodio de FA y de las complicaciones asociadas a la FA, como el ictus⁵⁷. Se estima que en el año 2030, la prevalencia de ACV se habrá incrementado y llegará a ser del 4% de la población⁵⁸.

La FA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ictus, aumenta el riesgo entre 3 y 5 veces. En pacientes de más de 80 años es la causa directa del 23,5% de los episodios⁵⁹. La FA duplica el riesgo en la población general⁶⁰⁻⁶¹. Aproximadamente 1 de cada 5 accidentes cerebrovasculares (ACV) se deben a FA. Existen numerosos factores de riesgo de sufrir un ACV, además de la propia FA. En una serie se analizaba este aspecto. Así entre los factores de riesgo identificados encontramos el antecedente de ACV o AIT previo, la HTA, la diabetes mellitus y la edad avanzada entre los principales. El sexo femenino era un factor de riesgo menos constante⁶². Los ictus cardioembólicos son más graves, presentan una mayor letalidad y mayor discapacidad; suponen un 25% de los ictus que presentan los pacientes mayores de 80 años^{18,30}. Aproximadamente un 17% de las muertes por ACV son atribuibles a la FA⁶³.

Muchos estudios, realizados en décadas anteriores, encontraban que el riesgo de ACV entre los pacientes con insuficiencia cardiaca era casi 7 veces más alto que en la población general. La mayoría de estos estudios fueron realizados antes la aparición de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La tasa de ACV, también ha disminuido en los últimos estudios respecto a los realizados en épocas anteriores⁴⁸. En relación con el riesgo de insuficiencia cardiaca y ACV en pacientes con FA, en la cohorte de Rotterdam, se observó que el riesgo de ACV isquémico era 5 veces mayor durante los primeros 5 meses tras el inicio de la insuficiencia cardiaca pero posteriormente vuelve a la normalidad den los 6 meses siguientes al inicio de la FA⁶⁴. Los pacientes con FA y ACV previo, tienen un aumento sustancial en cuanto al riesgo de padecer otro ACV de aproximadamente un 10% anual⁶⁵. En estos pacientes existe una alta mortalidad de origen cardiovascular, por lo que es importante controlar las enfermedades de base cardiológicas⁶⁶. Si se realiza un seguimiento de pacientes con

diagnóstico de FA observamos en numerosos estudios un aumento del riesgo de ACV durante el primer año tras el diagnóstico⁶⁷.

A nivel de atención primaria, tenemos un estudio realizado en Reino Unido en con unos 80000 pacientes en el mismo, en el que también se comprobó el riesgo aumentado de ACV en pacientes con FA⁶⁸.

La fibrilación auricular es un importante factor de riesgo cardiovascular, principalmente de ACV, pero el flutter también incrementa el riesgo del mismo, aunque probablemente sean menos extensos que en el caso de la FA⁶⁹.

Los resultados de los ensayos clínicos, nos aportan mucha información para la práctica clínica diaria, pero se necesita también información acerca de lo que sucede en la práctica clínica real, y valorar factores como la dificultad de acceso al control de INR, pacientes con múltiples caídas...que van complicando la efectividad del tratamiento⁷⁰. En relación con el tratamiento, se ha observado un aumento significativo en el mismo de año en año⁷¹. No obstante hay que evaluar los riesgos isquémicos y hemorrágicos que presenta el paciente. Se intentó establecer factores de riesgo en común entre el ictus isquémico y la hemorragia intracraneal en pacientes con FA y antecedentes de alguna de las mismas. En cuanto a los factores de riesgo “compartidos” se encontraba la edad, el antecedente de AIT/ACV, que se asocian más al ACV isquémico, y por otra parte, la presencia de HTA, diabetes mellitus, insuficiencia renal y consumo de alcohol, que están más ligados a otros tipos de ACV. No se detectan factores claramente ligados a la hemorragia intracraneal⁷². El riesgo de ACV isquémico es mayor que el de hemorragia intracraneal, no obstante observamos muchos pacientes con alto riesgo de ACV sin anticoagulación⁷³.

Además, tendríamos que tener presente que la FA silente no diagnosticada es una causa probable de ACV criptogénicos^{33, 40}. Se han realizado varios estudios de pacientes con ictus criptogénicos, en los que se monitorizaba de forma prolongada a los mismos, buscando el diagnóstico de una FA silente⁷⁴. El riesgo tromboembólico es el mismo, independientemente de tipo de FA, paroxística, persistente o permanente, y de la sintomatología que produce¹⁸. Con el paso de los años, y ha ido aumentando la

prescripción de anticoagulantes en pacientes con FA paroxística³². Los episodios de FA silente suponen un riesgo mayor de ACV según los últimos estudios epidemiológicos realizados con holter^{75, 76}, ya que a menudo su forma de presentación es un ACV. A veces se detectan de forma incidental con un ECG de rutina. Este tipo de presentación de la FA, es más común en los pacientes con FA permanente⁷⁷.

El ictus asociado a FA implica una mayor gravedad, mayor mortalidad y más discapacidad, lo que a su vez supone un mayor gasto de recursos y unos costes mayores, por los costes derivados de la hospitalización y cuidados en domicilio, rehabilitación que precisan estos pacientes. En cuanto a las complicaciones, son muchas y muy numerosas, con el aumento de mortalidad, como la más frecuente. Todas las complicaciones son más frecuentes en pacientes con más edad y con más puntuación en las escalas de estratificación de riesgo⁷⁸. Para prevenirlas es clave el tratamiento. Se observa una disminución de eventos isquémicos del 9% con tratamiento anticoagulante, con una reducción de los consiguientes costes anuales⁷⁹. En cuanto a su pronóstico tras un ACV no hay tanta concordancia, en cuanto a factores individuales, pero en aquellos pacientes que rechazaban el tratamiento anticoagulante, el pronóstico era peor en el grupo de pacientes con FA, al aumentar el riesgo de ACV recurrente⁸⁰.

Es fácil intentar detectar la FA lo antes posible en nuestras consultas, simplemente mediante palpación de pulso y registro ECG en pacientes mayores de 65 años para confirmar el diagnóstico^{51, 81}. Con la finalidad de estimar el riesgo de eventos tromboembólicos y el riesgo de sangrado, se han desarrollado en los últimos años sistemas de estratificación de riesgo. Herramientas útiles en la práctica clínica diaria y que nos facilitan una perspectiva más clara de la situación de riesgo del paciente de forma individualizada, valorando en función del mismo el tratamiento más adecuado.

Escalas de estratificación de riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos

A la hora de decidirnos por un tratamiento u otro, debemos realizar una valoración del riesgo de cada paciente. El riesgo de ACV en pacientes con FA no es homogéneo, y varía de acuerdo a una serie de factores de riesgo como la edad, la HTA, la presencia de

diabetes mellitus, el antecedente previo de ACV/AIT y la insuficiencia cardiaca. Muchos sistemas de clasificación centran la tención en los factores de riesgo mencionados. La ETE (ecocardiografía trasesofágica) puede también resultar decisiva a la hora de decidir el tipo de tratamiento a instaurar⁸².

La identificación de estos factores de riesgo cardiovascular ha llevado al desarrollo de sistemas de estratificación de riesgo cardiovascular, con la posterior decisión del tipo de tratamiento antitrombótico en función del grado de riesgo estimado que presenten. La mayoría de estos esquemas estratifica el riesgo, de forma artificial, en bajo, moderado y alto.

El tratamiento antitrombótico, de esta forma, es administrado en función del grado de riesgo que presente el paciente y teniendo en cuenta su coste-efectividad. En particular, la administración de anticoagulantes orales como tromboprolifaxis puede ser coste-efectiva en pacientes con riesgo alto, pero no así en pacientes de bajo riesgo⁸².

El esquema **CHADS₂** (**C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge >75 years, **D**iabetes mellitus, **S**troke [2 points]) se desarrolló a partir del trabajo del grupo AF Investigators and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF)⁸³. Esta escala se basa en un sistema de puntuación en el que se asigna una cifra en función de la presencia o ausencia de los hallazgos mencionados (Anexo 1)⁸³. En el caso de pacientes con historia de ACV o AIT, se les asignarán dos puntos, mientras que en el resto de circunstancias se les asignará 1 punto. Se trata de un esquema que se puede utilizar de forma rápida, inicial y fácil de memorizar para la valoración del riesgo de ACV.

La escala CHADS₂ presenta una clara relación con el riesgo de ACV⁴. La validación original clasifica la puntuación de CHADS₂ 0 como riesgo bajo, 1-2 como riesgo moderado y >2 como riesgo elevado. En esta escala se tienen en cuenta factores de riesgo independiente de ictus. Al realizar la evaluación del riesgo se basa en el antecedente de AIT o ACV previo, tromboembolia, el antecedente personal de HTA, diabetes mellitus, de insuficiencia cardiaca congestiva y la edad superior a 75 años. Quedan fuera de la escala otras situaciones de riesgo, que intervienen en el riesgo de ACV, como son la el antecedente de cardiopatía isquémica o la enfermedad arterial

periférica, la edad entre 65-74 años y el sexo femenino. El no incluir estos últimos factores de riesgo de ictus supone una limitación^{8, 20}. Conduce a una infraestimación del riesgo y conlleva una inadecuada terapia antitrombótica.

En 2012, se publica que la mejor terapia para la FA es la anticoagulación oral en paciente con alto riesgo, a partir de la escala CHADS₂. Se considera como de alto riesgo a aquellos pacientes con un CHADS₂ ≥ 2 ⁸⁴. Así esquema de estratificación de riesgo de CHADS₂ puede usarse como una forma inicial, rápida y fácil de memorizar de valoración del riesgo de ACV. En pacientes con una clasificación CHADS₂ ≥ 2 , se recomienda tratamiento anticoagulante oral crónico con antagonistas o inhibidores de la vitamina K (AVK) ajustando la dosis para alcanzar una razón normalizada internacional (INR) de 2,5 (intervalo, 2-3), a menos que esté contraindicado^{84, 85}.

Existen numerosas publicaciones en las que se comparan los diferentes esquemas de estratificación. El Grupo de Trabajo sobre Accidente Cerebrovascular en la FA (Stroke in AF Workin Group) valoró 12 esquemas de estratificación de riesgo para predecir ACV en pacientes con FA no valvular⁸⁶. La media en cuanto al número de variables incluidas en los esquemas variaba de 4 a 8, con una mediana de 6. Las variables que se incluían más veces eran el ACV previo o AIT previo (100% de los esquemas), la edad del paciente (83%), HTA (83%) y hasta 8 variables más que fueron incluidas en más de un esquema de estratificación de riesgo. Tras el análisis de las 12 escalas, concluye que hay diferencias sustanciales y clínicamente relevantes entre los esquemas diseñados para estratificar el riesgo. La mayoría de ellos tienen un valor predictivo moderado para los ACV. La proporción de pacientes asignados a categorías de riesgo individuales variaba mucho entre los diferentes esquemas. La clasificación CHADS₂ categorizaba a la mayoría de los sujetos como de riesgo moderado.

Debido a estas limitaciones de la escala CHADS₂ y de otros esquemas, se realizan estudios para comparar y revisar las mismas. En 2010 surge el estudio Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation⁵¹. En este estudio se redefine el esquema Birmingham 2006/NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Se sabía que había muchos factores de riesgo que no estaban incluidos en los esquemas habituales de riesgo de ACV en pacientes con FA, por lo que se incluyeron y se modificó. Al

comparar con los existentes, presentaba mejores resultados que los mismos. Surge de la necesidad de redefinir el riesgo verdadero, dado que los pacientes con riesgo moderado eran subsidiarios de tratamiento antiagregante o anticoagulante, en función de la decisión del facultativo⁸⁷.

La estratificación del riesgo varía mucho al comparar el esquema Birmingham 2009 con los previos. Se observaba un riesgo de ACV de un 10,2% con el esquema Framingham a un 75,7% con el Birmingham 2009. El CHADS₂ presentaba una estratificación de riesgo moderado en un 61,9% frente a un 15,1% del esquema Birmingham 2009. En cuanto al riesgo bajo, clasificaba mejor el mismo que los esquemas anteriores. En el grupo de pacientes estimados como de riesgo bajo por el modelo Birmingham 2009, no se detectaron eventos tromboembólicos, sin embargo al valorar los catalogados como bajo riesgo por la escala CHADS₂ se obtenía un 1,4% de los mismos⁸⁷. En conclusión, el esquema Birmingham 2009 proporcionaba una mejor estimación del riesgo de fenómenos tromboembólicos y categorizaba mejor a los pacientes de “verdadero bajo riesgo” que las otras escalas. En función del riesgo estimado, el tratamiento indicado, cambia. Pacientes con un CHADS₂ de bajo riesgo, que realmente correspondían a un riesgo moderado, estaban siendo no tratados o infratratados, aumentando así el riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Table 1—Risk Stratification Schemes Used To Predict Thromboembolism in Atrial Fibrillation

Risk Scheme	Low Risk	Intermediate Risk	High Risk
AFI Investigators (1994) ²¹	Age < 65 y and no risk factors	Age > 65 y and no other risk factors	Prior stroke/TIA, hypertension, diabetes
SPAF investigators ²³	No risk factors	Hypertension, diabetes	Prior stroke/TIA, women > 75 y, men > 75 y with hypertension
CHADS ₂ (2001)—classic ²⁶	Score 0	Score 1-2	Score 3-6
CHADS ₂ —revised	Score 0	Score 1	Score 2-6
Framingham (2003) ²⁵	Score 0-7	Score 8-15	Score 16-31
NICE guidelines (2006) ²²	Age < 65 y with no moderate/high-risk factors	Age ≥ 65 y with no high-risk factors	Previous stroke/TIA or thromboembolic event
		Age < 75 y with hypertension, diabetes, or vascular disease ^a	Age ≥ 75 y with hypertension, diabetes, or vascular disease
			Clinical evidence of valve disease or heart failure, or impaired left ventricular function
ACC/AHA/ESC guidelines (2006) ¹¹	No risk factors	Age ≥ 75 y, or hypertension, or heart failure, or LVEF ≤ 35%, or diabetes	Previous stroke, TIA or embolism, or ≥ 2 moderate risk factors: age ≥ 75 y, hypertension, heart failure, LVEF ≤ 35%, diabetes
Eighth ACCP guidelines (2008) ¹⁰	No risk factors	Age > 75 y, or hypertension, or moderately or severely impaired LVEF and/or heart failure, or diabetes	Previous stroke, TIA or embolism, or ≥ 2 moderate risk factors: age ≥ 75 y, hypertension, moderately or severely impaired LVEF and/or heart failure, diabetes
Birmingham (2009)	No risk factors	One combination risk factor: heart failure/LVEF ≤ 40, hypertension, diabetes, vascular disease, ^a female gender, age 65-74	Previous stroke, TIA or embolism, or age ≥ 75 y, or ≥ 2 combination risk factors: heart failure/LVEF ≤ 40, hypertension, diabetes, vascular disease, ^a female gender, age 65-74

ACC = American College of Cardiology; ACCP = American College of Chest Physicians; AFI = Atrial Fibrillation Investigators; AHA = American Heart Association; CHADS₂ = Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes, prior Stroke/TIA; ESC = European Society of Cardiology; LVEF = left ventricular ejection fraction; NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; TIA = transient ischemic attack.
^aMyocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque.

Tabla 1: Esquemas de estratificación de riesgo de ACV y tromboembolismo en FA⁸⁷

Las variables incluidas por este esquema de estratificación de riesgo, se expresaron como sistema de puntuación, y se definió bajo el acrónimo CHA₂DS₂-VASc⁸⁷. La escala o score CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age >75 years_[2 points], Diabetes mellitus, Stroke_[2 points], Vascular disease, Age 65 to 74 years, Sex category y [female])⁸⁷ está basada en un sistema de puntuación en el que se añaden, sobre el CHADS₂ nuevos factores de riesgo como el sexo femenino y la enfermedad vascular. Se amplían las puntuaciones: 2 puntos a una historia clínica de ACV o ataque isquémico transitorio o edad ≥75 años y se asigna 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad 65-74 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca reciente, enfermedad vascular (infarto de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica, incluida revascularización previa, amputación debida a enfermedad arterial periférica o evidencia angiográfica de enfermedad arterial periférica, etc.) y sexo femenino⁸⁴ (Anexo 2). Se estima que el riesgo anual de ictus en los pacientes con FANV aumenta según va aumentando la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc (Anexo 3).

En 2011, en otro estudio europeo se objetiva la mejora de la escala CHA₂DS₂-VASc frente a la escala CHADS₂, sobre todo en pacientes de bajo riesgo y muy alto riesgo⁸⁸. Se recomienda sustituir CHADS₂ por la escala o score CHA₂DS₂-VASc.^{4, 87, 89}. En esta línea, en una cohorte de 6.438 pacientes con FANV, se comprueba nuevamente como la escala CHADS₂ mejoraba su predicción sobre el riesgo tromboembólico al incluir la edad entre 65-74 años y la enfermedad vascular⁹⁰. Otro estudio confirmó que la escala CHA₂DS₂-VASc predice mejor el riesgo embólico en pacientes con riesgo bajo (CHA₂DS₂-VASc de 0) e intermedio (CHA₂DS₂-VASc de 1 ó 2)⁹¹. En cuanto a pacientes de alto riesgo, en el estudio SPORTIF (Stroke Prevention Using Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation), la escala CHA₂DS₂-VASc, identificó correctamente a la gran mayoría de pacientes de alto riesgo con un valor predictivo negativo del 99,5%⁹².

No obstante, estos sistemas de estratificación de riesgo no son tan útiles en el caso de los pacientes ancianos, con una limitada capacidad para predecir el riesgo de ACV. Por ello, en el estudio Birmingham Atrial Fibrillation in the Aged (BAFTA)⁹³ se concluye que existe un infratratamiento con anticoagulantes de la población anciana, y

se evidenció la relativa seguridad del uso de warfarina frente a aspirina en las personas de más edad. Podría existir una clasificación de pacientes ancianos como de alto riesgo.

Estudios realizados como el ATRIA¹¹ y el ROCKET-AF⁹⁴, sugieren que el deterioro de la función renal puede actuar como factor de riesgo de ACV, además de ser un factor de riesgo en cuanto a sangrado. Al añadirlo a la escala CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, ayudaría a clasificar mejor a los pacientes de alto riesgo de ACV⁹⁵.

En revisiones más amplias, se han comparado ya no sólo CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, sino con los restantes esquemas existentes⁹⁶. El porcentaje de pacientes clasificados como de bajo riesgo es en general menor del 10% con la mayoría de los esquemas. En el caso del CHA₂DS₂-VASc el porcentaje es del 5%. La escala SPAF (Stroke Prevention in FA) es la que más porcentaje de pacientes clasifica dentro del bajo riesgo con un 14%. Se detecta una menor concordancia entre los diferentes esquemas en cuanto a categorizar a los pacientes como riesgo alto o moderado. No obstante, lo que prima es detectar a los pacientes de bajo riesgo.

En las guías actuales se busca disminuir protagonismo al uso de categorías de riesgo “bajo, moderado y elevado”. Lo fundamental es clasificar lo más exacto posible al paciente de verdadero bajo riesgo, ya que los de moderado y alto riesgo tendrían indicado el uso de tratamiento anticoagulante. Se busca un enfoque centrado en los factores de riesgo para una valoración más detallada del riesgo de ACV que permita indicar el tratamiento antitrombótico más adecuado según cada paciente.

En la actualidad la escala CHA₂DS₂-VASc según las guías de la ESC (European Society of Cardiology) es la mejor para identificar a los pacientes de “riesgo verdaderamente bajo” con FA, e igual de buena y posiblemente mejor que los otros sistemas de estratificación para identificar a los pacientes que sufrirán ACV y tromboembolias⁴.

Para pacientes con CHA₂DS₂-VASc=0 es razonable no indicar anticoagulación. Pacientes con < 65 años y ningún factor de riesgo, no se recomienda ningún tratamiento antitrombótico. Mujeres menores de 65 años sin ningún factor de riesgo asociado,

tampoco tendrían indicado tratamiento alguno. En pacientes con CHA₂DS₂-VASc=1, se debe considerar tratamiento con AVK, con ajuste de INR (2-3) o un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) o un inhibidor oral del factor Xa (rivaroxabán, apixabán). En pacientes con CHA₂DS₂-VASc=2 a menos que el tratamiento esté contraindicado, se recomienda tratamiento anticoagulante con AVK o con NACO. En caso de que se niegue a tomar cualquier tipo de anticoagulante, ya sea AVK o NACO, se debe considerar tratamiento con antiagregantes (Anexo 4). Es por ello importante conocer si estratificamos bien el riesgo tromboembólico del paciente, así como valorar si el tratamiento antitrombótico es el adecuado¹⁸.

A la hora de valorar cuál es el tratamiento más adecuado en nuestros pacientes, también tenemos que plantearnos el riesgo de sangrado que los mismos pueden asociar. Existen varias clasificaciones de riesgo de sangrado, pero derivadas y validadas de poblaciones de pacientes con FA sólo hay 3: HAS-BLED, ATRIA, HEMORR₂HAGES. Todas tienen diferentes modalidades en cuanto a la valoración del riesgo y su categorización en bajo, moderado y alto de hemorragia mayor⁴.

Muchos factores de riesgo de ACV son también factores de riesgo de sangrado. Se han publicado diversas escalas para estimar el riesgo de sangrado como Shireman⁹⁷ et al, Gage et al⁹⁸, (con el acrónimo HEMORR₂HAGES), Beyth et al⁹⁹, and Kuijer et al¹⁰⁰, con la dificultad de su aplicación en la práctica clínica habitual, al estar basadas en sistemas de puntuación muy complejos, estando sólo uno de ellos validado para su uso¹⁰¹. La falta de consenso y de aplicabilidad en la práctica habitual son las principales limitaciones de estas escalas en cuanto a su uso. Algunos de estos esquemas, se realizan a partir de una “población general” anticoagulada, pero no necesariamente reflejan las características de una población con fibrilación auricular. De ello surge la necesidad de tener una escala de fácil aplicación en la práctica clínica diaria, y sobre todo que estratifique el riesgo de sangrado mayor en pacientes con tratamiento anticoagulante, y que haya sido realizada y evaluada de forma prospectiva en la práctica clínica de una población con FA.

El estudio Euro Heart Survey, a partir de una cohorte del “mundo real”, estableció un nuevo sistema de clasificación para el riesgo de sangrado, el HASBLED^{51, 102}. A partir de este estudio el score fue validado y definido para aplicarse a pacientes con FA.

Posteriormente se han desarrollado otros sistemas de estratificación del riesgo de sangrado, como el esquema ATRIA. Este sistema se desarrolló en 2011, con pacientes con FANV y en tratamiento con warfarina procedentes del estudio ATRIA¹¹. Se realizaron análisis multivariantes y univariantes estableciendo los factores de riesgo más destacados e incluyéndolos en el esquema. En estudios recientes de comparación se han comparado los distintos esquemas de estratificación, y el HAS-BLED ha obtenido mejores resultados que ATRIA y HEMORR₂HAGES principalmente y que otros previos como Shireman et al, Kuijer and colleagues, ORBI tools etc. ATRIA es menos práctica en cuanto a su utilización en consulta, y la escala HEMORR₂HAGES más complicada frente a HAS-BLED que resulta más práctica¹⁰³.

HAS-BLED (**H**ypertension, **A**bnormal renal/liver function, **S**troke, **B**leeding history or predisposition, **L**abile international normalized ratio, **E**lderly (> 65 years), **D**rugs/alcohol concomitantly)¹⁰²(

Anexo 5). La clasificación HAS-BLED para valorar el riesgo de sangrado en pacientes con FA, teniendo en cuenta que una puntuación ≥ 3 indica alto riesgo y que hay que tener precaución y controlar regularmente al paciente después de iniciar un tratamiento antitrombótico, ya sea con AVK o con aspirina^{4, 102}.

Un resultado del HAS-BLED ≥ 3 representa un riesgo suficientemente alto de sangrado, por lo que en estos pacientes debemos actuar con cautela y revisarlos periódicamente en el caso de que permanezcan anticoagulados, con el fin de minimizar las posibles complicaciones. No supone una contraindicación del uso de anticoagulantes en estos pacientes. Por otra parte, hay una serie de factores que intervienen en el HAS-BLED sobre los que podemos actuar y modificar como la HTA descontrolada, el INR inestable, el uso de AAS, consumo de alcohol, etc. El uso del HAS-BLED según las recomendaciones de las guías va encaminado a identificar factores de riesgo de sangrado modificables y no a excluir pacientes del tratamiento anticoagulante¹⁰⁴.

La escala HAS-BLED y el esquema HEMORR₂HAGES tienen una capacidad similar a la hora de estimar el riesgo de sangrado, pero la segunda tiene una mayor dificultad para aplicarse en la práctica clínica diaria ya que implica la realización de ecuaciones complejas. La escala HEMORR₂HAGES (Hepatic or Renal Disease, Ethanol Abuse, Malignancy, Older Age, Reduced Platelet Count or Function, Re-Bleeding, Hypertension, Anemia, Genetic Factors, Excessive Fall Risk and Stroke) además es difícil de evaluar en unas “cohortes reales” principalmente en relación con los factores genéticos que son difíciles de evaluar. Por otro lado, también resulta más eficaz que el esquema del estudio ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation), en la predicción de sangrado importante en pacientes con AVK y con tratamiento con fármacos no AVK. El HAS-BLED es el único esquema que tiene valor predictivo en el sangrado intracraneal en pacientes con FA y anticoagulados por otros motivos. El HAS-BLED también se ha relacionado con el sangrado mayor en intervenciones percutáneas¹⁰⁶.

Se han desarrollado numerosos estudios en diferentes ámbitos, comparando las escalas existentes. Así el HAS-BLED y el HEMORR₂HAGES estratifican mejor el riesgo de sangrado que las otras escalas, al incluir el antecedente personal de sangrado previo. Por otro lado, en escalas como Bleeding Risk Score u Outpatient Bleeding Risk Index el corte en la edad es más bajo, lo cual disminuye su precisión al no distinguir entre pacientes de edad superior a 75 años respecto al resto. En el caso del esquema ATRIA, pese a la incorporación de determinados factores de riesgo de cara a su mejora, no resulta tan eficaz como el HAS-BLED y el HEMORR₂HAGES en la identificación de pacientes con riesgo de eventos hemorrágicos. Esto puede explicarse por la puntuación atribuida a cada componente del nuevo esquema ATRIA respecto a la que se otorgan a algunos de esos factores de riesgo en los esquemas HAS-BLED y HEMORR₂HAGES¹⁰⁷.

En pacientes con HAS-BLED > 3, la hemorragia intracraneal y el sangrado mayor aumentan de forma considerable, independientemente de tipo de tratamiento anticoagulante o incluso sin tratamiento alguno¹⁰⁸.

Dos estudios recientes han validado la escala HAS-BLED como sistema de estratificación de riesgo¹⁰⁹. Además en las cohortes de pacientes reales de la práctica clínica diaria, se encontró que el HAS-BLED también tenía capacidad para predecir fenómenos cardiovasculares adversos, como AIT, ACV, embolismo periférico, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda y muerte de causa cardiovascular. En este sentido, se ha comparado el HAS-BLED frente al CHA₂DS₂-VASc y el CHADS₂, ya que además de estratificar el riesgo de ACV, se asocian con un aumento del sangrado y de la mortalidad. Se objetivó una mayor precisión del HAS-BLED para detección de sangrado que con el CHADS₂ y el CHA₂DS₂-VASc, sobre todo en el caso de sangrados mayores¹⁰⁴. Los pacientes con un HAS-BLED > 3 se benefician de tratamiento anticoagulante, objetivándose una reducción en cuanto a mortalidad y eventos cardiovasculares mayores, pero con un aumento en la tasa de sangrados mayores¹¹⁰.

Tratamiento de la fibrilación auricular

Los objetivos terapéuticos de la FA vienen determinados por el contexto clínico en el que se presente y por la propia fisiopatología de la arritmia.

❖ Control sobre el ritmo cardíaco

La restauración del ritmo sinusal (RS) disminuye la morbilidad, mejora la sintomatología clínica, tolerancia al ejercicio, etc. La primera opción en el tratamiento de la FA ha sido clásicamente la reversión a ritmo sinusal. No obstante, el enfoque actual es el control de la frecuencia cardíaca⁸². La principal motivación para iniciar el tratamiento de control de ritmo es el alivio sintomático del paciente.

La elección del fármaco debe estar guiada por criterios de seguridad más que de eficacia¹¹¹. La flecainida y la propafenona se pueden administrar en pacientes sin cardiopatía estructural con seguridad. La amiodarona no deprime la contractilidad cardíaca, y por otro lado, previene la recurrencia más que los dos fármacos anteriores, por lo que es una buena elección en pacientes con recurrencias frecuentes y sintomáticas a pesar del tratamiento con antiarrítmicos. El sotalol es menos efectivo que la amiodarona y es más proarritmogénico.

La dronedarona es un bloqueador multicanal con actividad antiadrenérgica. Podría usarse en casos de FA paroxística o persistente según el estudio ATHENA donde se observó una reducción de los episodios cardiovasculares^{112, 113}. En algunos estudios, se observó una reducción de los ingresos hospitalarios de causa cardiovascular, así como en los fallecimientos en pacientes tratados con dronedarona, pero no se logró aclarar este mecanismo protector¹¹⁴.

❖ **Tratamiento de control de la frecuencia cardiaca**

Una frecuencia ventricular inadecuada y un ritmo irregular pueden causar síntomas y trastorno hemodinámico grave en pacientes con FA. Los pacientes con una respuesta ventricular rápida normalmente necesitan un control agudo de su frecuencia ventricular. Normalmente con 1 ó 2 fármacos se consigue un control óptimo de la frecuencia cardiaca para la gran mayoría de pacientes. La prevención de hospitalizaciones también es un objetivo, además del mantenimiento del ritmo sinusal, asociando además el tratamiento antitrombótico y el tratamiento de base.

❖ **Tratamiento antitrombótico**

En pacientes con FA y riesgo de eventos tromboembólicos moderado-alto, es preciso iniciar tratamiento anticoagulante, como ya se ha mencionado anteriormente.

No obstante, en algunos casos, como contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante, estaría indicado el tratamiento antiagregante. Puede administrarse en monoterapia o combinado con otros agentes antiagregante plaquetarios, como clopidogrel para prevenir el riesgo de ACV.

- Tratamiento antiagregante:

Numerosos estudios han demostrado que el AAS proporciona una moderada prevención del riesgo de ACV comparado con el efecto logrado por warfarina¹¹⁶. Se estima en prevención primaria, una reducción del 22% del riesgo de ACV frente al 64% de disminución de riesgo proporcionada por warfarina en pacientes en atención primaria³⁷. No tiene efecto significativo en cuanto a mortalidad^{117, 118}.

Tras la publicación de las guías de la ESC de 2010 con la aparición del CHA₂DS₂-VASc, se estratifica en bajo, moderado y alto riesgo. En pacientes con un factor de riesgo mayor o dos factores de riesgo potenciales, se recomienda tratamiento anticoagulante como ya se ha comentado con anterioridad¹¹⁶.

La coagulación es un proceso complejo cuya finalidad es la formación de la fibrina que orina el coágulo. El factor Xa es el punto clave en la cascada de la coagulación¹¹⁹. Por tanto, la inhibición de este factor puede bloquear de forma efectiva el proceso de la coagulación.

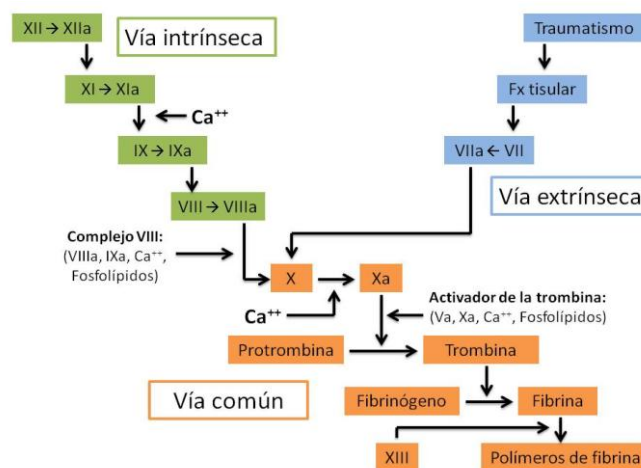


Figura 1: Esquema de la cascada de la coagulación

Dentro de los distintos tipos de tratamientos anticoagulantes, podemos encontrar:

- Heparinas:

Las heparinas no fraccionada (HNF) actúan inactivando la trombina y el factor Xa. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen menor unión a proteínas plasmáticas, una vida media plasmática más larga, menor interacción con plaquetas y una mejor absorción que las HNF. Dispone de un antídoto específico, el sulfato de protamina. Las heparinas son el tratamiento de elección en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica (ETE), tanto en pacientes médicos como quirúrgicos

con factores de riesgo. La tromboprolifaxis con HBPM reduce el riesgo de TEV (tromboembolismo venoso) y la mortalidad por tromboembolismo pulmonar¹¹⁹.

- Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK):

Los dicumarínicos son análogos estructurales de la vitamina K que interfieren en la síntesis hepática de determinados factores de la coagulación como el II, VII, IX y X, y las proteínas C y S. En España el más usado es el acenocumarol (Sintrom), con una prescripción del mismo de más del 90%. En países anglosajones se usa más warfarina. No hay apenas estudios comparativos realizados entre ellos, y la mayoría están realizados con warfarina, extrapolándose los datos al acenocumarol. En España la prevalencia del uso de AVK es del 0,7-1,8%¹²⁰.

El tratamiento óptimo con warfarina con un adecuado control de INR es algo multifactorial y complejo. Esta variabilidad es la que obliga a realizar un control por medio del INR. El INR es un medio para realizar la determinación periódica del tiempo de protrombina. El ISI (índice de sensibilidad internacional) es una constante que determina la sensibilidad del reactivo empleado.

$$\text{INR} = [\text{TP paciente} / \text{TP control}] \text{ ISI}$$

Se recomienda empezar con dosis bajas 1-2 mg/día de acenocumarol y realizar controles analíticos frecuentes. Se ha probado a realizar tratamiento con AVK a dosis bajas sin ajuste de INR, pero se ha comprobado que era mucho menos efectivo¹²¹. El uso de estos fármacos requiere un estricto control del rango terapéutico. Además, existe una amplia variabilidad de respuesta entre los pacientes, y también en un mismo paciente en relación con situaciones como cambio de peso, alimentación, enfermedades concomitantes, interacciones con otros fármacos, productos de herbolario, etc¹²². La warfarina se metaboliza por el citocromo P450. Este proceso puede verse afectado por cambios en la dieta, toma de otros fármacos, polimorfismos del propio citocromo P450, afectación hepática o renal, etc. Debido a esta variabilidad es necesaria su monitorización continua^{108, 123}.

Comparado con placebo, el uso de warfarina con ajuste de dosis, reduce un 64% el riesgo de ACV y un 26% todas las causas de mortalidad⁴. En comparación con tratamiento con antiagregante plaquetario, éste reduce el riesgo de ACV en un 19% en el ensayo clínico SPAF-1⁵⁷. Sin embargo en otros muchos estudios no se obtuvieron resultados significativos o fueron heterogéneos en la prevención de ACV con antiplaquetarios.

Un aspecto importante en el paciente en tratamiento con ACO es el tiempo que el paciente está bien anticoagulado. Tiene una relación directa con el riesgo de ACV, así como con el de sangrado. Inicialmente se valoró el porcentaje de INR que el paciente presentaba en rango, variando mucho entre unos ensayos y otros, de un 34 a un 84% en la práctica real. Posteriormente se ha propuesto el tiempo en rango terapéutico. Es una medida más realista y exigente³⁷. El porcentaje de INR en rango terapéutico es un método sencillo para medir la calidad del control del INR. El problema está en los pacientes que tienen más controles de INR, son los que tienen más determinaciones fuera de rango, por lo que el indicador tiende a infravalorar el grado de control.

Inicialmente se usaba el análisis trasversal. Se escogía un punto en el tiempo y se elige el INR del paciente más próximo a ese momento. El problema es que se asume que el punto elegido es representativo del resto¹²⁴. El método estandarizado y recomendado es el tiempo en rango terapéutico (TRT), calculado mediante el método de interpolación lineal de Rosendaal^{120, 125}. El TRT calcula la proporción de tiempo con INR en rango terapéutico asumiendo que entre dos pruebas consecutivas el aumento o descenso del INR tiene un comportamiento lineal. El TRT estimado por el método de Rosendaal se considera como indicador de calidad de control.

El tiempo en rango terapéutico (TRT) es un factor significativo de riesgo de ACV, sangrado mayor y de mortalidad. Algunos estudios establecen la relación entre TRT y complicaciones (ictus, hemorragia, mortalidad) en un 60% y en otros en 60-65, siendo ésta la última la recomendación vigente en España¹²⁰. Los datos del estudio SPORTIF III (Stroke Prophylaxis using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation)¹²⁶ y cinco ensayos, concluyeron que las tasas de hemorragia mayor eran más elevadas en los pacientes con INR con un pobre control de INR, con un TRT < 60% comparado con los

que tenían un control moderado, TRT 60-75% y buen control en aquellos con un buen control con TRT > 75%. Es difícil trasladar estos resultados de ensayos clínicos a la práctica clínica real y en algunos estudios ya se ha evaluado la diferencia entre el TRT en poblaciones de ensayos clínicos y poblaciones reales, con un peor TRT en las últimas (66,4% versus 56,7%)^{127, 128}. En el estudio Auricula el TRT fue de 76,2% en la población incluida. Es una cifra más alta que las detectadas en otros estudios, probablemente por la forma en que está organizado el tratamiento anticoagulante en Suecia¹²⁹.

En pacientes anticoagulados, las hemorragias son una de las complicaciones más temidas. Las más severas son las hemorragias intracraneales, y suelen ser fatales, pero dentro de las hemorragias extracraneales también existen episodios fatales, y las de ésta última localización son más frecuentes. En cuanto a las hemorragias gastrointestinales el número de estudios es menor. No obstante en un estudio reciente, se compararon dos cohortes obteniéndose un similar porcentaje de hemorragias gastrointestinales en las mismas, así como también lo fue su localización¹³⁰.

Aunque el tratamiento con AVK y ajuste de dosis es un tratamiento efectivo en la prevención de ACV en pacientes con FA, en la práctica clínica nos encontramos con su uso es limitado y su implementación no es total¹³¹, con una tromboprolifaxis subóptima¹⁰⁸. El control del INR es pobre en muchos pacientes. La prescripción de AVK no concuerda con lo recomendado por las guías de práctica clínica, siendo su prescripción menor en pacientes con riesgo alto de ACV y mayor en los pacientes con riesgo bajo de ACV. Entre las causas por las que no se elige el tratamiento antitrombótico está que el paciente no sea percibido como candidato al mismo, la edad avanzada, el deterioro cognitivo, el vivir solos, los sangrados previos, la escasa conformidad del paciente con el tratamiento o el rechazo del mismo por su parte, etc. En el estudio ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation), se detectaron tasas altas de ACO en pacientes con bajo riesgo de sangrado, y más bajas en aquellos con un alto riesgo de sangrado a pesar del riesgo de ACV¹³². Estos aspectos adquieren una mayor expresión en el caso de los ancianos.

Las características asociadas a alto riesgo de sangrado distintas series son la edad ≥ 75 años, el sexo femenino, el antecedente de ACV/AIT previo, la ausencia de tratamiento previo con AVK, deterioro de la función renal, uso previo de aspirina, la raza asiática y un $\text{CHADS2} \geq 3$. Estos factores de riesgo son aplicables a pacientes en tratamiento con AVK, pero en el caso de NACO la relación es incierta. No obstante, son situaciones que debemos tener presentes para minimizar en lo posible el riesgo de ACV¹³³.

- Otros fármacos anticoagulantes:

Fondaparinux es un agente antitrombótico relacionado con la heparina, y de origen sintético. Se trata de un inhibidor directo del factor Xa con administración subcutánea.

- Nuevos anticoagulantes orales (NACO):

En las últimas décadas se han desarrollado importantes avances en el tratamiento de la FA^{108, 134}. En los últimos 50 años, el pilar fundamental del tratamiento anticoagulante, han sido los AVK. Las nuevas líneas de investigación estaban dirigidas a la búsqueda de alternativas vía oral a los AVK. Se buscaba eficacia similar y menor número de inconvenientes que estos. Estos fármacos son de dos clases, los inhibidores directos de la trombina (factor IIa), como el dabigatrán, y por otro lado los inhibidores directos del factor Xa, como apixabán y rivaroxabán. Tienen un uso clínico más sencillo debido a su efecto predecible con dosis fijas estandarizadas sin ajuste de dosis ni controles periódicos. En España hay comercializados tres de los mismos: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. El primero que se comercializó fue dabigatrán.

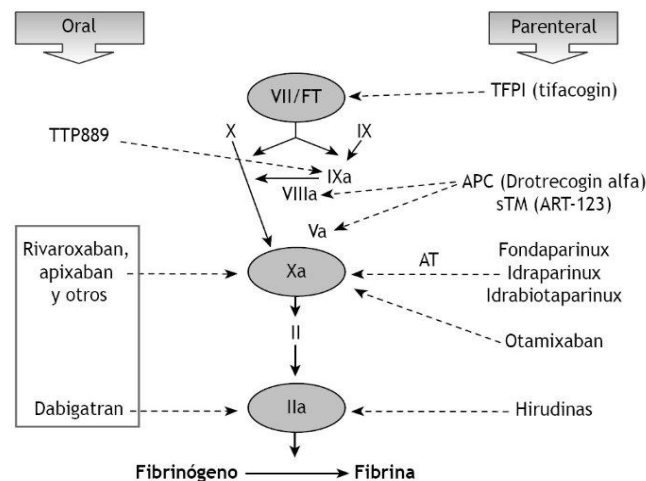


Figura 2: Mecanismo de acción (diana) de los nuevos fármacos anticoagulantes orales y parenterales. Adaptada de Weitz y Bates ¹⁴.

a) Dabigatrán: Se trata de un inhibidor directo y reversible de la trombina. Su actividad como anticoagulante tiene una menor variabilidad que la que presentan warfarina o acenocumarol, requiriendo un menor control. Se trata de un profármaco, dabigatrán etexilato. La biodisponibilidad de dabigatrán no se ve interferida por la toma de alimentos. Dabigatrán se metaboliza parcialmente en el hígado mediante reacciones de acilglucoronidación. La eliminación es principalmente por orina de forma inalterada en un 85% y en las heces en un 6%.

Muy recientemente se ha comunicado que estará disponible en breve un antídoto efectivo que podrá ser utilizado en caso de hemorragia o cuando se precise una operación de urgencia ¹³⁵.

El estudio RE-LY, publicado en 2009, fue el primer estudio realizado que comparaba la eficacia de dabigatrán en dos dosificaciones diferentes frente a warfarina, en términos de eficacia clínica y de seguridad. Comparaba frente a warfarina en dosis ajustada para obtener un INR entre 2-3, en pacientes con FA y riesgo elevado de ictus. El objetivo primario del estudio RE-LY fue un combinado de ictus y embolia sistémica, con el objetivo principal de seguridad la hemorragia grave. Los objetivos secundarios fueron ictus, embolia y muerte por cualquier causa. Se les hizo un seguimiento durante 2 años ^{108, 136}. Se obtuvieron resultados positivos, similares o superiores a warfarina, lo

que supuso una revolución en el mundo de los anticoagulantes y de la fibrilación auricular¹¹⁹.

La ratio anual de ictus o embolismo sistémico fue de 1,71% con warfarina, 1,54% con dabigatrán 110 mg/12 h y 1,11% con dabigatrán 150mg/12 h, con diferencias estadísticamente significativas entre warfarina y dabigatrán 150mg/12 h¹⁰⁸. Según estos resultados, dabigatrán 110mg/12 h no es inferior a warfarina, y con la dosis de 150mg/12 h resulta superior a warfarina en la profilaxis del ictus y del embolismo sistémico. Dabigatrán 150 mg dos veces al día mostró una reducción del riesgo relativo de ictus o embolia sistémica del 35%.

En cuanto a cifras de sangrado en el estudio RE-LY con warfarina no fue mayor que con 110 mg de dabigatrán y similar a la dosis de 150 mg. El sangrado digestivo, fue mayor en el grupo de dabigatrán 150mg/12 h. Por otra parte, el sangrado intracraneal y el ictus hemorrágico, fue menos frecuente en los grupos con dabigatrán. Las dos dosis de dabigatrán se asociaron con un discreto aumento en el riesgo de infarto aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Cabe resaltar que la hemorragia intracraneal se presenta en menos de una tercera parte con dabigatrán que con warfarina^{108, 136}.

Es preciso realizar una valoración de la función renal previa al uso de dabigatrán, dado que su eliminación es principalmente vía renal. La insuficiencia renal constituye un factor de riesgo para la aparición de episodios hemorrágicos. Está contraindicado su uso en casos de insuficiencia renal grave^{119, 137}.

b) Rivaroxabán: es un inhibidor directo del factor Xa. Modifica el tiempo de protrombina de forma dosis-dependiente, y tiene una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas¹¹⁹. Se metaboliza el 66% de rivaroxabán, y la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. Rivaroxabán se metaboliza por el CYP3A4.

En el estudio ROCKET-AF se analizaron a 14264 pacientes con FA de alto riesgo y recibían tratamiento con ribaroxabán 20 mg al día (15 mg en aquellos con un FG de

30-49 ml/min) o warfarina⁹⁴. Comparaba la eficacia de rivaroxabán frente a warfarina en la prevención del ictus y el embolismo en pacientes con FA. La población estudiada tenía un riesgo considerablemente mayor que la incluida en los otros dos estudios de NACO. En este estudio el TRT fue del 55%, menor que en otros ensayos aleatorios.

Se trata con una evaluación de los resultados compleja, en la que se concluyó que rivaroxabán no es inferior a warfarina para la variable principal de ictus y embolia sistémica, alcanzando superioridad según el análisis “en tratamiento”. Si realizamos un análisis por intención de tratar, rivaroxabán fue no superior, con una $p=0,12$. No hubo reducción de las tasas de mortalidad o infarto cerebral isquémico, pero sí una reducción significativa de ictus hemorrágicos y de las hemorragias intracraneales. El objetivo primario de seguridad fue un objetivo combinado de sangrado mayor y sangrado no mayor, pero con relevancia clínica, para lo cual no hubo diferencias significativas entre ambas opciones de tratamiento. Sin embargo, rivaroxabán produjo una reducción significativa en la hemorragia fatal, así como un aumento de las gastrointestinales y en las que requieren transfusión.

Los requerimientos de la FDA (Food and Drug Administration) para la evaluación de los fármacos que pueden poner en riesgo la vida del paciente, exigen que al menos el nuevo fármaco, sea tan efectivo como el comparador. En un primer informe, no se aceptaron los resultados del estudio ROCKET-AF para la autorización de una nueva indicación, aunque posteriormente un comité de expertos aprobó su uso. La dosis recomendada de 20mg/día.

En el estudio RECORD se demostró la superioridad de rivaroxabán 10mg/día frente a enoxaparina 40 mg/día en la prevención de cualquier trombosis venosa (profunda proximal o distal, embolismo pulmonar no fatal y muerte por cualquier causa)^{138, 139, 140, 141} pero no redujo la mortalidad ni la incidencia de embolismo pulmonar. Rivaroxabán no ha demostrado un riesgo menor en cuanto a hemorragia grave en comparación con enoxaparina.

c) Apixabán: es un inhibidor directo y competitivo del factor Xa. Se elimina en un 25% por vía renal, por lo que teóricamente podría utilizarse en la insuficiencia renal leve o moderada.

En el estudio AVERROES se estudiaron 5599 pacientes con FA que no eran candidatos adecuados para recibir tratamiento con fármacos AVK¹⁴². Fueron aleatorizados para recibir tratamiento con apixabán 5 mg dos veces al día frente a aspirina. El estudio se suspendió de forma precoz debido a una reducción significativa del 55% en el objetivo primario de embolia cerebral o sistémica con apixabán, en comparación con aspirina, sin diferencias significativas en la tasa de hemorragias mayor o intracraneal. Apixabán fue ligeramente mejor tolerado.

En el desarrollo y estudio de apixabán, encontramos el estudio ARISTOTELE¹⁴³. Comparaba apixabán a dosis de 5mg/12 h frente a warfarina manteniendo un INR 2-3 en 18201 pacientes con FANV. Hubo una reducción del 21% en embolia cerebral o sistémica con apixabán en comparación con warfarina, con una reducción del 31% en la hemorragia grave y una reducción significativa del 11% en la mortalidad para todas las causas (pero no la mortalidad cardiovascular). Las tasas de ictus hemorrágico y hemorragia intracraneal fueron significativamente menores en el grupo tratado con apixabán frente a los tratados con warfarina, no demostrándose este beneficio en los ictus isquémicos. El sangrado gastrointestinal fue similar en ambos grupos.

Tras la última actualización de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC), se ha matizado ligeramente las indicaciones de tratamiento anticoagulante, al incluir el sexo femenino como factor de riesgo. No se recomienda tratamiento anticoagulante en mujeres menores de 65 años que no presentan otros factores de riesgo. Por otro lado, se desaconseja el uso de AAS en la prevención de ACV en pacientes con FA por su baja eficacia y por el aumento en el riesgo de hemorragias.

En los estudios de los 3 fármacos se han obtenido resultados de no inferioridad frente al tratamiento con dicumarínicos en la prevención del ictus isquémico y la embolia sistémica, con una mayor seguridad en su uso y una disminución de las hemorragias intracraneales. Sus principales ventajas son el uso con dosis fija, mínimas

interacciones con otros fármacos o alimentos, acercándose al perfil de anticoagulante idea. Actúan inhibiendo el factor XA de forma directa, de forma similar a las heparinas y al acenocumarol, por lo que no debemos olvidar que el riesgo de sangrado sigue estando presente y como, posible desventaja, la ausencia de antídoto para los mismos.

Los resultados de estos 3 estudios principales (ROCKET-AF, RE-LY y ARISTOTELE) con más de 50000 pacientes involucrados en los mismos, suponen la mayor evidencia disponible a favor de estos nuevos fármacos^{94, 108 143}. La homogeneidad en los resultados principales, frente a algunas diferencias, proporciona una gran consistencia a este nuevo grupo de fármacos.

En resumen, para la indicación relacionada con la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular, los tres nuevos anticoagulantes orales reducen el riesgo de ictus hemorrágico frente a warfarina. En el caso de ictus isquémicos, sólo dabigatrán ha demostrado reducción significativa del mismo. Apixabán es el que menos tasa de hemorragias graves presenta, y el único que ha demostrado una disminución significativa en cuanto a mortalidad por cualquier causa.

A la hora de establecer el tratamiento adecuado para nuestro paciente con FA tenemos diversas escalas de riesgo de ACV. La escala más comúnmente utilizada para determinar el riesgo de ACV embólico en un paciente con FANV o flutter es el CHA₂DS₂-VASc. En un paciente con un CHA₂DS₂-VASc de 2 puntos, antes de la aprobación de los nuevos anticoagulantes en 2010, teníamos que indicar tratamiento con dicumarínicos con un INR 2-3. Los NACO son alternativas a warfarina y acenocumarol. Las guías clínicas recomiendan que los pacientes con FA e historia de ACV isquémico debieran recibir tratamiento con anticoagulante. En estudios realizados previamente se objetivaba una infrautilización de los mismos en la población y en algunos más recientes también se confirma una infrautilización de tratamiento anticoagulante en pacientes con FA y un episodio de ictus agudo⁶⁹.

Un paciente con un CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 tendría indicado tratamiento anticoagulante. El principal inconveniente del mismo es el riesgo de sangrado. En un paciente con dicumarínicos y un mal control del INR, podemos plantearnos cambiar a

uno de los nuevos anticoagulantes siempre que el HAS-BLED sea de 1-2, ya que según algunos estudios han demostrado una mayor eficacia en la prevención del tromboembolismo que la warfarina y una tasa menor de hemorragia intracraneal, y en sangrados mayores similar a la de warfarina^{108, 136}. En el caso de presentar un HAS-BLED > 3 el riesgo de sangrado es considerable, se podría considerar el uso de uno de los nuevos anticoagulantes.

Los resultados de los ensayos clínicos con los NACO^{94, 108, 142, 143, 144} (Estudios ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF) justifican que los mismos estén al mismo nivel de recomendación que la warfarina para pacientes con FANV con un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 . Parece que los NACO tienen menor riesgo de sangrado. La decisión del tratamiento a elegir deberá individualizarse según las características del paciente, pero igualmente haciéndolo partícipe de la decisión, teniendo en cuenta que la financiación pública de estos nuevos NACO por parte de los Sistemas Sanitarios de Salud está limitada.

Eso hace que sea especialmente relevante conocer no sólo el riesgo de complicaciones tromboembólicas sino también de sangrado a la hora de establecer la pauta de los ACO, para plantear el tratamiento más adecuado para cada caso. Es por eso que tiene gran importancia conocer cuál es el riesgo de padecer un accidente tromboembólico en los pacientes con FA de nuestro entorno y aún más relevante conocer su riesgo hemorrágico, en casos de que se decida anticoagular.

Son escasos los estudios españoles que evalúan el valor pronóstico de la escala CHA₂DS₂-VASc en pacientes con FANV. Un estudio español de hace 3 años evalúa y concluye que en los pacientes con FA de alto riesgo tratados con ACO, la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc predice satisfactoriamente los eventos cardiovasculares y la mortalidad, pero no las hemorragias mayores¹⁴⁵.

En el estudio FRENA (**F**actores de **R**iesgo y **EN**fermedad **A**rterial) se comprobó que los pacientes con FA y enfermedad arterial tenían significativamente mayor incidencia de ictus, sangrado, muerte y un aumento no significativo de infarto de miocardio que los que estaban en ritmo sinusal. Sin embargo no hizo una evaluación del

riesgo en función de las escalas mencionadas, aunque si describían los valores de dichas escalas en su población con FA¹⁴⁶.

Por otra parte, en una serie española de 186 pacientes con fibrilación auricular sin tratamiento anticoagulante y con un seguimiento de 2,8 años se evaluaba las complicaciones tromboembólicas. Concluyó que la escala CHA₂DS₂-VASc es mejor que otras escalas para predecir el riesgo tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular¹⁴⁷.

En cuanto a la escala HAS-BLED, también se han realizado estudios en nuestro país. En uno de ellos, se concluye que la escala de riesgo HAS-BLED no es solo útil para valorar el riesgo hemorrágico, sino que también muestra capacidad predictiva para los eventos cardiovasculares y la mortalidad en pacientes con FANV anticoagulados (

Anexo 6). Las tasas de sangrado sólo exceden a los eventos trombóticos con una puntuación HAS-BLED >3¹⁴⁸.

La poca disponibilidad de datos en cuanto a la clasificación de las FANV en nuestro medio, según su riesgo de ictus (escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc) y de sangrado (escala HAS-BLED), justifica el interés de poner en marcha este estudio.

4. HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H0): Los pacientes con diagnóstico de FA permanente que se atienden en el CS. San Andrés de Madrid no presentan alto riesgo embólico según las escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y riesgo hemorrágico según la escala HAS-BLED.

Hipótesis del investigador (H1): Los pacientes con diagnóstico de FA permanente en el CS. San Andrés de Madrid presentan alto riesgo embólico según las escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y riesgo hemorrágico según la escala HAS-BLED.

5. OBJETIVOS

Primarios:

- Evaluar si el índice CHA₂DS₂-VASc predice de forma adecuada el riesgo de desarrollar complicaciones embólicas asociadas a la FA.
- Investigar si el índice HAS-BLED predice de forma adecuada el riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas en pacientes con FA.

Secundarios:

- 1) Estimar el índice CHA₂DS₂-VASc en pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.
- 2) Evaluar el índice CHADS₂ en pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.
- 3) Calcular el índice HAS-BLED en pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.
- 4) Analizar si el índice CHA₂DS₂-VASc predice el riesgo de eventos isquémicos en pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.
- 5) Examinar si el índice CHADS₂ predice el riesgo de eventos isquémicos en pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.
- 6) Investigar si el índice HAS-BLED predice el riesgo de eventos hemorrágicos en pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.
- 7) Valorar si el índice CHA₂DS₂-VASc predice el riesgo de eventos hemorrágicos en pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.
- 8) Analizar si el índice CHADS₂ predice el riesgo de eventos hemorrágicos en pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.

- 9) Comprobar si el índice HAS-BLED predice el riesgo de eventos embólicos en pacientes con FA permanente atendidos en el centro de salud.

- 10) Determinar grado de adecuación del tratamiento pautado en función de las escalas de valoración de valoración de riesgo tromboembólico (CHADS₂ yCHA₂DS₂-VASc) y hemorrágico (HAS-BLED)

- 11) Determinar el grado de control de tratamiento de pacientes con anticoagulantes orales (ACO) por medio del tiempo en rango terapéutico (TRT) según el índice de Rosendaal y el porcentaje total de INR y su asociación con la existencia de procesos isquémicos o hemorrágicos

- 12) Evaluar las diferencias sociodemográficas, clínicas y evolutivas en pacientes con fibrilación auricular permanente, paroxística o las que asocian episodios de flutter auricular, así como en función del tratamiento pautado.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se desarrolló un estudio analítico observacional de tipo prospectivo realizado desde diciembre de 2013 a marzo de 2015 (16 meses).

Ámbito de estudio

El **ámbito** de este estudio es Atención Primaria, en concreto corresponde a la población atendida en el Centro de Salud San Andrés (CS), perteneciente al área centro de la Comunidad de Madrid y que atiende a una población adulta de 20372 habitantes, según los datos obtenidos en noviembre de 2014. La **población diana** del estudio son pacientes con diagnóstico de Fibrilación auricular. En cuanto a la **población de estudio**, la misma estaría formada por pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular recogido en su historia clínica, según los datos que figuran en el programa AP-Madrid de Atención Primaria de la Comunidad Autónoma de Madrid (código CIE-10 del F32.0 al F32.9) y que acuden periódicamente a la consulta de su médico de familia en este centro.

A partir de esta codificación se obtuvo un listado de pacientes con esta patología, obteniéndose una muestra de 907 pacientes. Para esas condiciones y asumiéndose una pérdida del 20%, se calculó una muestra aleatorizada de 243. Dicho tamaño muestral ($n = 243$) se estimó mediante la aplicación estadística EPIDAT, con el tamaño poblacional descrito previamente, con un intervalo de confianza del 95% y con un error máximo de precisión del 4%. Finalmente, la muestra resultó de 212 pacientes, ya que el investigador principal dejó de prestar servicios en el centro de estudio y no pudiendo acceder a las historias de los pacientes desde el nuevo emplazamiento.

El listado de pacientes con dicha codificación se solicitó a la Unidad de Apoyo Técnico (UAT) de la Gerencia de Atención Primaria. Los datos se envían codificados

según el código CIPA (código de Identificación Personal Autonómico del Paciente) y de forma aleatorizada, sin guardar relación con la fecha de diagnóstico, de edad del paciente, o del médico asignado en el CS, etc.

A través de los datos de AP-Madrid y de la intranet del Hospital Doce de Octubre, se valoró la presencia de eventos isquémicos y hemorrágicos a lo largo del periodo de seguimiento en los pacientes incluidos en el estudio. También se determinó la aparición de otras entidades clínicas asociadas a la fibrilación auricular.

Una vez obtenidos los pacientes con este diagnóstico se realizó un análisis retrospectivo de sus antecedentes y se pasaron las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC para riesgo tromboembólico y HAS-BLED para riesgo hemorrágico. Posteriormente se relacionaron las mismas con los eventos tromboembólicos y hemorrágicos acontecidos durante el seguimiento del paciente y en relación con los diferentes componentes de las mismas.

Tras el periodo de seguimiento se analiza el control del tratamiento con ACO en aquellos pacientes que lo tengan pautado. Para ello a través de los datos que constan en los DGPs del programa AP-Madrid se obtenía una gráfica con los datos del INR de los últimos doce meses, siempre dentro del período estudiado (diciembre 2013-marzo 2015) al final del periodo. A partir de los mismos se realizó el análisis del TRT de cada paciente por método de Rosendaal y por porcentaje total de INR.

Se les avisó a los médicos de aquellos pacientes con puntuaciones elevadas (riesgo alto) en las mencionadas escalas de la situación de los mismos, para que realizasen algún cambio en el tratamiento de los pacientes si lo consideraban pertinente.

Participantes del estudio

Fueron incluidos los pacientes que cumplieran los siguientes criterios:

.

- Pacientes diagnosticados de fibrilación auricular mediante codificación diagnóstica correspondiente por el programa AP-Madrid
- Además de presentar el episodio descrito en el punto anterior, los pacientes debían tener documentada la fibrilación auricular mediante electrocardiograma tanto en urgencias como en centros de salud de la red de atención primaria
- FA no valvular (FANV)
- Pacientes que tengan este diagnóstico realizado desde al menos antes de la fecha de comienzo del estudio
- Pacientes mayores de 18 años

Por otra parte, los criterios de exclusión fueron:

- FA valvular
- Pacientes con episodios de “palpitaciones” sin diagnóstico confirmado de fibrilación auricular mediante electrocardiograma
- Pacientes de los que no se dispusiera de la mayoría de los datos por ser pacientes desplazados, que vivieran en residencias o con estancias puntuales en el Centro de Salud San Andrés.
- Pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales sin seguimiento en el centro durante un periodo superior a 3 meses.
- Pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular y posterior trasplante cardíaco

Variables recogidas

La recogida de las variables se realizó a través de los datos de la presente en el programa AP-Madrid y de la intranet del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid.

- ✓ Datos epidemiológicos:
 1. Edad: Numérica

2. Sexo: Categórica (hombre/mujer)

✓ Datos relacionados con la clínica:

1. Peso: Numérica (kg)
2. Talla: Numérica (cm)
3. IMC: Numérica (peso-kg/talla²-cm)
4. Antecedentes personales de HTA:
 - Tratamiento, cifras de TAS y TAD máximas y las últimas recogidas, fecha de diagnóstico
 - Antecedente de HTA: Categórica (sí/no)
 - Tratamiento: Categórica (sí/no)
 - Tipo de tratamiento:
 - IECAS: Categórica (sí/no)
 - ARAII: Categórica (sí/no)
 - Diuréticos: Categórica (sí/no)
 - Calcioantagonistas: Categórica (sí/no)
 - Betabloqueantes: Categórica (sí/no)
 - Otros: Categórica (sí/no)
 - TAS máxima registrada: Numérica (mmHg)
 - TAS última registrada: Numérica (mmHg)
 - TAD máxima registrada: Numérica (mmHg)
 - TAD última registrada: Numérica (mmHg)
 - Años de evolución: Numérica (años)
5. Antecedentes personales de Diabetes Mellitus:
 - Antecedente de Diabetes Mellitus (DM): Categórica (sí/no)
 - Tipo de DM: Categórica (DM tipo 1/DM tipo 2)
 - Tipo de tratamiento: Categórica (principio activo)
 - Tipo de tratamiento genérico: Categórica (dieta-medidas higiénico-dietéticas, Antidiabéticos orales (ADO), insulina, ADO+ insulina) y tipo tratamiento con el principio activo
 - Años de evolución: Numérica (años)

- Aparición de DM en el periodo de seguimiento: Categórica (sí/no)

6. Consumo de alcohol

- Antecedentes personales de consumo de alcohol: Categórica (sí/no)
- En caso de consumo actual, la cantidad diaria ingerida: Numérica (gramos/día)

7. Tabaquismo:

- Antecedentes personales de tabaquismo: Categórica (sí/no)
- Índice paquetes/año: Numérica (nº cigarrillos al día x nº años fumando/20)
- Fecha de abandono: Numérica (fecha)

8. Antecedentes personales de fibrilación auricular:

- Tipo de fibrilación auricular: Categórica (permanente, paroxística, flutter...)
- Años de evolución: Numérica (años)
- Tipo de tratamiento utilizado:
 - Uso de antiarrítmicos: Categórica (sí/no)
 - Tipo de antiarrítmicos en caso de uso: Categórica (digitálicos, antiarrítmicos, betabloqueantes, calcio-antagonistas, combinaciones)
 - Uso de antiagregantes: Categórica (sí/no)
 - Tipo de antiagregantes en caso de uso de los mismos: Categórica (ácido acetilsalicílico (AAS), otros antiagregantes, doble antiagregación)
 - Uso de anticoagulantes: Categórica (sí/no)
Tipo de anticoagulantes usados: Categórica (Sintróm, nuevos anticoagulantes (NACO), heparinas, combinaciones)
 - Dosis usada: Numérica (mg/día)

- Tratamiento antitrombótico: Categórica (nada, solo antiagregantes, sólo anticoagulantes, antiagregante + anticoagulante)
- Suspensión del tratamiento con ACO (anticoagulante): Categórica (sí/no)
- Motivo de suspensión del anticoagulante: Categórica (hemorragias, inestabilidad, riesgo/beneficio alto, reversión, negativa del paciente...)
- Reversión de la fibrilación/flutter: Categórica (sí/no)
- Modo: Categórica (espontánea, farmacológica, cardioversión, ablación venas pulmonares)
- Tipo de fármaco usado en caso de reversión farmacológica: Categórica (calcioantagonista, antiaritmico...)
- Fecha: Numérica (fecha)

9. Antecedentes personales de cardiopatía isquémica:

- SCASEST: Categórica (sí/no)
- En caso afirmativo, fecha del evento: Numérica (fecha)
- SCACEST: Categórica (sí/no)
- En caso afirmativo, fecha del evento: Numérica (fecha)
- IAM: Categórica (sí/no)
- En caso afirmativo, fecha del evento: Numérica (fecha)
- Episodio de cardiopatía isquémica a lo largo del seguimiento: Categórica (sí/no)
- Tipo de episodio en el seguimiento: Categórica (infarto agudo de miocardio (IAM), angina, SCACEST, SCASEST)

10. FEVI: Numérica (%)

11. Otras cardiopatías: Categórica (hipertensiva, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, hipertensión pulmonar, marcapasos)

12. FA valvular: Categórica (sí/no)

13. Antecedentes personales de insuficiencia cardiaca

- Antecedente de Insuficiencia cardiaca: Categórica (sí/no)
- Fecha de diagnóstico: Numérica (fecha)
- Grado en la clasificación de la NYHA: Categórica (I, II, III, IV)
- Episodios prospectivos de aparición de Insuficiencia cardiaca: Categórica (sí/no)
- Ingresos por ICC: Categórica (sí/no)
- Nº de ingresos por ICC (descompensaciones): Numérica (nº/año)

14. Antecedentes personales de apnea obstructiva del sueño (SAOS): Categórica (sí/no)

15. Antecedentes personales de enfermedad vascular periférica:

- Antecedente de enfermedad vascular periférica: Categórica (sí/no)
- Grado de la misma: Categórica (I, II...)
- Cirugía: Categórica (sí/no)
- Aparición de forma prospectiva de enfermedad vascular periférica durante el seguimiento: Categórica (sí/no)

16. Antecedentes de ictus

- Antecedente personal de ictus: Categórica (sí/no)
- Tipo de ictus: Categórica (isquémico, cardio-embólico...)
- Fecha: Numérica (fecha)
- Episodio de ictus prospectivo: Categórica (sí/no)

17. Antecedente de AIT (accidente isquémico transitorio)

- Antecedente personal: Categórica (sí/no)
- Fecha: Numérica (fecha)
- Episodios de ictus prospectivo: Categórica (sí/no)

18. Control de INR:

- Labilidad INR: Categórica (sí/no)
- Inestabilidad: episodios/año: Numérica (nº/12)
- TRT directo: Numérica (% de mediciones en rango terapéutico)
- TRT Rosendaal: Numérica (% de días en rango terapéutico)
- Seguimiento y control: Categórica (AP, CEP, centros privados)

19. Antecedente de episodios hemorrágicos.

- Antecedente de episodios hemorrágicos: Categórica (sí/no)
- Tipo de hemorragia: Categórica (digestivos, cerebrales, otros)
- Antecedente de eventos hemorrágicos de forma prospectiva: Categórica (sí/no)
- Fecha de sangrado: Numérica (fecha)
- Tipo de hemorragia prospectiva: Categórica (mayor, menor)
- Subtipo hemorragia prospectiva: Categórica (digestivo, cerebral, hematomas musculares, anodización, transfusión de concentrados sanguíneos)

20. Antecedentes de patología renal:

- Antecedente de enfermedad renal: Categórica (sí/no)
- Tipo de patología renal: Categórica (enfermedad renal aguda, crónica, otros)
- Creatinina: Numérica (mg/dl)
- Filtrado glomerular por MDRD: Numérico (ml/min/1,73m²)

21. Antecedente de patología hepática:

- Antecedente de patología hepática: Categórica (sí/no)
- GPT: Numérica (U/l)
- GOT: Numérica (U/l)

22. Perfil férrico:

- Hierro (mg/dl)
- Ferritina (µg/l)
- Transferrina (mg/dl)

23. Antecedente de enfermedad tromboembólica:

- Antecedente personal de TVP/TEP: Categórica (sí/no)
- Antecedente de TVP/TEP de forma prospectiva: Categórica (sí/no)
- Antecedente de embolia arterial periférica: Categórica (sí/no)
- Antecedente de embolia arterial periférica de forma prospectiva: Categórica (sí/no)

24. Escalas de riesgo de ACV y sangrado en pacientes con fibrilación auricular:

- CHADS₂: Numérica
- CHA₂DS₂-VASc: Numérica
- HAS-BLED: Numérica

25. Polimedicación: Categórica (sí/no), uso de 6 o más fármacos

26. Demencia o deterioro cognitivo: Categórica (sí/no)

27. Fallecimiento y causas

- Antecedente de fallecimiento: Categórica (sí/no)
- Causa del éxitus: Categórica (infecciosa, cardiovascular, tumorales, otras)

28. Antecedente de eventos cardiovasculares relacionados con FA: Categórica (ACV, AIT, hemorragias, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, TEP, TVP, embolia periférica, enfermedad vascular periférica...)

29. Eventos durante el seguimiento: Categórica (ACV, AIT, hemorragias, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, TEP, TVP, embolia periférica, enfermedad vascular periférica...)

30. Distintos tipos de eventos cardiovasculares agrupados

- Evento cardiovascular sólo (ACV, AIT, hemorragias, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, TEP, TVP, embolia periférica, enfermedad vascular periférica Causa del éxitus: Categórica (infecciosa, cardiovascular, tumorales, otras): Categórica
- Evento cardiovascular + muertes de causa cardiovascular: Categórica
- Evento cardiovascular total: evento cardiovascular + muertes de causa cardiovascular + hemorragias: Categórica

Recogida de datos

Fuentes de información: En este estudio las fuentes de información utilizadas son fuentes secundarias. A partir de los códigos CIPA facilitados por la Unidad de Apoyo Técnico, se procedió a la búsqueda de la historia clínica del paciente través del programa AP-Madrid (programa usado en atención primaria). Igualmente también se realizó la búsqueda de su historia clínica en la intranet del Hospital Doce de Octubre para completar los datos que no estuviesen registrados en la historia de Atención Primaria. En un número muy pequeño se consultaron las historias clínicas de los pacientes en otros hospitales, cuando había algún diagnóstico dudoso, o para buscar algún dato pendiente. La búsqueda se realizó a través de la herramienta HORUS, accesible para cada paciente desde su historia clínica de AP-Madrid, o con sus datos, CIPA etc. desde la página de la consejería o de los hospitales. En esta herramienta están volcados los datos de Atención Primaria y especializada del paciente. En el caso de datos de INR de pacientes en seguimiento en atención especializada, se contactó con el facultativo del centro de especialidades Villaverde Cruce, quién facilitó los INR de los últimos 6-12 meses de estos pacientes. Para ello se les facilitó el CIPA del paciente

En ningún momento se contactó con el paciente, ni se le hizo una entrevista personal. Los datos recogidos se iban registrando en un formulario para cada uno de los pacientes, codificándose estos cuestionarios de forma numérica del 1 al 212 y en

relación a su CIPA. Los datos fueron recogidos por un mismo investigador, con lo cual existe homogeneidad en cuanto a la recogida de los mismos.

Instrumentos de medida: se realizó recogida de las variables a partir de los datos registrados en la historia clínica de los pacientes que se recogieron en un formulario.

Calidad de los datos: En relación con la calidad de los datos, hay que volver a mencionar que los datos procedían de historias clínicas, con lo cual había datos de los que se disponían pero de otros no, únicamente lo recogido en las mismas, con los sesgos asociados con ello. Para la recogida de datos se realizó un formulario en el que se iban recogiendo las variables que se consideraron necesarias. Posteriormente se realizó una codificación de los datos de cada variable, para pasarlos a continuación a una base de Excel. En este estudio, no se realizó calibración de instrumentos como tensiómetros, glucómetros, ecógrafos, etc. puesto que se basaba en los datos recogidos en las historias clínicas. No se realizó calibración de tensiómetros. Inicialmente se recogieron 20 pacientes. En ese momento se hizo una evaluación de las variables recogidas, y se consideró incluir algunas que inicialmente no estaban previstas, así como recodificar adecuadamente algunas de las previstas. A continuación se siguió con la recogida de datos, y se fue a pasando a la base de Excel codificado y en el orden de recogida en el formulario. Tanto la recogida como el paso de datos a la base de Excel se realizaron por el investigador del trabajo sin la intervención de terceras personas.

Criterios diagnósticos establecidos

Cuaderno de recogida de datos (CDR): en cuanto a la recogida de datos se realizó en formato papel, y posteriormente se codificó y transcribió en una tabla de excell.

Organización del trabajo de campo: al iniciar el proyecto lo primero fue realizar una profunda revisión del tema, para lo cual se consultaron guías de práctica clínica, el Uptodate, y se revisó la bibliografía con las bibliotecas virtuales PUBMED y COCHRANE. Se realizó el diseño del formulario para la recogida de datos en función de los artículos leídos, evolución de la FA, complicaciones, tratamientos, estudios realizados, etc. Posteriormente se revisó el mismo con el director del estudio, ampliándose algunos aspectos que no se recogían de forma detallada en el cuestionario

original o patologías asociadas con la FA, para ver la prevalencia de las mismas en nuestra muestra o su asociación con las variables principales del estudio

Análisis estadístico

El objetivo del estudio es realizar una validación de las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en la población española de un centro de salud. Para ello es necesario relacionarlo con los eventos hemorrágicos y tromboembólicos ocurridos.

Por otro lado, el objetivo es valorar el grado de adecuación del tratamiento pautado en relación con las escalas, así como determinar el grado de control del INR en pacientes con tratamiento con ACO y su posible asociación con los fenómenos cardiovasculares y hemorrágicos adversos.

Se realizó un análisis descriptivo de las distintas variables descritas en los pacientes, empleando la media aritmética y la desviación estándar/mediana y percentiles para las variables cuantitativas, y el porcentaje para las cualitativas. Los datos se presentan con estimación puntual e intervalos de confianza al 95%

Para valorar si existe asociación entre variables cualitativas se usó el test de la Chi cuadrado o el test exacto de Fisher. Para las cuantitativas la correlación de Pearson, y si son asociaciones entre variables cualitativa-cuantitativa T de Student o ANOVA en función de si la variable es dicotómica o no. En el caso de que no cumplieran la normalidad se usaron las pruebas no paramétricas correspondientes (Test de Kruskal-Wallis y U de Mann Whitney) según el tipo de variables a cruzar. También se realizó una regresión logística de Cox.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 21.0

Organización

En septiembre de 2013 se comenzó con el estudio de la bibliografía, y se establecieron la hipótesis principal y los objetivos del estudio, y posteriormente se realizó el diseño inicial del formulario a utilizar. Se solicitaron los datos de los pacientes con el diagnóstico de FA a la UAT, y en diciembre de 2013 se comenzaron a recoger los datos clínicos de los pacientes. En marzo de 2014 se realizó una evaluación inicial de los datos iniciales, revisando el protocolo de recogida de datos. Finalmente, en marzo de 2015 finalizó el periodo de seguimiento, procediéndose al análisis de los eventos cardiovasculares y hemorrágicos acontecidos, y relacionando los mismos con las tres escalas de estratificación de riesgo.

Aspectos éticos: en la recogida inicial de los datos de cada paciente y de sus antecedentes personales, se determinaron las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC para riesgo tromboembólico y HAS-BLED para riesgo hemorrágico. Según los valores obtenidos en las dos primeras, está indicado un tratamiento u otro. Se evaluó si el tratamiento pautado correspondía con las puntuaciones y si era el adecuado. En los casos en los que existía un tratamiento inadecuado según la escala, sin motivo para el mismo, se le notificó a su médico de familia. En el caso de la escala HAS-BLED, se evalúa el riesgo de hemorragias. En algunos casos de pacientes con riesgo elevado, también se procedió a informar al médico correspondiente, para que realizara un seguimiento más estrecho y, en la medida de lo posible, actuara sobre los factores modificables que presentara el paciente.

La recogida y transmisión de datos fue codificada para garantizar la confidencialidad y siguiendo los estándares de seguridad y protección.

El estudio está pendiente de valoración por la comisión de Investigación del área.

No existen conflictos de intereses en la realización de este estudio. No ha existido financiación de ningún tipo.

Anexos

Letra	Características	Puntuación
C	ICC	1
H	Hipertensión arterial	1
A	Edad > 75 años	1
D	Diabetes mellitus	1
S	Ictus previo, AIT, tromboembolismo	2

*ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. AIT: accidente isquémico transitorio.

Anexo 1. Escala de riesgo embólico CHADS₂⁸³

Letra	Características	Puntuación
C	ICC, Disfunción ventrículo izquierdo	1
H	Hipertensión arterial	1
A	Edad ≥ 75 años	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Ictus previo, AIT o tromboembolismo	2
V	Enfermedad vascular (IAM, enfermedad arterial periférica o placas aórticas)	1
A	Edad 65-74 años	1
S	Sexo femenino	1

*ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. AIT: accidente isquémico transitorio. IAM: infarto agudo de miocardio.

Anexo 2. Escala de riesgo embólico CHA₂DS₂-VASc⁸⁷

Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	Porcentaje de riesgo de ictus
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

Anexo 3. Riesgo de ictus según la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Riesgo	Tratamiento antitrombótico	Recomendaciones
0	Bajo	Sin tratamiento o AAS	Sin tratamiento (o Ácido acetil salicílico 75-325 mg/día).
1	Moderado	AAS o ACO	Anticoagulantes orales, entre ellos los nuevos anticoagulantes, como el dabigatrán o la warfarina bien controlada con INR entre 2.0-3.0 (o Ácido acetil salicílico 75-325 mg diario, dependiendo de factores como la preferencia del paciente).
≥2	Moderado o alto	ACO	Anticoagulantes orales, entre ellos los nuevos anticoagulantes como el dabigatrán o el rivaroxibán la warfarina bien controlada con INR entre 2.0-3.0.

*AAS: ácido acetil salicílico. ACO: anticoagulantes orales.

Anexo 4. Indicación del tratamiento a elegir según la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc

Letra	Características	Puntuación
H	Hipertensión arterial	1
A	Insuficiencia renal Alteración función hepática	1
S	Accidente cerebrovascular	1
B	Sangrado	1
L	Labilidad INR	1
E	Edad > 65 años	1
D	Fármacos (antiplaquetarios, AINES) Alcohol	1

Anexo 5. Escala de riesgo de sangrado HAS-BLED¹⁰²

Puntuación HAS-BLED	Riesgo de sangrado	Tasa estimada de sangrado tras 1 año de tratamiento anticoagulante oral
0	Bajo	0,6-1,13 %
1	Intermedio	1,88-3,2 %
2	Intermedio	1,88-3,2 %
≥ 3	Alto	4,9-19,6 %

Anexo 6. Riesgo de sangrado según la puntuación de la escala HAS-BLED.

11. RESULTADOS

11.1 Descripción de la población al inicio del estudio

En total se incluyeron 212 pacientes con diagnóstico de FA según la codificación correspondiente del programa AP-Madrid. La edad media de la misma es de $77,63 \pm 9,18$ años. La media de años de evolución desde el diagnóstico de la FA fue $7,84 \pm 5,11$ años. En cuanto al resto de variables, las cifras de TA medias son de TAS $128,62 \pm 18,08$ mmHg y la TAD $71,52 \pm 10,85$ mmHg. Cabe destacar un IMC medio cercano a la obesidad ($IMC 29,8 \pm 5,28$). El resto de los valores quedan expuestos en la Tabla 2.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Edad (años)	212	47	95	77,6	9,18
Peso (kg)	195	38,4	179,0	75,63	17,45
Talla (cm)	186	2	185	157,3	16,06
IMC (kg/m ²)	185	18,83	48,68	29,80	5,28
TAS máxima (mmHg)	209	110	230	160,1	20,26
TAS última (mmHg)	210	85	184	128,6	18,08
TAD máxima (mmHg)	208	60	170	91,1	12,51
TAD última (mmHg)	209	45	100	71,5	10,85
Años evolución HTA (años)	150	1	46	12,63	7,74
Años evolución DL (años)	105	1	38	10,53	6,93
Años evolución DM (años)	60	1	32	9,85	7,20
Años evolución FA (años)	211	1	31	7,84	5,11
Consumo alcohol (gr/día)	31	5	90	35,34	26,59
IPA (índice paquetes-años)	30	12	120	40,55	26,62
CHADS2	212	0	6	2,56	1,29
FEVI (%)	148	24,00	80,00	72,17	14,75
NYHA	82	1	4	2,16	,73
CHADS2	212	0	6	2,56	1,29
CHA2DS2VASC	212	0	9	4,33	1,69
HASBLED	212	0	5	2,24	0,98
TRT directo	162	7,1	100,0	60,51	19,23
TRT Rosendaal	162	-1520,2	4430,4	82,30	376,09

Tabla 2: Datos descriptivos de la muestra de las variables numéricas

El 52,3% de nuestra población eran mujeres (n=111) frente al 47,64% de hombres (n=101). En la figura 3 se muestra la distribución de la nuestra población según edad y sexo en el que se observa que existe predominio de pacientes mayores de 75 años. En el gráfico se observa como la mayoría de las mujeres diagnosticadas de FA son mayores de 75 años.

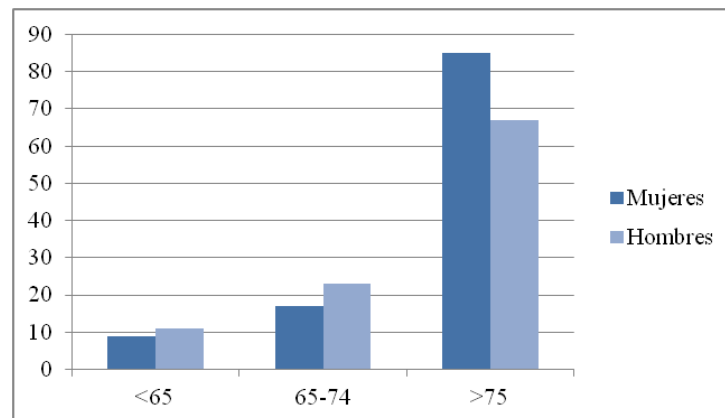


Figura 3: Distribución por sexo y franja de edad de la muestra del estudio

En cuanto a los factores de riesgo tradicionales, el 84,9% de los pacientes eran hipertensos (7 de ellos con tratamiento dietético), el 29,2% diabéticos (el 64,5% de ellos en tratamiento con antidiabéticos orales, el 11,3% con insulina y el 24,2 % con combinaciones), mientras que el 64,6% eran dislipémicos (21,9% de ellos en tratamiento higiénico-dietético, 64,2% con estatinas) (Tabla 3). Un 15,1% de los pacientes consumía de forma habitual alcohol (consumo medio $35,34 \pm 26,58$ gr/día) y el 8,5% eran fumadores activos (con IPA [índice paquetes/año] 40,55%), y el 16% exfumadores el 16% (Tabla 3). El 23,1% presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica, episodios previos de insuficiencia cardiaca el 38,2% mientras que el 8,5% enfermedad vascular periférica (Tabla 3).

	N	(%)
Mujeres	111	(52,3%)
HTA	180	(84,9%)
Dislipemia	137	(64,6%)
Diabetes Mellitus	62	(29,2%)
Consumo alcohol	32	(15,1%)
Exconsumidor alcohol	8	(3,8 %)
Fumador	18	(8,5 %)
Exfumador	34	(16,0 %)
Fibrilación auricular		
*Permanente	137	(37,2%)
*No permanente	75	(16,3%)
Cardiopatía isquémica	49	(23,1%)
Insuficiencia cardiaca	81	(38,2%)
SAOS	21	(9,9%)
Enfermedad vascular periférica	18	(8,5%)
Ictus	24	(11,3%)
AIT	19	(9,0 %)
Hemorragias	31	(14,6%)
Patología hepática	4	(1,9 %)
Patología renal	3	(1,4%)
TVP/TEP	6	(2,8%)
Embolia arterial periférica	4	(1,9%)
Polimedicación	147	(39,9%)
Demencia	30	(8,2%)

Tabla 3: Patología de base de la población al inicio del estudio

	N	Minimo	Máximo	Media	D. típica
TG (mg/dl)	207	38	869	132,7	95,6
CT último (mg/dl)	205	87	291	179,8	39,2
CT máximo (mg/dl)	201	120	565	225,6	49,4
LDL (mg/dl)	207	23,4	214,8	100,7	34,7
HDL (mg/dl)	208	14,9	121,0	54,8	16,0
Creatinina (mg/dl)	208	0,4	2,2	1,0	0,3
FG MDRD (ml/min/1,73m²)	208	6,0	169,5	73,8	24,2
GOT (UI/l)	204	5	63	20,9	7,0
GPT (UI/l)	205	4	115	19,0	11,8

Hierro (UI/l)	113	15	182	66,3	29,7
Ferritina (UI/l)	144	8	1245	135,4	152,7
Transferrina (UI/l)	36	140	423	256,6	65,9

Tabla 4: Descripción de los datos analíticos de la muestra

En la siguiente figura se puede ver la distribución de la patología concomitante según el tipo de FA de los pacientes de la muestra. La FA permanente es la más frecuente. En los tipos de FA o flutter que se encontraron en la población se presentan las condiciones recogidas. La HTA y la edad superior a 75 años son en los tres grupos la condición predominante.

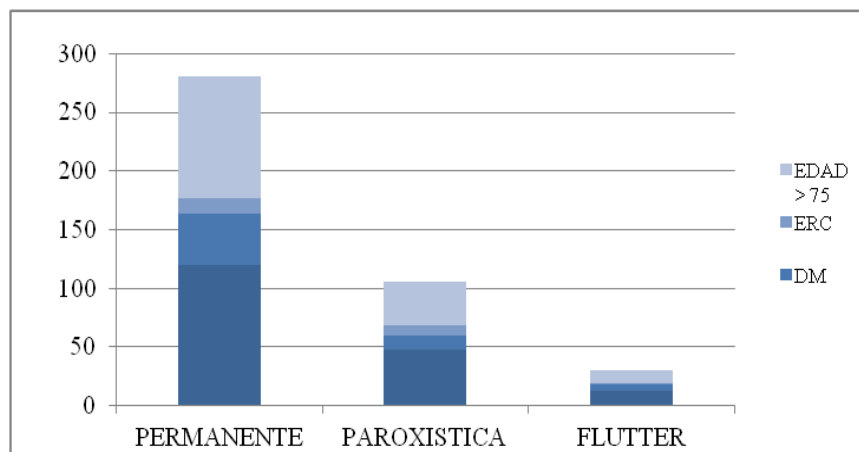


Figura 4. Patología concomitante en función del tipo de FA de la muestra

En cuanto a las principales características de la propia FA, se han recogido los pacientes que han presentado episodios de reversión a ritmo sinusal, y el tipo de técnica utilizada para ello. La más frecuente tras la espontánea, es la farmacológica como resulta lógico. En el caso de los pacientes que pasaron de tener una FA paroxística a una permanente, se han contabilizado como permanentes. En cuanto al tiempo de evolución desde el diagnóstico es de $7,84 \pm 5,1$ años.

CARACTERISTICAS FA	N	(%)
Mujeres	111	(52,3%)
Edad > 75 años	152	(41,3%)
Reversión		(15,1%)
Tipos de reversión:	65	(17,7%)
*Espontánea	22	(6,0 %)
*Farmacológica	16	(7,1%)
*Cardioversión	10	(2,7%)
*Ablación	6	(1,6%)
*Otros	1	(0,3%)
Fibrilación auricular		
*Permanente	137	(37,2%)
*No permanente	75	(16,3%)
CARACTERISTICAS FA	MEDIA	D. TIPICA
Tiempo evolución (años)	7,8	5,1

Tabla 5. Características de la muestra relacionadas con la fibrilación auricular

En la figura 5 se puede observar la distribución de la función renal en los pacientes de la muestra según la clasificación CKD (Chronic Kidney Disease). Un 44% de la muestra (93 pacientes) presenta un estadio G2 de la clasificación, mientras que el siguiente estadio es el G5 con un 24% de los pacientes de la muestra.

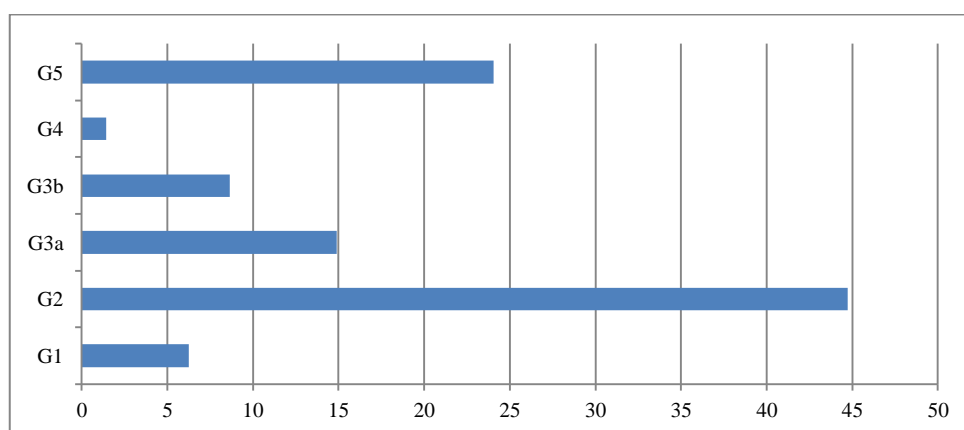


Figura 5- Distribución del porcentaje de pacientes de la muestra según la clasificación del filtrado glomerular y estadio de enfermedad renal crónica.

En cuanto al tratamiento para la HTA, los fármacos más usados son los diuréticos (143 pacientes), siendo el segundo fármaco más prescrito tras los dicumarínicos. El segundo más usado son los IECAs (60 pacientes), los calcioantagonistas en tercer lugar (56 pacientes) y en último los ARA II (52 pacientes). Los betabloqueantes se han englobado en el control de la frecuencia. En la figura 6 podemos ver la distribución de todos los fármacos y relacionar con la descripción de las frecuencias de los fármacos. Si nos fijamos en los fármacos hipolipemiantes, comprobamos que hay más fármacos prescritos que pacientes con el diagnóstico de dislipemia realizado. En este caso, el número de pacientes con estatinas prescritas es de 103. Son con diferencia el hipolipemiante más usado, seguidas por los fibratos (8 pacientes). Analizando los fármacos para la diabetes mellitus, los más usados en los pacientes de la muestra, son sin duda los antidiabéticos orales en conjunto, y en particular la metformina. Los menos prescritos son las alfa-glucosidasas y los inhibidores selectivos de la GLT2, aunque se puede ver la distribución más detallada en la figura 6. En el caso de los fármacos para el control de los síntomas de la FA, control de la frecuencia cardiaca y del ritmo cardiaco, predominan los primeros de forma marcada, con un bajo porcentaje de pacientes con tratamiento para control del ritmo.

En la figura 6 se observa cómo los dicumarínicos predominan sobre el resto de tratamientos, con un bajo porcentaje en cuanto a nuevos anticoagulantes (NACO). En el caso del tratamiento con AAS y en relación, con todo lo descrito anteriormente el porcentaje, tampoco es desdeñable.

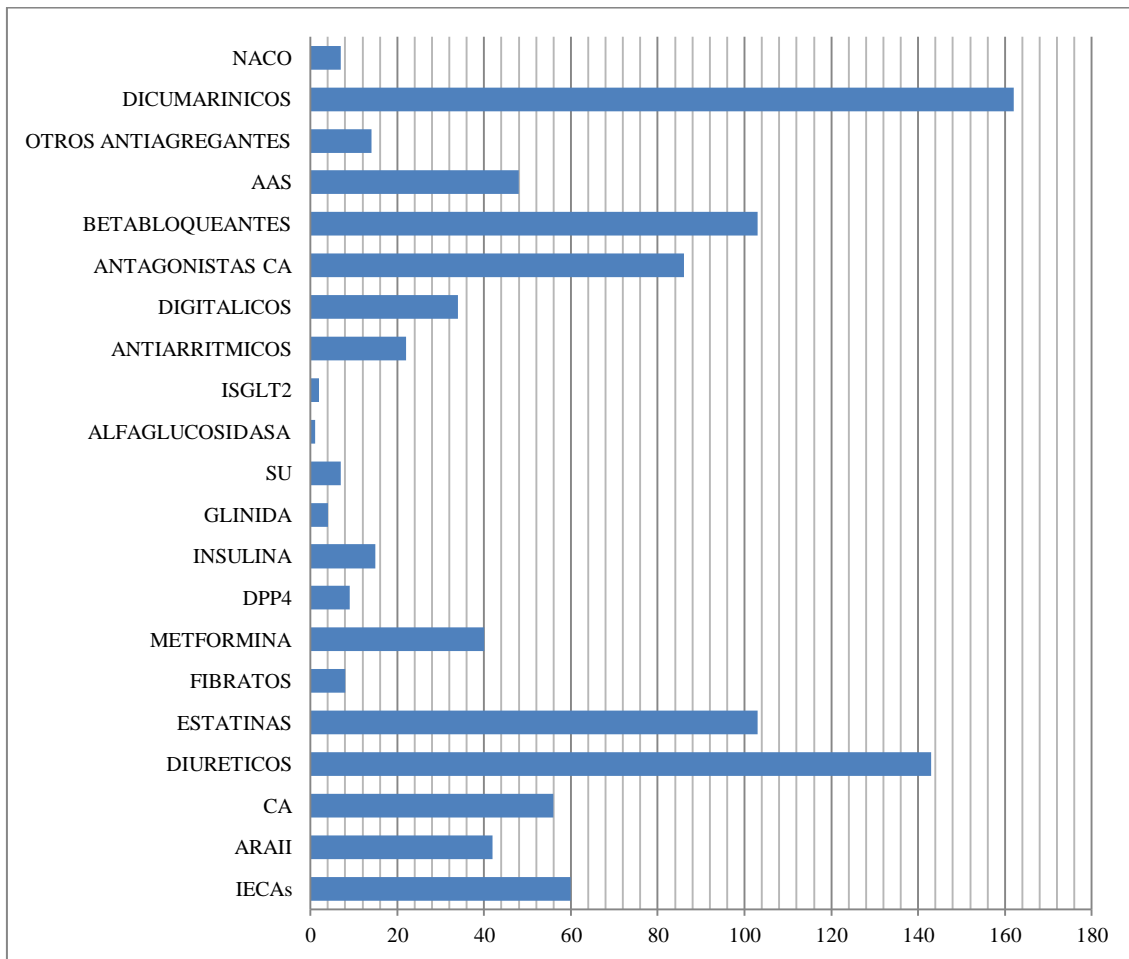


Figura 6: Distribución de los distintos tratamientos por número de pacientes en la muestra estudiada

Pasamos ahora a describir los fármacos propios del tratamiento de la fibrilación auricular, distribuyéndolos por los grupos farmacológicos correspondientes. En cuanto al tratamiento del ritmo y frecuencia, hay 162 pacientes con fármacos de este tipo, lo que supone un 76,41% de la muestra. Entre ellos predominan los betabloqueantes. En la siguiente figura se pueden ver de forma más detallada (Figura 7).

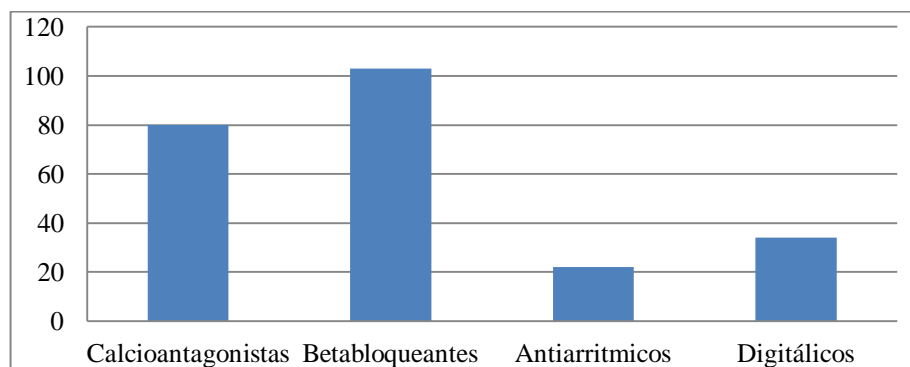


Figura 7: Distribución de los tratamientos para control del ritmo y/o de la frecuencia cardiaca sin tener en cuenta las asociaciones de los mismos.

En cuanto al tratamiento y la distribución de los fármacos antitrombóticos, se observa cómo hay 8 pacientes (3,77%) que no tiene ningún tipo de tratamiento.

TRATAMIENTOS FIBRILACIÓN AURICULAR				
		N	(%) total	(%) válido
Tratamiento ritmo y frecuencia	Antagonistas calcio	29	13,6	18
	Antiarrítmicos	7	3,3	4,3
	Betabloqueantes	78	36,7	48,1
	Digitálicos	14	6,6	8,6
	Combinaciones	34	16,03	16,03
	Total	162	76,41	100
Tratamiento antiagregante	AAS sólo	45	21,2	72,6
	Otros antiagregantes	14	6,6	22,6
	Doble antiagregación	3	1,4	4,8
	Total	62	29,2	100
Tratamiento anticoagulante	Dicumarínicos	162	76,4	95,9
	Nuevos anticoagulantes	7	3,3	4,14
	Total	169	79,7	100
Tratamiento antitrombótico	Ninguno	8	3,77	3,8
	Antiagregantes	35	16,5	16,5
	ACO	142	63,4	67
	Antiagregante + ACO	27	12,7	12,7
	Total con tratamiento	204	96,2	100

Tabla 6. Distribución de los tratamientos para fibrilación auricular en la muestra

La mayoría de los casos, existe algún tratamiento preventivo para el ACV y fenómenos tromboembólicos. Así hay 169 pacientes con tratamiento con anticoagulantes, lo que supone un 70,7% de la muestra anticoagulada. Si diferenciamos el tipo de anticoagulante, hay 162 con anticoagulantes orales (ACO) y 7 con nuevos anticoagulantes (NACO). En cuanto a los NACO, hay 3 pacientes en tratamiento con rivaroxabán y 4 con dabigatrán. No hay ningún paciente en tratamiento con apixabán. Además, de los 169 pacientes anticoagulados, 27 (12,7%) están también antiagregados.

En cuanto al tratamiento con antiagregantes orales tenemos 62 pacientes (29,2%) con este tratamiento. De los mismos hay 14 que tienen asociados anticoagulantes orales, 3 que tienen doble antiagregación y 45 (21,2%) que sólo toman AAS como tratamiento de base.

En cuanto a la distribución del tratamiento por el tipo de FA, permanente vs no permanente (FA paroxística más flutter), se encontró una distribución similar de los mismos, aunque en el caso de la permanente el porcentaje de anticoagulantes es mucho mayor, pero también lo es el porcentaje de pacientes con FA permanente respecto a la no permanente (Figura 8).

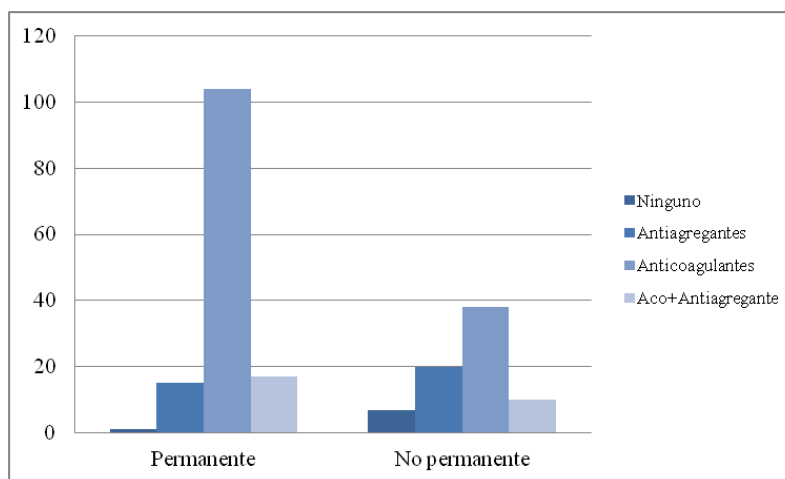


Figura 8. Distribución de los distintos tipos de tratamiento de la FA en función del tipo de la misma

Como resumen de los diferentes tratamientos que presentan los pacientes de la muestra para el tratamiento de la FA se presenta la siguiente figura 9.

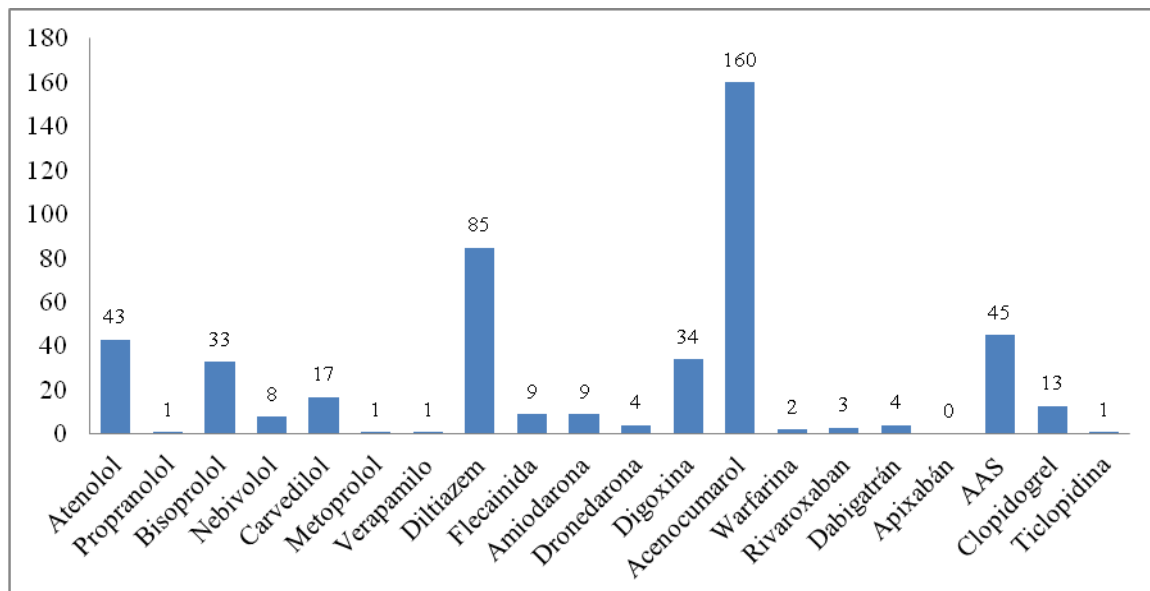


Figura 9: Distribución numérica de los distintos tipos de tratamientos para la fibrilación auricular en la población a estudio

En esta figura se representa de forma más visual los diferentes tratamientos para la FA que tienen pautados los pacientes de la muestra. Por ejemplo, en el caso de los betabloqueantes predomina la prescripción de atenolol y de bisoprolol por encima de los otros fármacos de este grupo. También observamos como el acenocumarol es el predominante en los ACO, con 160 pacientes, frente a 2 con warfarina

11.2 Distribución de la población de acuerdo con el score CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED

La media del CHADS₂ fue de $2,6 \pm 1,3$. La distribución del porcentaje de pacientes según la puntuación de la escala CHADS₂ se muestra en la figura 10. Un 81,6 % presentaban una puntuación de ≥ 2 . La puntuación más frecuente en esta escala fue la de 2, con un 33,9% de los pacientes en la misma.

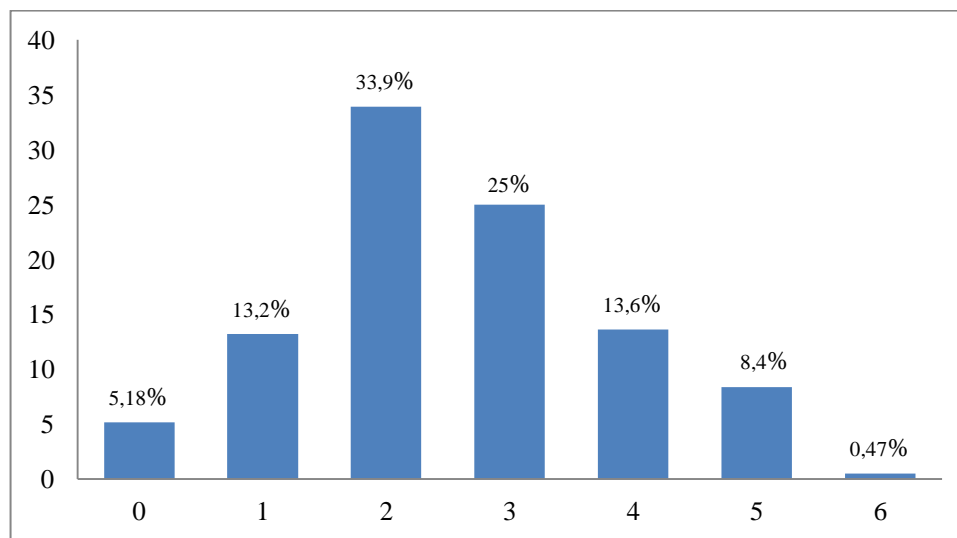


Figura 10: Porcentaje de pacientes según escala CHADS₂

En la tabla 7 podemos ver la distribución de las distintas patologías o condiciones que conforman el esquema CHADS₂, en de forma basal en la muestra del estudio. Destaca el 84,9% de población con HTA que suma un punto en la escala. Además hay un 71,7% con una edad superior a los 75 años.

Letra	Características	N (%)
C	ICC	81 (38,2%)
H	Hipertensión arterial	180 (84,9%)
A	Edad > 75 años	152 (71,7%)
D	Diabetes mellitus	61 (28,7%)
S	Ictus previo, AIT, tromboembolismo	40 (18,8%)

Tabla 7: Porcentaje de pacientes que presentan los distintos componentes de la escala CHADS₂ al inicio del periodo de seguimiento

A continuación, se puede ver la misma tabla (tabla 8) con la distribución que presentan los componentes de la escala tras el periodo de seguimiento. Ha cambiado en cuanto a la aparición de diabetes en un paciente, el desarrollo de ICC en 13 pacientes, hay 8 pacientes más con una edad superior a 75 años y 6 pacientes han sufrido un ACV/AIT.

Letra	Características	N (%)
C	ICC	94 (44,3%)
H	Hipertensión arterial	180 (84,9%)
A	Edad > 75 años	160 (75,4)
D	Diabetes mellitus	62 (29,2%)
S	Ictus previo, AIT, tromboembolismo	44 (20,75%)

Tabla 8: Porcentaje de pacientes que presentan los distintos componentes de la escala CHADS2 tras el periodo de seguimiento

La media de la escala CHA₂DS₂-VASc en los pacientes de esta serie es $4,33 \pm 1,6$. La distribución del porcentaje de pacientes según la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc se muestra en la figura 11. De los pacientes de la muestra, 1,4 % presentaba una puntuación de cero en la escala CHA₂DS₂-VASc, 4,2% obtuvo un score de 1 y con CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , estaba 96,4 % de los pacientes. La puntuación más repetida fue el valor 4, con 24,5 % de la población en esa cifra. La puntuación más alta fue 9, que la tenía 0,47% de la población (1 paciente) y con 8 había 2 pacientes (0,9 %).

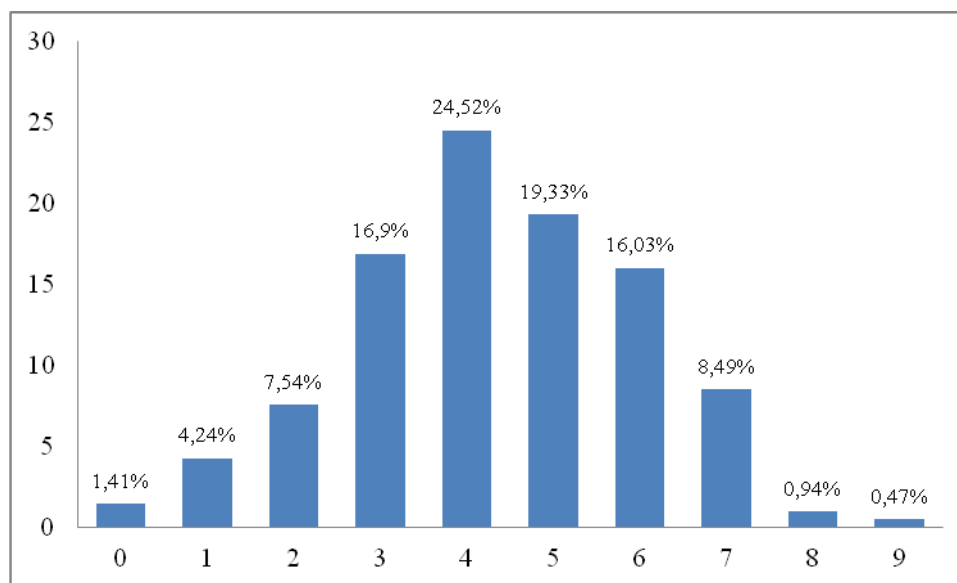


Figura 11: Porcentaje de pacientes según escala CHA₂DS₂-VASc

En la tabla siguiente (tabla 9) se puede ver la distribución de las distintas patologías o condiciones que conforman el esquema CHA₂DS₂-VASc, en función de la muestra del estudio. Destaca 84,9% de población con HTA que suma un punto en la escala. Además hay 71,6% con una edad superior a los 75 años. En este score, al añadir el sexo femenino, observamos cómo 52,3% de la muestra obtiene una puntuación en este campo del mismo. Pueden verse desglosadas el resto de puntuaciones en la tabla 9.

Letra	Características	N (%)
C	ICC, Disfunción ventrículo izquierdo	81 (38,2%)
H	Hipertensión arterial	180 (84,9%)
A	Edad ≥ 75 años	152 (71,6%)
D	Diabetes mellitus	61 (28,8%)
S	Ictus previo, AIT o tromboembolismo	40 (18,8%)
V	Enfermedad vascular (IAM, enfermedad arterial periférica o placas aórticas)	72 (33,9%)
A	Edad 65-74 años	40 (18,8%)
Sc	Sexo femenino	111 (52,3%)

Tabla 9: Porcentaje de pacientes que presentan los distintos componentes de la escala CHA₂DS₂-VASc

Si observamos los distintos componentes del score CHA₂DS₂-VASc tras el periodo de seguimiento (tabla 10), se ve como se modifican los mismos, siendo más llamativos los cambios en cuanto a la enfermedad vascular y obviamente en cuanto a la edad.

Letra	Características	N (%)
C	ICC, Disfunción ventrículo izquierdo	94 (44,3%)
H	Hipertensión arterial	180 (84,9%)
A	Edad ≥ 75 años	160 (75,4 %)
D	Diabetes mellitus	62 (29,2%)
S	Ictus previo, AIT o tromboembolismo	46 (21,7%)
V	Enfermedad vascular (IAM, enfermedad arterial periférica o placas aórticas)	14 (6,6%)
A	Edad 65-74 años	40 (18,8%)
Sc	Sexo femenino	111 (52,3%)

Tabla 10: Porcentaje de pacientes que presentan los distintos componentes de la escala CHA₂DS₂-VASc tras el periodo de seguimiento

En cuanto al score HAS-BLED, la media fue $2,2 \pm 1,0$. La puntuación más frecuente es el valor 2, que representa 42% de la muestra. La puntuación más alta es 5, teniendo la misma 0,9% de los pacientes de la muestra, es decir, dos pacientes. Presentaba una puntuación de 0 1,4 % de la muestra, mientras que 21,2% tenía un 1 en el score. Con una puntuación ≥ 2 había 77,4% de la muestra. Un 42% presenta una puntuación de 2, con lo cual 35,4% tenía una puntuación ≥ 3 (figura 12).

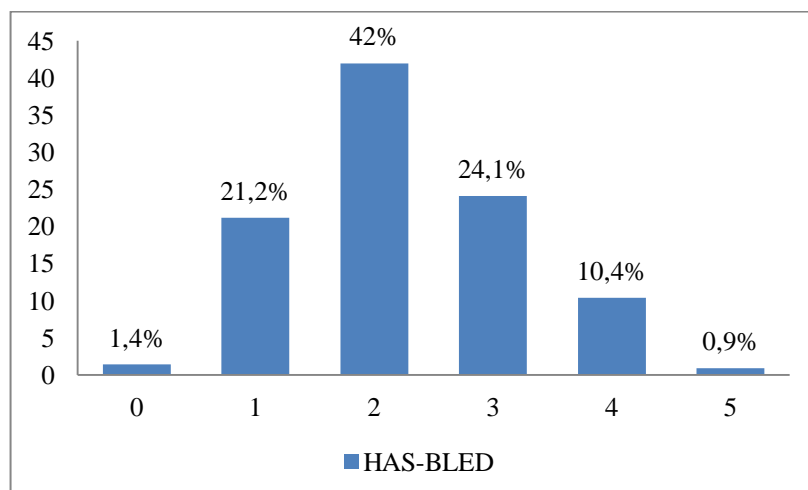


Figura 12: Porcentaje de pacientes según las puntuaciones de la escala HAS-BLED

En cuanto a la distribución de los diferentes componentes de la escala HAS-BLED, en la tabla 11, podemos observarlo con más detalle. En el caso del sistema de estratificación HAS-BLED, el cambio sustancial frente a los anteriores lo observamos en la HTA. En este caso, sólo se puntúa si la TAS es superior a 160 mmHg, y no si se trata de un paciente hipertenso; es preciso que la TA esté descontrolada. En la muestra del estudio, hay 13 pacientes cuya última TAS está por encima de 160 mmHg, lo que supone 6,2 %. En cuanto a la alteración de la función renal, es preciso que el paciente esté en diálisis, tenga una creatinina superior a 2,6 mg/dl o a 200 mmol/l o sea un paciente trasplantado. No hay pacientes con creatinina superior a la cifra mencionada, ningún paciente en diálisis y un paciente con trasplante renal.

Letra	Características	N (%)
H	Hipertensión arterial	13 (6,1 %)
A	Alteración función renal	1 (0,5 %)
	Alteración función hepática	24 (11,3%)
S	Antecedentes de ACV	40 (18,8%)
B	Sangrado	31 (14,6 %)
L	INR lábil	71 (42,8%)
E	Edad > 65 años	192 (90,6 %)
D	Fármacos o	38 (18,0 %)
	Alcohol	32 (15,1%)

Tabla 11. Porcentaje de pacientes que presentan los distintos componentes de la escala HAS-BLED

Como resumen de la distribución de las tres escalas de estratificación de riesgo de tromboembolismo y sangrado en la población del estudio, si se superponen los 3 scores en una figura (figura 13) es más fácil tener una idea más global de la distribución de las mismas en la muestra seleccionada y de cómo cambia la puntuación de una a otra escala.

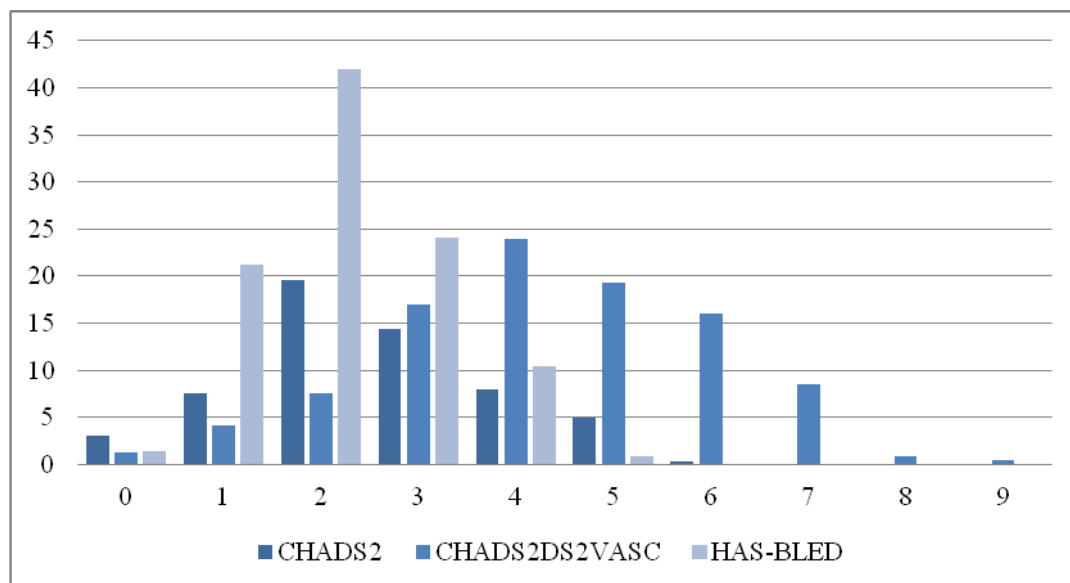


Figura 13: Porcentaje de pacientes según su distribución en los 3 scores

11.3 Distribución de las complicaciones cardiovasculares, hemorragias y mortalidad de la población en el periodo de seguimiento

En la siguiente tabla (tabla 12) se presenta un resumen de los sucesos clínicos acontecidos en la población del estudio durante los 16 meses de seguimiento. En total se contabilizaron 44 eventos, siendo los fallecimientos el más numerosos.

COMPLICACIONES ACONTECIDAS	Número de eventos (%)
Cardiopatía isquémica	7 (3,3 %)
Enfermedad vascular periférica	7 (3,3 %)
Ictus	2 (0,9 %)
AIT	2 (0,9 %)
Sangrados totales	9 (4,2 %)
* Sangrado mayor	4 (1,9 %)
TVP/TEP	3 (1,4 %)
Embolia arterial periférica	1 (0,5 %)
Mortalidad total	13 (6,1 %)
Evento nuevo	44 (20,8 %)

Tabla 12. Complicaciones cardiovasculares, hemorragias y mortalidad durante el periodo de seguimiento.

Es preciso resaltar que algunos pacientes presentaron varios eventos en sí mismos, Así en la muestra hay 7 pacientes que presentaron 2 o más eventos. Aunque se describen 2 ictus y 2 episodios de ACV, no son 4 pacientes diferentes, sino que se trata de dos pacientes únicamente que sufrieron cada uno, un ACV y un AIT, durante el tiempo de seguimiento. En el caso de uno de los dos pacientes, además de los eventos descritos, asoció durante el seguimiento una hemorragia mayor y finalmente presentó un fallecimiento de causa cardiovascular. Otro paciente presentó también fallecimiento de causa cardiovascular junto con una hemorragia fatal. En cuanto a los pacientes restantes que asociaron varios eventos, encontramos un paciente que presentó un infarto y una hemorragia, y tres pacientes con embolia arterial y trombo-embolismo venoso.

En total 34 pacientes (16,03%) presentaron eventos. En la siguiente tabla se desglosa con más detalle los eventos presentados y se relacionan con el tratamiento pautado. En eventos cardiovasculares se incluyen los eventos cardiovasculares prospectivos sin tener en cuenta las muertes ni los sangrados; en este grupo encontraríamos 18 pacientes. Veintidós pacientes (10,37%) presentaron episodios cardiovasculares y/o muerte de causa cardiovascular, mientras que 9 pacientes presentaron eventos hemorrágicos

Tipos de tratamiento Antitrombótico n (%)	Ninguno	Antiagregante	Anticoagulante	ACO + antiagregante	Total pacientes
Eventos totales	2 (0,94%)	6 (2,83%)	17 (8,01%)	9 (4,24%)	34 (16%)
Eventos cardiovasculares	1 (0,47%)	2 (0,94%)	11 (5,18%)	4 (1,88)	18 (8,49%)
E. cardiovasculares + muerte cardiovascular	1 (0,47%)	4 (1,88%)	12 (5,66%)	5 (2,35%)	22 (10,37%)
E. cardiovasculares totales	1(0,47%)	5 (2,35%)	16 (7,54%)	7 (3,3%)	29 (13,67%)
Hemorragias	0	1 (0,47%)	5 (2,35%)	3 (1,41%)	9 (4,24%)
* Sangrado menor	0	3 (1,41%)	2 (0,94%)	5 (2,35%)	5 (2,35%)
* Sangrado mayor	0	1 (0,47%)	2 (0,94%)	1 (0,47%)	4 (1,88%)

Tabla 13. Distribución de los pacientes que han presentado eventos adversos durante el seguimiento en función de los distintos grupos de eventos y el tratamiento recibido.

En total hay 15 (7,07%) pacientes con antiagregantes, de los cuales 9 (4,24%) presentan tratamiento asociado con anticoagulantes. En cuanto a los pacientes con anticoagulante y eventos totales, encontramos 26 (12,26%) pacientes con este tratamiento, de los cuales, sólo 1 tenía tratamiento con uno de los nuevos anticoagulantes. Si observamos las hemorragias presentadas por separado, vemos como el grupo en el que se presenta la mayoría, es el tratado con anticoagulantes, (2,35%). En el caso de los sangrados mayores, predominan en pacientes con tratamiento anticoagulante. En este caso 1 (0,47%) estaba en tratamiento con antiagregante, 2 (0,9%) con anticoagulante y un paciente (0,47) con antiagregante y anticoagulante.

Si nos centramos en los eventos más relacionados con la FA, en la figura 14, podemos ver la distribución de los tratamientos en ellos. En la figura tenemos representados los episodios hemorrágicos, las muertes totales y los eventos cardiovasculares totales, donde se engloban episodios cardiovasculares observados, muertes de causa cardiovascular y episodios hemorrágicos. Predominan en los tres eventos los tratamientos con anticoagulantes, aunque en el caso de las muertes, la cifra es similar entre anticoagulantes y antiagregantes, con una ligera superioridad de los primeros. En las hemorragias, el tratamiento mayoritario es el anticoagulante seguido del tratamiento con antiagregantes y anticoagulantes. En el caso de los eventos

cardiovasculares totales, sigue siendo el tratamiento anticoagulante el mayoritario, tras el cual están los antiagregantes + anticoagulantes.

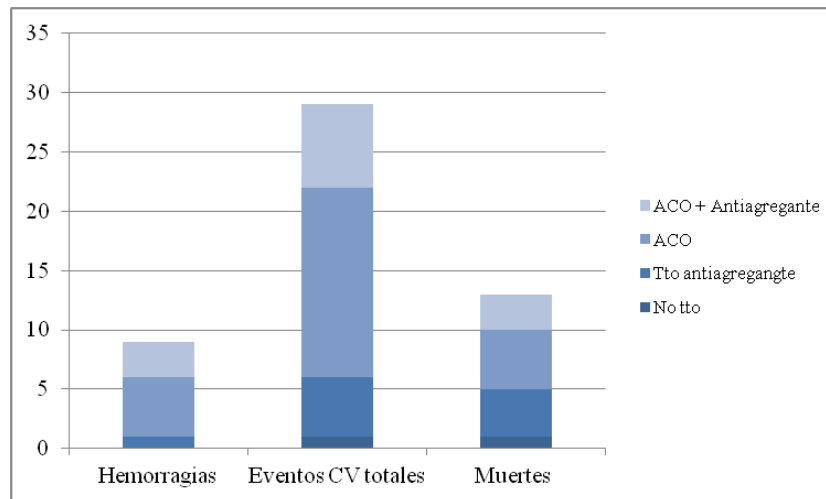


Figura 14: Distribución de los distintos tipos de tratamiento en función de los eventos observados

Al tener la muestra en número de complicaciones bajo durante el periodo de seguimiento de los pacientes, los test de la Chi cuadrado, el test exacto de Fisher y las pruebas no paramétricas, no mostraron asociación si los considerábamos de forma individual. Se realizaron pruebas con estos test entre los distintos eventos de forma individual en relación con tipo de fibrilación auricular, tipo de tratamiento, antecedentes personales, etc. Se buscó asociación con distintas variables cualitativas, con los test de Chi cuadrado y Fisher sin resultados significativos. Al realizar las pruebas paramétricas tampoco lo fueron. Al tener un escaso número de eventos, se decidió contabilizar todos los eventos cardiovasculares en conjunto, las muertes cardiovasculares etc., sin obtenerse significación estadística con estos métodos descritos. Por ello, se decidió considerar la variable eventos totales. Se buscó una posible asociación con el tipo de tratamiento pautado, tipo de FA (permanente vs no permanente), edad, comorbilidades (patología renal o hepática), lugar de control del tratamiento, así como con el grado de control del tratamiento.

En la siguiente tabla (tabla 14) se ve la distribución de los eventos totales en relación con el tipo de tratamiento pautado y su posible asociación estadística. El mayor porcentaje de eventos, como se puede observar, lo presentaban los pacientes anticoagulados, con un total de 17 pacientes y 9 en asociación con antiagregante. No se detectaba asociación significativa entre los episodios acontecidos en relación con los distintos tipos de tratamientos prescritos.

Tipos de tratamiento	Eventos (Nº)	(%)	Significación estadística
Sin tratamiento	2	0,9	NO
Antiagregantes sin anticoagulantes	6	2,4	NO
*AAS sólo	3	1,4	
*Otros antiagregantes	2	0,9	
*Doble antiagregación	1	0,5	
Anticoagulantes sin antiagregantes	17	11,8	NO
*Dicumarínicos	16	7,5	
*NACO	1	0,5	
Antiagregantes y anticoagulantes			
*Dicumarínicos (9) + AAS (5) y/o clopidogrel (4)	9	4,2	NO
Total	34	16,0	NO

Tabla 14: Distribución de los eventos totales según tipo tratamiento antitrombótico con los diferentes tratamientos para cada clase de fármaco, y su significación estadística mediante el test de la Chi cuadrado

A continuación se presenta la distribución de los eventos en número y porcentaje, en relación con distintas variables, y se expresa su posible significación estadística al realizar el test de la Chi cuadrado o el test exacto de Fisher. En los casos en los que no se obtuvieron resultados significativos, se realizaron las pruebas paramétricas, mediante el test de Kruskal Wallis, y en este caso el resultado tampoco fue relevante.

Edad	Eventos (n)	(%)	Significación estadística
<60 años	0	0	NO
60-80 años	3	1,4	NO
>80 años	10	4,7	NO

Tipos de FA	Eventos (n)	(%)	Significación estadística
FA permanente	23	10,8	NO
FA no permanente			
*(Flutter + FA paroxística)	10	4,7	NO
Total	33	15,5	NO

Tabla 15: Distribución de los eventos en relación con la edad y tipo de FA y su posible asociación estadística mediante el test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher.

En la tabla anterior, se ve que no hay asociaciones, aunque sí muestra como se distribuyen los eventos en la población. Presentan más episodios a medida que aumenta la edad, dando valor a la estratificación que realiza la escala CHA₂DS₂-VASc. En cuanto a FA permanente vs no permanente, se dan más casos en la permanente, pero no muestran significación.

En cuanto al tipo de tratamiento, ya se ha desglosado la distribución de los eventos totales en relación con el tipo de tratamiento pautado. Es muy interesante valorar si hay asociación estadística con otras variables que en otros estudios se ha demostrado que pueden interferir en el adecuado control del tratamiento. Así por ejemplo, se evalúa la presencia de patología renal o hepática, así como la condición del paciente polimedcado. Estas situaciones pueden conducir a un mal control del INR en el caso de pacientes en tratamiento con AVK. Por otra parte, también tenemos el lugar de control del INR. En este caso presentan asociación estadística la condición de polimedcado y el mal control del INR medido por el método de Rosendaal para estimar el TRT (Tiempo en Rango Terapéutico). En cuanto al lugar de control del INR, tampoco hay diferencias significativas.

	Eventos (N)	(%)	Significación estadística
Patología renal	6	2,8	NO
Patología hepática	4	1,9	NO
Demencia	5	2,4	NO
Polimedocado	29	13,7	SI (p 0,013)

Inestabilidad INR	Eventos (N)	(%)	Significación estadística
TRT			NO
*Mal controlados	20	9,4	
*Bien controlados	8	3,8	
Rosendaal			SI (p 0,049)
*Mal controlados	20	9,4	
*Bien controlados	6	2,8	

Lugar control de INR	Eventos (N)	(%)	Significación estadística
Centro de salud	26	12,3	NO
Especializada	3	1,4	NO
Privada	0	0	NO

Tabla 16: Distribución de los eventos totales en relación con distintas variables que intervienen en el control del tratamiento, y su posible significación estadística mediante el test de la Chi cuadrado y exacto de Fisher.

En la población del estudio el número de eventos acontecidos es bajo, más si cabe, al separarlos por tipos: hemorragias, ictus, AIT, cardiopatía isquémica, muertes, etc. Como ya se ha comentado al realizar las distintas pruebas estadísticas, no se obtenían resultados significativos. Por este motivo se decidió agrupar todos los eventos en la variable eventos totales. Como se ha detallado, en muy pocos casos se obtuvieron resultados positivos pese a la agrupación en única variable. Al no obtener resultados significativos en la mayoría de las combinaciones entre eventos totales y tipos de tratamiento, comorbilidades, características personales, etc. y en relación con el escaso número de episodios que se contabilizaban, se hizo una regresión logística para intentar detectar factores de riesgo. En el análisis univariable se detectaban como factores de riesgo la edad con un OR de 1,061 (IC=1,009-1,114; p=0,002), el CHA₂DS₂-VASc con un OR de 1,346 (IC=1,062-1,706; p=0,014), el HAS-BLED con un 1,759 (IC=1,197-2,584; p=0,014) y el estar polimedocado con un 3,748 (IC= 1,260-11,149; p= 0,018). En el caso de la HTA no llega a ser significativo, obteniendo una p de 0,066, pero con un OR de 6, posiblemente con una muestra mayor obtendría significación estadística. En el caso del CHADS₂ tampoco llega a obtener significación. En la regresión

multivariable el único factor de riesgo independiente que se encontró fue el HAS-BLED. Esto supone un OR de 1,546 (IC= 1,001-2,389; p=0,05) como factor de riesgo en sí mismo, sumando 1,546 por cada punto de la escala. No se obtuvieron resultados a favor del deterioro renal o del consumo habitual de alcohol, que en otros estudios resultaron significativos, probablemente en relación con el tamaño muestral como ya se ha comentado. En la siguiente tabla se muestran detalladas las variables que se evaluaron y el OR señalado de las que resultaron significativas.

Si nos centramos en la mortalidad, aunque las cifras sean menores que el conjunto de los eventos totales podemos tener una descripción de cómo es la muestra de estudio. No se obtiene asociación estadística en cuanto a las muertes y al tipo de tratamiento pautado. Se realizó el test de la Chi cuadrado y el test de Fisher, así como las pruebas no paramétricas con la prueba de Kruskal Wallis sin obtener resultados significativos. En cuanto a la distribución de las muertes por el tratamiento, hay 5 (2,35%) en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, 4 (1,88%) en antiagregados y 3 (1,41%) en pacientes con antiagregante + anticoagulante. Podemos verlo detallado en la tabla 17.

Tipos de tratamiento	Muertes (N)	(%)	Significación estadística
Sin tratamiento	1	0,5	NO
Antiagregantes sin ACO	4	1,9	
*AAS	0	0	
*Otros antiagregantes	4	1,9	
*Doble antiagregación	0	0	
Anticoagulantes sin AAS	5	2,4	NO
*Dicumarínicos	5	2,4	
*NACO	0	0	
Antiagregantes + Anticoagulantes	3	1,4	
*Dicumarínicos + AAS (2 AAS + 1 Clopidogrel)	3	1,4	
Total	13	6,2	NO

Tabla 17: Distribución de las muertes según tipo de tratamiento antitrombótico con los diferentes tratamientos para cada clase de fármaco y su posible asociación estadística.

En relación con las muertes totales al realizar el test de la Chi cuadrado en relación con la edad, como resulta lógico, se detecta significación estadística con una

$p=0,028$. En el caso del tipo de FA, no hay asociación. Vemos que hay más casos de muertes en el grupo de la FA permanente. Al realizar las pruebas no paramétricas no encontramos asociación tampoco.

EDAD	Muertes (N)	(%)	Significación estadística
<60 años	0	0	SI (p 0,028)
60-80 años	3	1,41	SI (p 0,028)
>80 años	10	4,71	SI (p 0,028)

TIPOS FA	Muertes (N)	(%)	Significación estadística
FA permanente	9	4,24	NO
FA no permanente (Flutter + FA paroxística)	4	1,88	NO
Total	13	6,13	NO

Tabla 18: Distribución de las muertes según tipo de FA y rangos de edades del paciente con resultados estadísticos del test de la Chi cuadrado

Cuando se valoró la asociación de los eventos totales, no se realizaron cruces con patologías prospectivas objetivo de estudio de los pacientes (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca), puesto que ellas mismas contribuían a los eventos totales. En el caso de los fallecimientos, sí se realizó. Y se vio de forma más detallada su distribución en los pacientes fallecidos. Los que más muertes presentan son los que desarrollaron una insuficiencia cardiaca durante el tiempo de seguimiento; fueron 4 pacientes (1,88) y los casos que presentaron sangrado, 3 (1,41%). Como se puede observar, existe asociación significativa entre las muertes y la patología cardiovascular observada en el caso de la insuficiencia cardiaca, con una p de 0,005, en el caso de los ACV con una p 0,003, y en el de las hemorragias con una p de 0,012. Estos resultados se obtuvieron mediante el test de la Chi cuadrado. En cuanto al resto, no obtuvieron valores significativos con dicho test ni tampoco con los no paramétricos mediante la prueba de Kruskal Wallis.

Eventos prospectivos	Muertes (N)	(%)	Significación estadística
C. isquémica	2	0,9	NO
I. cardiaca	4	1,9	SI (p 0,005)
Ictus	2	0,9	SI (p 0,003)
AIT	0	0	NO
E. vascular periférica	0	0	NO
Hemorragia	3	1,4	SI (p 0,012)
TEP/TVP	0	0	NO
Embolia arterial	0	0	NO

Tabla 19. Distribución de muertes en función de patologías prospectivas seguidas y asociación estadística mediante el test de la Chi cuadrado.

Si observamos la distribución de los pacientes fallecidos en función de variables relacionadas con el control del tratamiento y el tratamiento en sí, obtenemos resultados significativos en el caso del paciente con demencia o deterioro cognitivo con una p de 0,023 en el test de la Chi cuadrado, y de los pacientes polimedicados con una p de 0,011 en este mismo test. También resultan significativos los pacientes con mal control del INR establecido mediante el cálculo del TRT directo y con método de Rosendaal.

Patología	Muertes (N)	(%)	Significación estadística
Patología renal	2	0,94	NO
Patología hepática	3	1,41	NO
Demencia	5	2,35	SI (p 0,023)
Polimedicado	13	10,84	SI (p 0,011)

Inestabilidad INR	Muertes (N)	(%)	Significación estadística
TRT			
*Mal controlados	9	4,24	SI (p 0,023)
*Bien controlados	1	0,47	
Rosendaal			
*Mal controlados	10	4,71	SI (p 0,005)
*Bien controlados	0	0	

Lugar control INR	Muertes (N)	(%)	Significación estadística
Centro de salud	10	4,71	NO
Especializada	0	0	NO
Privada	0	0	NO

Tabla 20: Distribución de los eventos totales en relación con distintas variables que intervienen en el control del tratamiento, y su posible significación estadística mediante el test de la Chi cuadrado y exacto de Fisher.

En el caso de los fallecidos se calculó el TRT con los datos de sus INR de la historia del programa informático AP-Madrid. En estos pacientes, hay 8 pacientes que mantenían tratamiento con anticoagulante, y dos a los que se les suspendió por HAS-BLED elevado y episodios de sangrados asociados. No obstante, es posible calcular el TRT con los últimos valores recogidos de sus INR antes de la suspensión del tratamiento con AVK.

Analizando los factores de riesgo de mortalidad, en la regresión logística realizada, se obtuvo como factores de riesgo independiente la edad con un OR 1,18 (IC=1,073-1,315 con una p=0,001), la demencia con un OR de 4,35 (IC=1,31-14,34 con una p=0,016) frente a los que no padecen. También resultaron significativas las escalas de estratificación CHA₂DS₂-VASC con una OR de 1,437 (IC=1,002-2,06 con una p=0,049), y el HAS-BLED con un OR de 3,336 (IC=1,75-6,33 con una p=0,00) respectivamente. En el caso de la escala CHADS₂ no obtuvo significación estadística.

11.4 Correlación de la escala CHADS con la morbilidad, eventos nuevos e incidencia de mortalidad

En la tabla 21 se observa la distribución en la escala CHADS₂ de los eventos totales, y eventos cardiovasculares, como la suma de ictus y AIT, los episodios de trombo-embolismo venoso y la enfermedad vascular periférica. La mayoría de los eventos se presentan en las puntuaciones 2 y 3 de este score. En el caso de todos los eventos descritos en esta tabla, no hay ninguno con puntuaciones de 0 y 1 en el esquema de estratificación CHADS₂. En el caso de las puntuaciones más altas del mismo tampoco se observaron eventos. Los eventos totales y el grupo de ictus + AIT, sí que presentaron puntuaciones de 5. Se corresponden en general con las puntuaciones de la primera columna que corresponde a las puntuaciones totales de la muestra del estudio.

CHADS ₂	Total	Evento nuevo n (%)	ICTUS + AIT n (%)	ETE n (%)	Embolia arteria periférica n (%)
0	11	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

1	28	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	72	13 (6,1)	1 (0,47)	1 (0,5)	1 (0,5)
3	53	12 (5,7)	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0)
4	28	6 (2,8)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
5	18	2 (0,9)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
6	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	212	33 (15,6)	4 (1,9)	3 (1,4)	1 (0,5)

Tabla 21: Puntuaciones de la escala CHADS₂ en relación con ictus-AIT, ETE y embolia arterial periférica

En la siguiente tabla 22 se desglosan otros episodios cardiovasculares en relación con la escala CHADS₂, como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca y la mortalidad total y cardiovascular. Los episodios más frecuentes son los fallecimientos y la insuficiencia cardiaca. Las puntuaciones que engloban la mayoría de los episodios en ambas tablas, y según el score CHADS₂ son las de 2-3 puntos y en menor medida, 4 puntos. Con valores 0 y 1 punto, suceden escasos eventos cardiovasculares. Sólo la enfermedad arterial periférica presenta pacientes con puntuaciones de 0 y 1 en el score. En el resto de eventos mostrados en la tabla, las puntuaciones más bajas son de 2 y 3. No hay pacientes que presenten eventos de esta tabla con puntuaciones de 6 en el CHADS₂.

CHADS₂	Cardiopatía isquémica n (%)	Insuficiencia cardiaca n (%)	E. vascular periférica n (%)	Mortalidad total n (%)	Mortalidad cardiovascular n (%)
0	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
1	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
2	3 (1,41)	9 (4,24)	2 (0,9)	4 (1,9)	1 (0,5)
3	3 (1,41)	2 (0,9)	2 (0,9)	6 (2,8)	3 (1,4)
4	0 (0)	2 (0,9)	0 (0)	2 (0,9)	0 (0)
5	1 (0,47)	0 (0)	1 (0,47)	1 (0,47)	1 (0,47)
6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	7 (3,3)	13	7 (3,3)	13 (6,13)	5 (2,35)

Tabla 22. Puntuaciones en la escala CHADS₂ en relación con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica y mortalidad total y de causa cardiovascular

En la siguiente figura (Figura 15), vemos la distribución de los eventos cardiovasculares y sangrados según la puntuación del score CHADS₂. Tenemos la variable eventos cardiovasculares, en la que se ha agrupado los eventos prospectivos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, ictus, AIT, TEP/TVP, enfermedad arterial periférica, embolia arterial) sin cuantificar las hemorragias ni los fallecimientos. Por otro lado se han sumado a esta variable las muertes cardiovasculares, con lo que se ha constituido la variable eventos cardiovasculares + muerte cardiovascular. En una tercera variable se ha sumado a lo descrito en la segunda las hemorragias, formando la variable evento cardiovascular total. Por último se tiene la variable eventos totales en la que se incluyen los eventos cardiovasculares, la mortalidad de cualquier etiología y las hemorragias. Todos los eventos recogidos presentan algún episodio con una puntuación de 0, y todos también presentan episodios con 5 como el valor más elevado de puntuación. En la puntuación 2 y 3 se concentran la mayoría de los episodios de cada tipo de evento recogido.

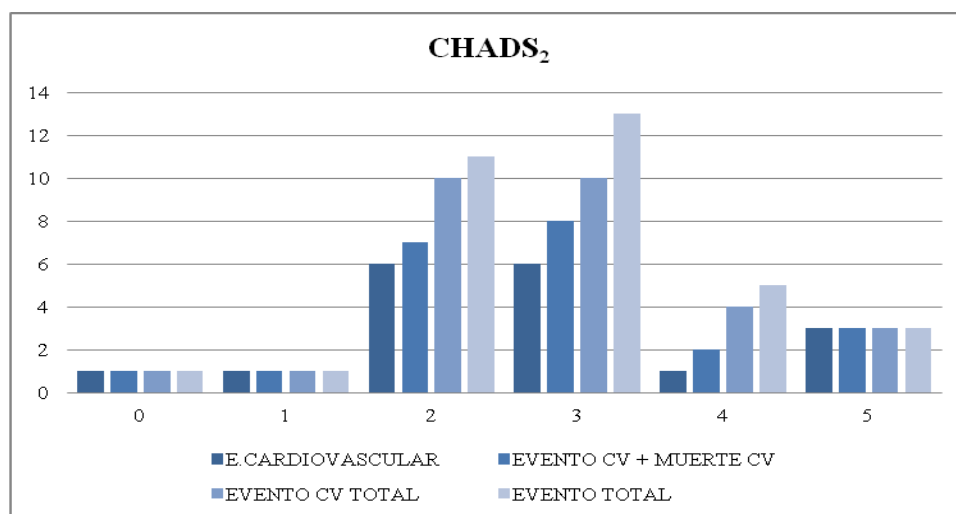


Figura 15: Distribución de los distintos eventos cardiovasculares según el score CHADS₂

En la siguiente figura se puede valorar más fácilmente la distribución de los fallecimientos en función de la escala CHADS₂, comparando las muertes totales y las de causa cardiovascular. Como podemos observar, la puntuación más frecuente es el 3 en ambos tipos de mortalidad. Tras esa puntuación, la más frecuente es el 2 en el caso de la mortalidad total, y de la cardiovascular también junto con la puntuación 5.

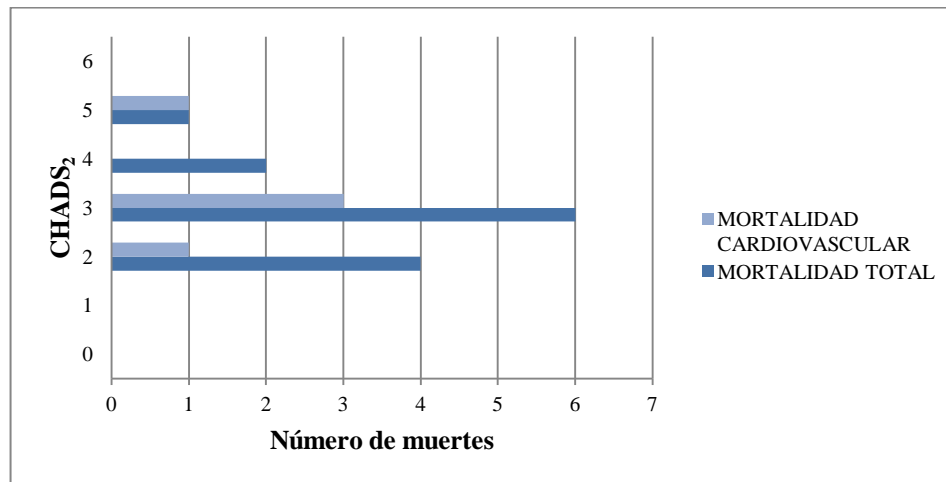


Figura 16: Puntuaciones de la escala CHADS₂ relacionadas con la mortalidad total y mortalidad cardiovascular

Si valoramos las distintas causas de muerte que identificamos durante el seguimiento, la distribución que obtendríamos en función de la escala CHADS₂, es la que vemos a continuación en la siguiente tabla. Predominan las de origen cardiovascular, primero y en segundo lugar, la infecciosa.

CAUSAS DE MUERTE					
CHADS ₂	Infecciosa	Cardiovascular	Tumoral	Otras	Totales
2	1	1	1	1	4
3	2	3	0	1	6
4	1	0	1	0	2
5	0	1	0	0	1
Total	4	5	2	2	13

Tabla 23: Distribución de las causas de muerte en función de la escala CHADS₂

Al analizar la relación entre la mortalidad y la escala CHADS₂, utilizando la prueba de U de Mann-Whitney, no se encontró asociación estadística. Las medias del CHADS₂ fueron de $2,53 \pm 1,3$ (IC= 2,35-2,72) y $3 \pm 0,91$ (IC= 2,45-3,55) entre los pacientes que fallecían frente a los que no. Al estratificar a los pacientes por grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto), usando la prueba del Chi-cuadrado tampoco se encontró asociación estadística. Se realizó una regresión logística para evaluar si el aumento en

un punto en la escala se relacionaba con un aumento en la mortalidad, en los eventos nuevos, así como en los sangrados, y la escala CHADS₂ no obtenía un valor significativo.

Tampoco se obtuvo significación estadística al relacionar la escala con los eventos totales, utilizando la prueba de U de Mann-Whitney. Al aumentar un punto en la escala no aumentaba la mortalidad de los pacientes. La media en el grupo que no tuvo eventos fue de $2,5 \pm 1,34$ (IC=2,3-2,7), frente a una media del CHADS₂ de $2,91 \pm 0,91$ (IC=2,59-3,23) de los que sí los presentaron. No se encontró asociación estadística tanto con el test de la Chi-cuadrado, al estratificar a los pacientes por grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto). En la regresión logística realizada, esta escala no resulta ser significativa, por lo que un aumento en un punto en la misma, no se asocia con un aumento en el número de eventos totales.

11.5 Correlación de la escala CHA₂DS₂-VASC con la morbilidad, eventos nuevos e incidencia de muerte

En la tabla 24 observamos la distribución en la escala CHA₂DS₂-VASC de los eventos totales, y eventos cardiovasculares, como la suma de ictus y AIT, los episodios de tromboembolismo venoso y la enfermedad vascular periférica. En la primera columna de la tabla se muestra el total, en cuanto a la distribución general de puntuaciones del CHA₂DS₂-VASC, el resto son en relación a los eventos cardiovasculares y de mortalidad recogidos. La puntuación con más eventos obtenidos, es el número 4, en el que destaca la mortalidad. Tras esa puntuación, la más frecuente es el 6.

CHADS ₂ DS ₂ VASC	TOTAL	Evento nuevo n (%)	ICTUS + AIT n (%)	ETE n (%)	E. arterial periférica n (%)
0	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1	9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	16	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

3	36	2 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4	52	13 (6,1)	2 (0,9)	0 (0)	0 (0)
5	41	5 (2,4)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)
6	34	9 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
7	18	4 (1,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
8	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
9	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	212	33 (15,6)	4 (1,9)	3 (1,4)	1 (0,5)

Tabla 24. Puntuaciones de la escala CHADS₂DS₂VASC y relación con ictus-AIT, ETE y embolia arterial periférica

En la siguiente tabla se desglosan otros episodios cardiovasculares en relación con la escala CHADS₂DS₂VASC como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca y la mortalidad total y cardiovascular. Los episodios más frecuentes son los fallecimientos, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardiaca. Las puntuaciones que engloban la mayoría de los episodios en ambas tablas, y según el score CHADS₂DS₂VASC son las de 4 y 5 puntos, y en menor medida, 3 puntos. Con valores 0 y 1 punto, suceden escasos eventos cardiovasculares. No hay ningún evento con una puntuación del CHADS₂DS₂VASC de 8 y 9 puntos, sí tenemos eventos en pacientes con una puntuación global de 7, con mínimo un evento de cada tipo de los recogidos en la tabla con ésta puntuación. En el caso de las puntuaciones 0 y 1, sólo hay un evento, en este caso con una puntuación de cero que corresponde con enfermedad vascular periférica.

CHA ₂ DS ₂ VASC	Cardiopatía isquémica n (%)	Insuficiencia cardiaca n (%)	E. vascular periférica n (%)	Mortalidad total n (%)	Mortalidad cardiovascular n (%)
0	0 (0)	0 (0)	1 (0,47)	0 (0)	0 (0)
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3	0 (0)	2 (0,9)	1 (0,47)	1 (0,47)	0 (0)

4	4 (1,88)	6 (2,8)	2 (0,9)	3 (1,41)	0 (0)
5	1 (0,47)	2 (0,9)	1 (0,47)	3 (1,41)	2 (0,9)
6	1 (0,47)	2 (0,9)	1 (0,47)	4 (1,88)	1 (0,47)
7	1 (0,47)	1 (0,47)	1 (0,47)	2 (0,9)	2 (0,9)
8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	7 (3,3)	13 (6,13)	7 (3,3)	13 (6,13)	5 (2,35)

Tabla 25. Puntuaciones en la escala CHADS₂DS₂VASc en relación con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica y mortalidad total y de causa cardiovascular.

En la figura 17 observamos la representación de las puntuaciones en la escala CHADS₂DS₂VASc con la distribución de los eventos cardiovasculares sólo, eventos cardiovasculares junto a muertes cardiovasculares, esta misma variable anterior junto con las hemorragias presentadas y los eventos totales, incluyendo todas las causas de muerte. En la figura vemos como se distribuyen en las puntuaciones de la escala con una mayor agrupación de los episodios en el valor 2 para todos los tipos de eventos descritos. A continuación le siguen las puntuaciones 3 y 4. Para todos los eventos descritos la puntuación más alta es el 5, siendo la más baja en todos los eventos fue el 0.

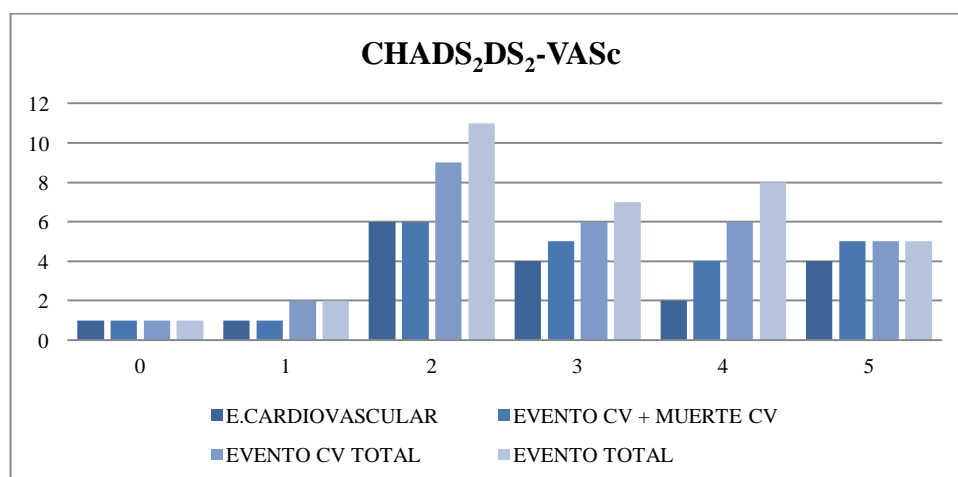


Figura 17: Distribución de los distintos eventos cardiovasculares según el score CHADS₂DS₂VASc

En cuanto a las causas de muerte, siguiendo la distribución del score CHA₂DS₂VASc, observamos que la mayoría de las mismas se producen en pacientes con puntuaciones de 4, 5 y 6 puntos. Las infecciosas presentan puntuaciones más bajas del score, y las cardiovasculares se concentran en las puntuaciones más altas del sistema CHA₂DS₂VASc.

CAUSAS DE MUERTE					
CHA ₂ DS ₂ VASC	Infecciosa	Cardiovascular	Tumoral	Otras	Totales
3	0	0	1	0	1
4	1	1	0	1	3
5	1	1	0	1	3
6	2	1	1	0	4
7	0	2	0	0	2
Total	4	5	2	3	13

Tabla 26: Distribución de las causas de muerte en función de la escala CHA₂DS₂VASc

En la siguiente figura (figura 18) podemos valorar más fácilmente la distribución de los fallecimientos en función de la escala CHA₂DS₂VASc, comparando las muertes totales y las de causa cardiovascular. Como podemos observar, la puntuación más frecuente es el 3 en ambos tipos de mortalidad. Tras esa puntuación, la más frecuente es el 2 en el caso de la mortalidad total, y de la cardiovascular también junto con la puntuación 5.

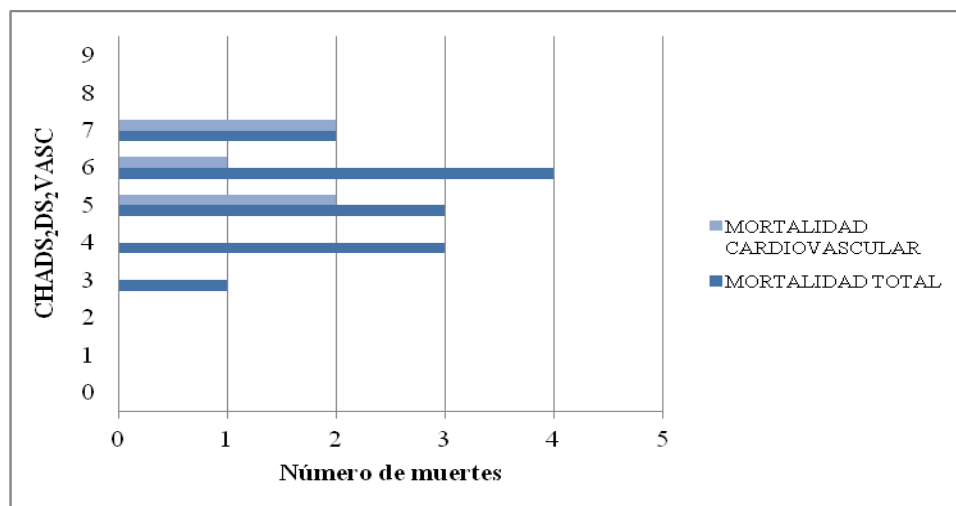


Figura 18: Puntuaciones de la escala CHADS₂DS₂VASc, relacionadas con la mortalidad total y mortalidad cardiovascular

Al analizar la relación entre la mortalidad y CHA₂DS₂-VASc, utilizando la prueba de U de Mann-Whitney, se observó que existía asociación estadística con una $p=0,035$. La media del CHA₂DS₂-VASc en el grupo de los fallecidos era de $4,48 \pm 2,35$ (IC= 4,48-5,98) respecto a los no fallecidos con una media de $4,27 \pm 1,7$ (IC=4,03-4,5).

Se realizó una regresión logística para detectar las variables que eran factores de riesgo en cuanto a la aparición de eventos totales en la muestra. La escala CHA₂DS₂-VASc obtiene significación estadística con una $p=0,049$ y un OR=1,437 (IC=1,002-2,06), lo que se traduce en un aumento de la mortalidad en la muestra de 1,437 veces por cada aumento de 1 punto en la escala.

En cuanto a la aparición de eventos nuevos y su relación con la escala CHA₂DS₂-VASc, se observó la existencia de asociación significativa al realizar la prueba de la U de Mann-Whitney con una $p=0,011$. La media del CHA₂DS₂-VASc en el grupo de pacientes que presentaban eventos fue de $5 \pm 1,19$ (IC= 4,57-5,43) respecto a los no fallecidos con una media de $4,2 \pm 1,74$ (IC= 3,94-4,465).

Se realizó una regresión logística para detectar las variables que eran factores de riesgo en cuanto a la aparición de eventos totales en la muestra. La escala CHA₂DS₂-VASc obtiene significación estadística con una $p=0,014$ y un OR=1,346 (IC=1,062-1,706), lo que se traduce en un aumento de la mortalidad en la muestra de 1,346 veces por cada aumento de 1 punto en la escala.

11.6 Correlación de la escala HAS-BLED con la morbilidad, eventos nuevos e incidencia de muerte

En cuanto a la escala HAS-BLED, en la tabla 27 tenemos los datos en relación con los eventos totales, mortalidad total, cardiovascular y los sangrados totales, así como hemorragias mayores y menores en función de la estratificación de la escala HAS-BLED. Como podemos observar las puntuaciones totales de la muestra en general se concentran entorno a 2 y 3 puntos. En el caso de los eventos cardiovasculares y sangrados, las puntuaciones más repetidas se encuentran también en torno a 2 y 3, con

la excepción de la mortalidad total que presenta puntuaciones más elevadas en 3 y 4 puntos del HAS-BLED. Las hemorragias mayores tenían un HAS-BLED de 2, 3 y 4 puntos, con la puntuación 2 como la más frecuente. En las hemorragias menores la puntuación más frecuente fue también de 2 y 3 puntos.

HAS-BLED	Evento nuevo n (%)	Hemorragias n (%)	Sangrado menor n (%)	Sangrado mayor n (%)	Mortalidad Total n (%)	Mortalidad Cardiovascular n (%)
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1	4 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	10 (4,7)	4 (1,9)	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)
3	12 (5,7)	3 (1,4)	2 (0,9)	1 (0,5)	6 (2,8)	3 (1,4)
4	6 (2,8)	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	4 (1,9)	0 (0)
5	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	33 (15,6)	9 (4,2)	5 (2,4)	4 (1,9)	13 (6,1)	5 (2,4)

Tabla 27: puntuaciones de la escala HAS-BLED en relación con sangrados, tipos de sangrados y mortalidad total y cardiovascular.

En la siguiente figura 19, vemos la distribución de los eventos cardiovasculares y sangrados según la puntuación del score HAS-BLED. En la variable eventos cardiovasculares se han agrupado los eventos prospectivos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, ictus, AIT, TEP/TVP, enfermedad arterial periférica, embolia arterial) sin cuantificar las hemorragias ni los fallecimientos. Por otro lado se ha sumado, a esta variable las muertes cardiovasculares, con lo que ha constituido la variable eventos cardiovasculares + muerte cardiovascular. En una tercera variable se ha sumado a lo descrito en la segunda las hemorragias, formando la variable evento cardiovascular total. Por último tenemos la variable eventos totales en la que se incluyen los eventos cardiovasculares, la mortalidad de cualquier etiología y las hemorragias. Las puntuaciones para los cuatro eventos comienzan en 1 y sólo los eventos totales presentan una puntuación de 5 del HAS-BLED. En la puntuación 3 se concentran la mayor parte de los episodios de cada tipo de evento.

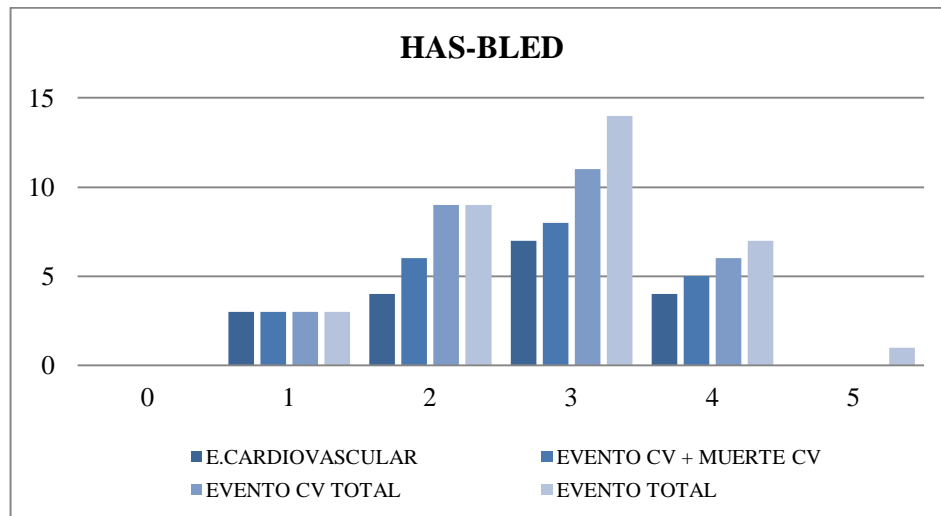


Figura 19. Distribución de los distintos eventos cardiovasculares en función de la distribución de las puntuaciones de la escala HAS-BLED.

En la figura que tenemos a continuación podemos observar cómo se distribuyen los dos tipos de hemorragias, mayores y menores, en función de las puntuaciones en la escala HAS-BLED. En las dos formas de sangrado se dan sobre todo en puntuaciones 1 y 2. Con predominio de los sangrados menores en la puntuación 1 y de los mayores en la 2. En el caso de tener un 3 de puntuación, ambos están igualados.

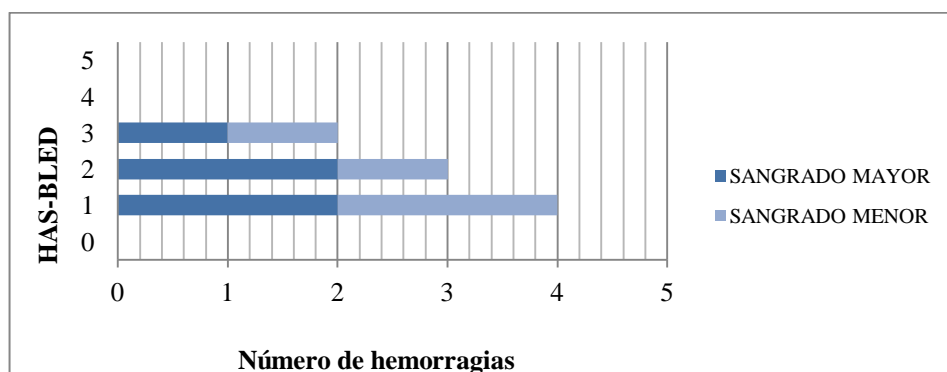


Figura 20. Sangrados mayores y menores en relación con puntuación en la escala HAS-BLED

En el caso de las hemorragias y de la escala HAS-BLED, resulta especialmente interesante ver la distribución de los tratamientos en función de los valores del score HAS-BLED que presentan los pacientes de la muestra. Observamos que los porcentajes más altos de los determinados tratamientos se concentran en las puntuaciones 2, 3 y 4 del HAS-BLED, especialmente en el 3. En el caso de los antiagregantes hay un 28,6% de los tratamientos con puntuación 2 y 3, los anticoagulantes presentan un 47,6% de prescripción en la puntuación 2. En pacientes con HAS-BLED superior a 3, se observamos que se indican en 22,9%. En el caso de tratamiento antiagregante y anticoagulante, el valor del score HAS-BLED con más indicación de esta combinación es el 3 con 40,7%, con 5,9% de indicación con HAS-BLED superior a 3. En el caso de los pacientes sin tratamiento, la mayoría tiene una puntuación de 2, lo que supone el 50%.

TIPO TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO N (%)					
HAS-BLED	Ninguno	Antiagregantes	ACO	ACO + antiagregantes	Total
0	0 (0%)	1 (2,9%)	1 (0,7%)	1 (3,7%)	3 (1,4%)
1	3 (37,5%)	5 (14,3%)	36 (25,4%)	1 (3,7%)	45 (21,2)
2	4 (50%)	10 (28,6%)	68 (47,9%)	7 (25,9%)	89 (42%)
3	1 (12,5%)	10 (28,6%)	29 (20,4%)	18 (40,7%)	51 (24,1%)
4	0 (0%)	8 (22,9%)	8 (22,9%)	6 (22,2%)	22 (10,4%)
5	0 (0%)	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (3,7%)	2 (0,9%)
Total	8 (100%)	35 (100%)	142 (100%)	27 (100%)	212 (100%)

Tabla 28: Distribución de los tratamientos antitrombóticos en función de la escala HAS-BLED

En la tabla 29, vemos con detalle la distribución de los tratamientos anticoagulantes en función de las puntuaciones del HAS-BLED. La mayoría son pacientes en tratamiento con AVK y se concentra su indicación en la puntuación 2 y 3 con 45,1% y un 23% de los tratamientos con dicumarínicos en las mismas. En el caso de los AVK se reparten entre las puntuaciones 1, 2 y 3 de igual forma.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE N (%)			
HAS-BLED	AVK	NACO	TOTAL
0	1 (0,6%)	1 (14,3%)	2 (1,2%)

1	35 (21,6%)	2 (28,6%)	37 (21,9%)
2	73 (45,1%)	2 (28,6%)	75 /44,4%)
3	38 (23,5%)	2 (28,6%)	40 (23,7%)
4	14 (8,6%)	0 (0%)	14 (8,3%)
5	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,6%)
Total	162 (100%)	7 (100%)	169 (100%)

Tabla 29: Porcentajes por puntuaciones de la escala HASBLED de los tratamientos anticoagulantes

En cuanto a las causas de muerte y el score HAS-BLED, las puntuaciones más comunes están en 3 y 4 puntos. La puntuación más alta es el 5, y en este caso, la muerte fue de origen infeccioso y no cardiovascular. Las muertes cardiovasculares presentaban un score de 2 y 3 puntos. Se puede ver de forma más detallada en la siguiente tabla (tabla 30).

CAUSAS DE MUERTE					
HAS-BLED	Infecciosa	Cardiovascular	Tumoral	Otras	Totales
2	0	2	0	0	2
3	1	3	1	1	6
4	2	0	1	1	4
5	1	0	0	0	1
Total	4	5	2	3	13

Tabla 30. Distribución de las causas de muerte en función de la escala HAS-BLED

Si comparamos la mortalidad total y cardiovascular en relación con las puntuaciones obtenidas en la escala HAS-BLED, se puede observar que en el caso de la mortalidad cardiovascular se presenta en puntuaciones más bajas de la escala HAS-BLED, mientras que en la mortalidad total se concentra en las más altas. En ninguno de los dos tipos de mortalidad se dan puntuaciones de 6 en el score ni tampoco de 0 y 1.

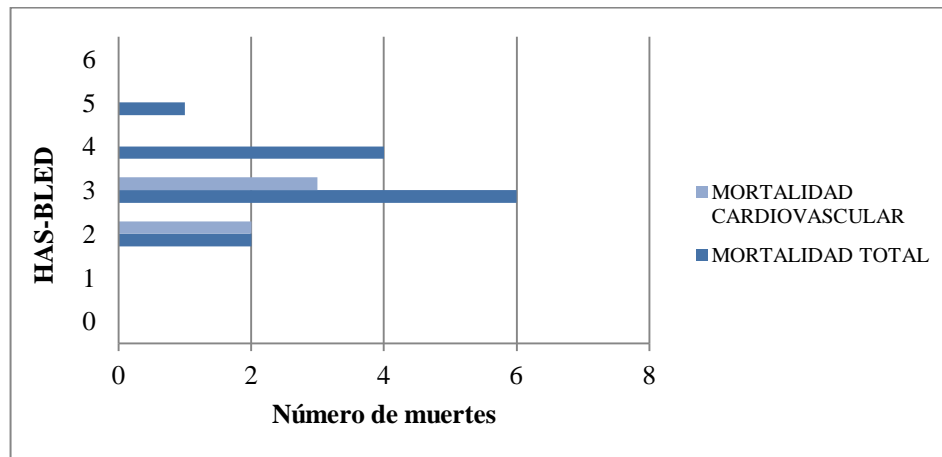


Figura 21. Puntuaciones de la escala HAS-BLED relacionadas con la mortalidad total y mortalidad cardiovascular

Al analizar la relación entre el episodio de sangrado durante el seguimiento y la escala HAS-BLED, se observó la existencia de una tendencia, que no llegó a alcanzar asociación significativa ($p=0,078$). Al valorar la diferencia en las medias del HAS-BLED, en los pacientes sin episodios de hemorragias en el seguimiento, ésta era de $2,21 \pm 0,98$ (IC=2,08-2,35) frente a los que las presentaban con una media de $2,78 \pm 0,83$ (IC=2,14-3,42).

Si analizamos los subtipos de sangrados, no se encuentra asociación estadística. Analizando el papel de la escala HAS-BLED como factor de riesgo de sangrado, se realizó una regresión logística, en la cual no llegaba a tener un valor significativo al presentar una $p=0,095$, pero es la variable del análisis que presenta un valor más cercano a la significación estadística. Al estratificar en grupos de bajo, medio y alto riesgo la escala HAS-BLED, y realizar la prueba de la Chi-cuadrado respecto a los sangrados, tampoco se obtienen resultados significativos.

En relación con la mortalidad con la escala HAS-BLED, mediante el uso de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, se observó asociación estadística entre ambas variables. En cuanto a las medias del HAS-BLED entre los fallecidos y los no fallecidos, las mismas eran de $2,17 \pm 0,94$ (IC= 2,03-2,3) y $3,31 \pm 0,85$ (IC= 2,79-3,82). Al estratificar la escala en grupos de bajo, medio y alto riesgo y relacionarlo con la

mortalidad, a través de la prueba de la Chi-cuadrado no se encontró asociación significativa. En el análisis de los posibles factores de riesgo de mortalidad en la muestra, se realizó una regresión logística, en la que el HAS-BLED presentaba una $p=0,000$ con un OR de 3,36 (IC=1,75-6,33), por lo que un aumento de un punto en la escala, supone un aumento del riesgo de mortalidad de 3,36 veces.

En el análisis de los eventos totales acontecidos, la relación entre el HAS-BLED y los mismos con la prueba de la U de Mann-Whitney, se observa asociación significativa con una $p=0,007$. La media del HAS-BLED en el grupo que no presenta eventos es de $2,15 \pm 0,95$ (IC= 2,01-2,29) frente a un $2,7 \pm 1,015$ (IC=2,34-3,06). Si estratificamos por grupos de riesgo, al realizar la prueba de la Chi-cuadrado, obtenemos una $p=0,013$. Ya se había comentado que al realizar una regresión logística, el HAS-BLED, se detectaba como factor de riesgo. Así el mismo presenta una $p= 0,004$ y un OR de 1,759 (IC= 1,19-2,58), lo que supone un aumento de 1,759 veces el riesgo de eventos por cada aumento de un punto en la escala HAS-BLED. Además en el análisis multivariable, el HAS-BLED era el único factor que destacaba entre las variables analizadas con una $p=0,005$ y un OR de 1,546 (IC=1,001-2,38).

11.7 Correlación de las escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC y HAS-BLED con la morbilidad, eventos nuevos e incidencia de mortalidad

En la siguiente figura 22 se puede ver la distribución de los eventos totales acontecidos, en función de las puntuaciones obtenidas en los tres scores CHADS₂, CHADS₂DS₂-VASC y HAS-BLED. Se observa en los score de riesgo de ACV y trombo-embolismo, CHADS₂, CHADS₂DS₂-VASC, que las puntuaciones se concentran en los valores más altos. Se puede observar como predominan puntuaciones algo más bajas en el CHADS₂ que en el CHADS₂DS₂-VASC. EL primero obtiene puntuaciones de 2 como puntuación más frecuente y el segundo de 3. La puntuación más baja para el CHADS₂ es de 2 y la más alta de 5. En el caso del CHADS₂DS₂-VASC, la puntuación más baja es de 3 y la más alta de 7, siendo este score el que presenta una puntuación más alta de los 3. En el caso del HAS-BLED no hay puntuaciones de 0 ni de 1, siendo su puntuación más alta en los eventos totales recogidos de 5.

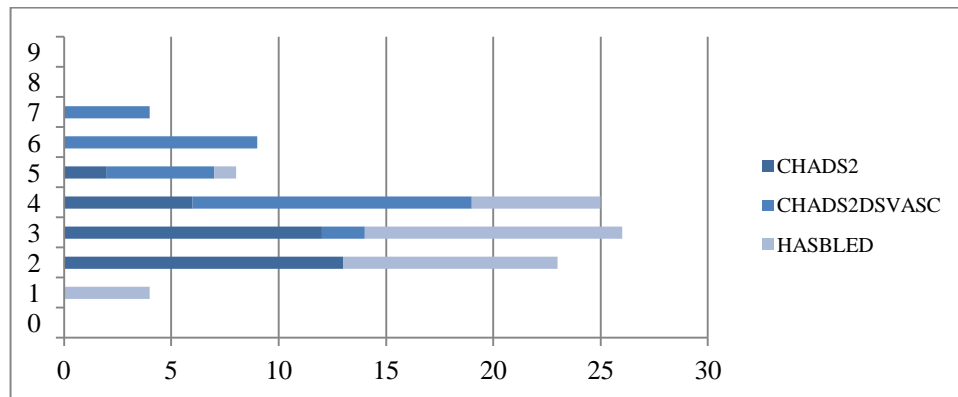


Figura 22. Distribución de los eventos totales según las escalas CHADS₂, CHADS₂DS₂-VASC y HAS-BLED

En las 3 próximas figuras, se puede ver la distribución de los eventos seguidos en el estudio en los 3 sistemas de estratificación. En la figura 23 se observa la distribución de los eventos de origen cardiovascular sin muertes ni sangrados. En esta figura las puntuaciones más bajas se dan en la escala HAS-BLED y las más altas en el CHADS₂DS₂-VASC. En la figura 24, se describe la distribución de eventos cardiovasculares junto con las muertes de causa cardiovascular. La distribución de HAS-BLED y CHADS₂ es bastante similar con ligeras puntuaciones más elevadas en el CHADS₂. En la figura 25 están los eventos cardiovasculares totales, con las muertes de causa vascular y las hemorragias sumadas a los eventos cardiovasculares. En esta figura el CHADS₂ tiene puntuaciones más bajas que HAS-BLED y a su vez éste menor que el CHADS₂DS₂-VASC.

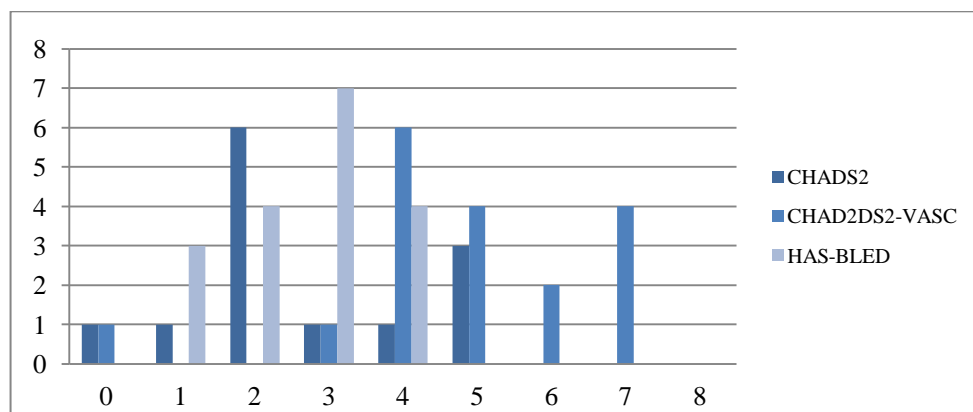


Figura 23. Distribución de eventos cardiovasculares según las escalas CHADS₂, CHADS₂DS₂-VASC y HAS-BLED (sin muertes ni hemorragias)

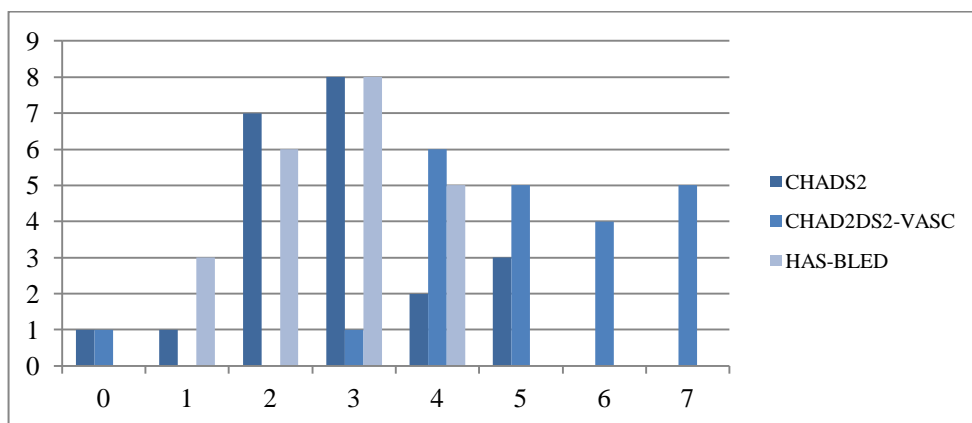


Figura 24. Distribución de eventos cardiovasculares y muertes cardiovasculares según las escalas CHADS₂, CHADS₂DS₂-VASC y HAS-BLED

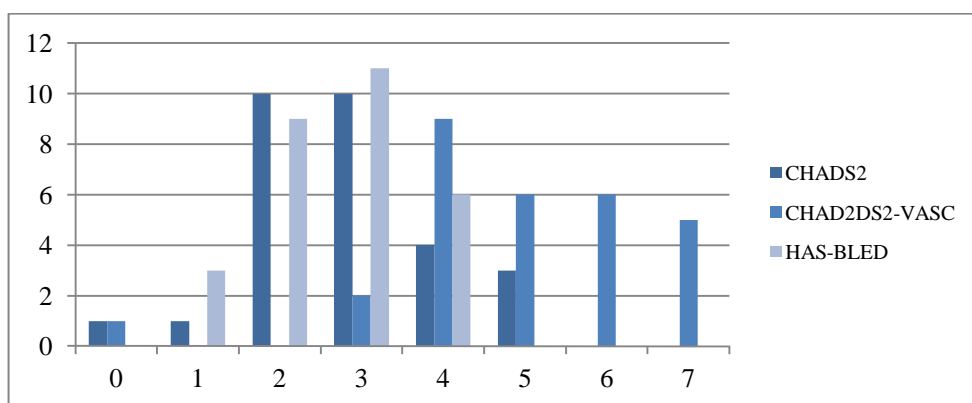


Figura 25: Distribución de eventos cardiovasculares totales según las escalas CHADS₂, CHADS₂DS₂-VASC y HAS-BLED (con muertes cardiovasculares y hemorragias)

En relación con la distribución de las muertes de cualquier causa en función de las puntuaciones de los 3 scores (figura 26), vemos cómo en las primeras puntuaciones no hay ninguna muerte. En el caso del CHADS₂ y del HAS-BLED se concentran un alto número de fallecimientos en las puntuaciones 3; cosa que no sucede con el CHADS₂DS₂-VASC que presenta la puntuación más frecuente en la puntuación 6. Vemos una distribución de las muertes en puntuaciones altas en el caso de la escala CHADS₂DS₂-VASC, mientras que en la escala CHADS₂ son más frecuentes los fallecimientos en puntuaciones más bajas de la escala. La escala HAS-BLED presenta una distribución de las puntuaciones intermedia respecto a las escalas CHADS₂ y CHADS₂DS₂-VASC.

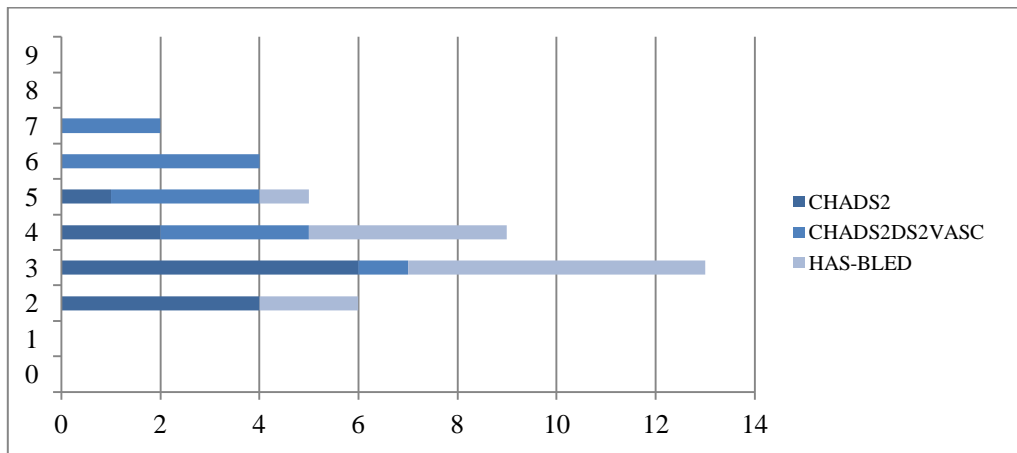


Figura 26. Distribución de las muertes según las escalas CHADS₂, CHADS₂DS₂VASC y HAS-BLED

11.8 Relación entre el tratamiento indicado y las escalas CHADS₂, CHADS₂DS₂-VASC y HAS-BLED

En las siguientes gráficas se observa la distribución de los distintos tipos de tratamiento antitrombótico en función de las puntuaciones en las escalas de riesgo de ACV y embolia, CHADS₂, CHADS₂DS₂VASC, y de sangrado, HAS-BLED. En la mayoría de los pacientes el tratamiento más común es el anticoagulante.

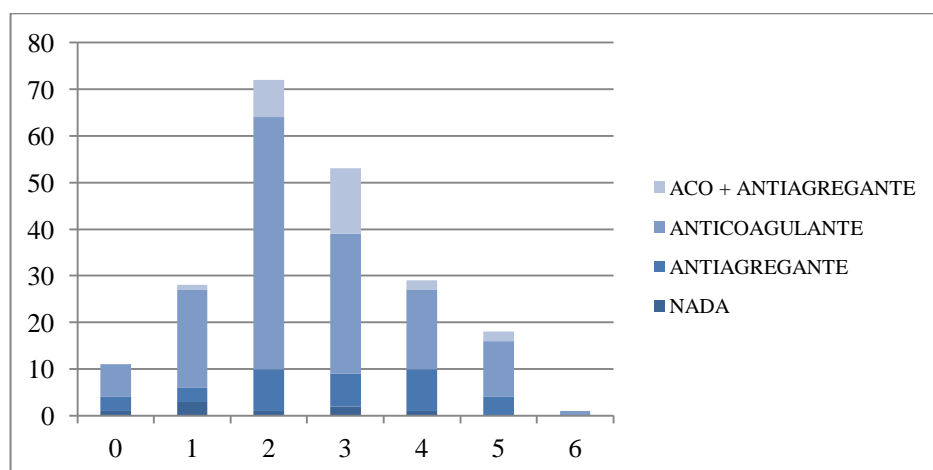


Figura 27. Distribución de tratamiento antitrombótico en función de las puntuaciones de la escala CHADS₂

En el caso de la figura anterior (figura 27) vemos que predomina el tratamiento con anticoagulantes y en puntuaciones altas la asociación de anticoagulante y antiagregante. En todas las puntuaciones hay algún paciente sin tratamiento. El tratamiento antiagregante está presente en todas las puntuaciones del score.

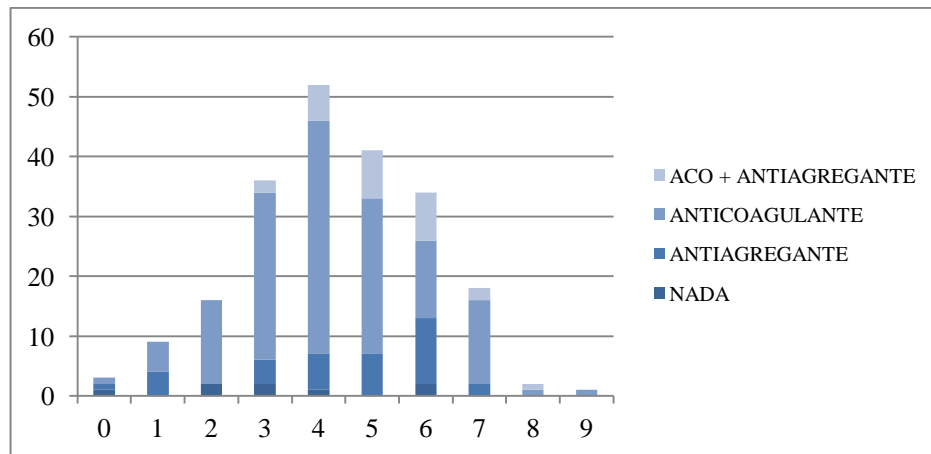


Figura 28. Distribución de tratamiento antitrombótico en función de las puntuaciones de la escala CHA₂DS₂.VASC

Prestando atención a la escala CHA₂DS₂.VASC (figura 28), la mayoría presenta tratamiento anticoagulante, y el mismo está presente en casi todas las puntuaciones, salvo en las más bajas. En la zona de menor puntuación del score, predomina el tratamiento con antiagregante o sin tratamiento. En un 18,5% de los pacientes está indicado el tratamiento anticoagulante y sin embargo, no lo tienen pautado. Además en todas las puntuaciones del score hay algún paciente con antiagregante como único tratamiento, salvo los de 2, 8 y 9 puntos.

A continuación, en la siguiente figura (figura 29) se expone la distribución de los tratamientos para la escala HAS-BLED. El tratamiento más común vuelve a ser el anticoagulante. Se observa que en las puntuaciones extremas, los tratamientos son como anticoagulante más antiagregante o nada, en el caso del 0, y en la puntuación 5 el tratamiento con antiagregante o anticoagulante más antiagregante.

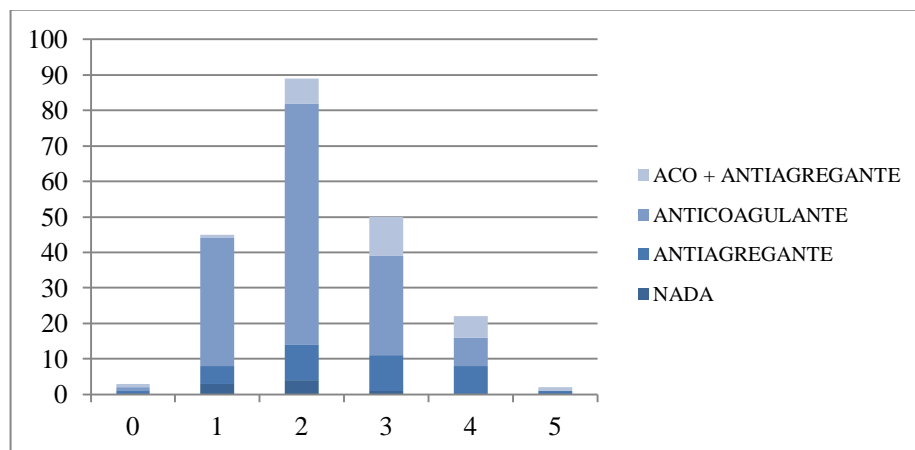


Figura 29. Distribución de tratamiento antitrombótico en función de las puntuaciones de la escala HAS-BLED

En relación con la clasificación en bajo, moderado y alto riesgo de las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC se puede observar la distribución entre ambas escalas de los pacientes con las variaciones en cuanto a la clasificación de riesgo (figura 30). En el caso del CHADS₂ estratifica más pacientes en bajo riesgo, que al usar el CHA₂DS₂-VASC, 3% frente al 1,2% respectivamente. Como ya se ha comentado con anterioridad la escala CHA₂DS₂-VASC, define con más precisión el verdadero bajo riesgo. En el riesgo moderado, se observa 7,6% en el caso del CHADS₂ frente a 4,2% del CHA₂DS₂-VASC. En cuanto a riesgo alto, lo presentan 89,4% y 94,6% respectivamente, lo que supone una diferencia de 5 puntos. En la siguiente figura 30 se puede ver con más detalle.

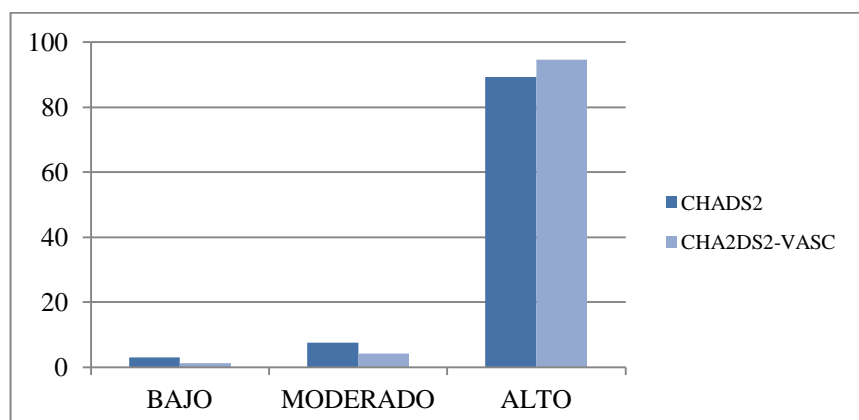


Figura 30. Distribución de los pacientes según el riesgo ACV y tromboembolismo con las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC

En relación con la estratificación del riesgo y la indicación del tratamiento, observamos que hay un 19,5% de pacientes con alto riesgo e indicación de tratamiento anticoagulante que no tienen prescrito el mismo. Hay 5 pacientes con alto riesgo que no tienen pautado ningún tratamiento, 29 con antiagregantes sin anticoagulante. En algunos pacientes se indicó tratamiento con antiagregantes por un balance beneficio-riesgo a favor del mismo, pero no en el total de los casos. En cuanto al riesgo moderado hay 3 con antiagregante y 21 con anticoagulante. Es importante tener una buena estratificación del riesgo para poder indicar el tratamiento más adecuado.

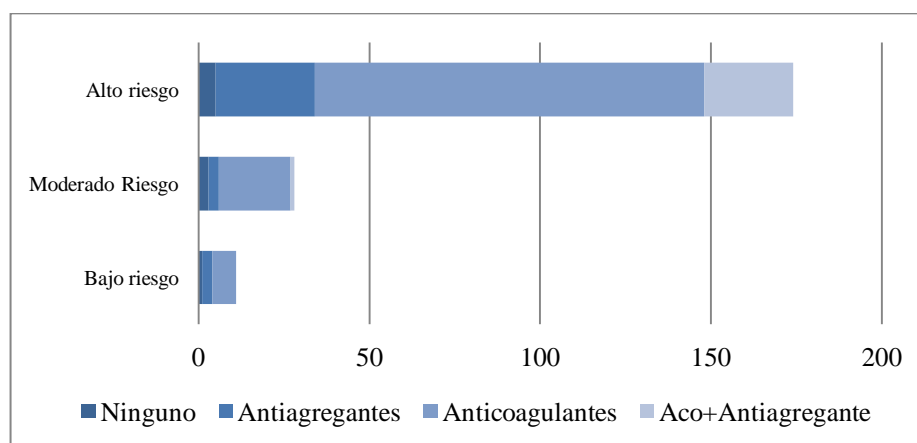


Figura 31. Distribución de los distintos tratamientos en función de la estratificación de riesgo con la escala CHADS₂

Si se analiza en cuanto a la escala CHA₂DS₂-VASc, con la estratificación del riesgo y la indicación del tratamiento, se observa que hay un 18,5% de pacientes con alto riesgo e indicación de tratamiento anticoagulante que no tienen prescrito el mismo. Hay 7 pacientes con alto riesgo que no tienen pautado ningún tratamiento, 30 con antiagregantes sin anticoagulante. En algunos pacientes se indicó tratamiento con antiagregantes por un balance beneficio-riesgo a favor del mismo, pero no en el total de los casos. En cuanto al riesgo moderado hay 4 con antiagregante y 5 con anticoagulante. Lo vemos en la figura 32.

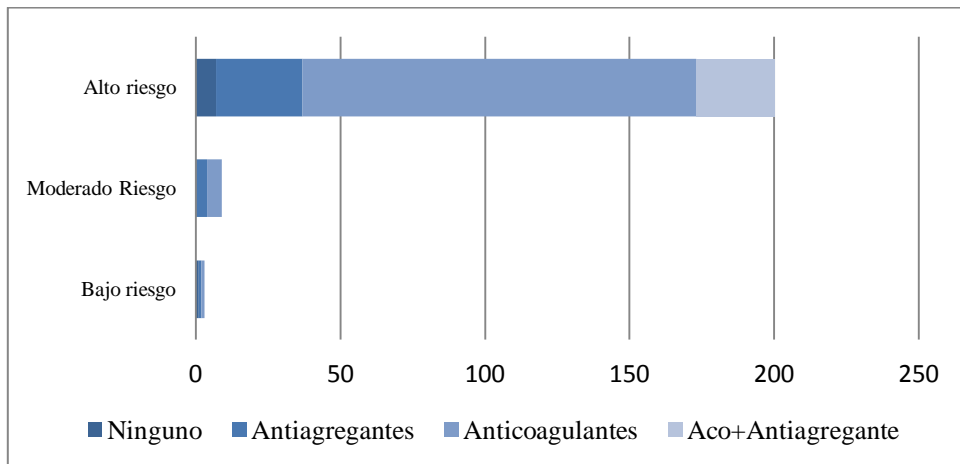


Figura 32: Distribución de los distintos tratamientos en función de la estratificación de riesgo con la escala CHA₂DS₂.VASC

A continuación en la figura 33 se ve la distribución de los tratamientos en la escala HAS-BLED en función del riesgo bajo, moderado y alto. En los pacientes con alto riesgo, es decir un HAS-BLED >3 el tratamiento mayoritario son los anticoagulantes, seguidos de antiagregante + anticoagulante, probablemente en relación con la comorbilidad que presentan los mismos. También hay 19 pacientes de alto riesgo con antiagregantes, probablemente por el riesgo-beneficio de ambos tratamientos.

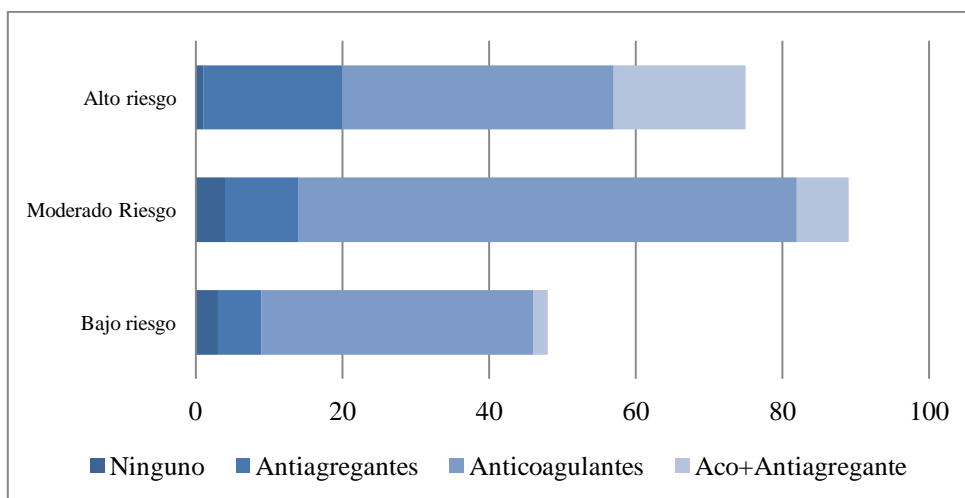


Figura 33. Distribución de los distintos tratamientos en función de la estratificación de riesgo con la escala HAS-BLED

11.9 Grado de control del tratamiento en los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K

En total hay 162 pacientes con tratamiento con anticoagulantes del tipo de AVK. La media del TRT calculado para la muestra del estudio fue de 60,51 para un INR de 2-3 y por medio del método TRT directo. En el caso del Rosendaal fue de 82,22.

En cuanto al control del INR, el tiempo en rango terapéutico (TRT), en la actualidad la mejor medida de establecer si es bueno o malo. Existen diversos métodos, ya explicados en la introducción, que podemos usar para obtenerlo. En general según las últimas guías, el adecuado control del INR, supondría un TRT por encima del 65%. En la siguiente figura (figura 34) vemos la distribución del INR en función del rango de control que presentara según la medición realizada con ambos métodos de cálculo del TRT. En ambos métodos para cálculo del TRT predomina el porcentaje por encima del 66%, lo que supondría un 41% de los pacientes con AVK por encima del porcentaje recomendado. Por otra parte, existe un 30% con un control del INR por debajo del 49%

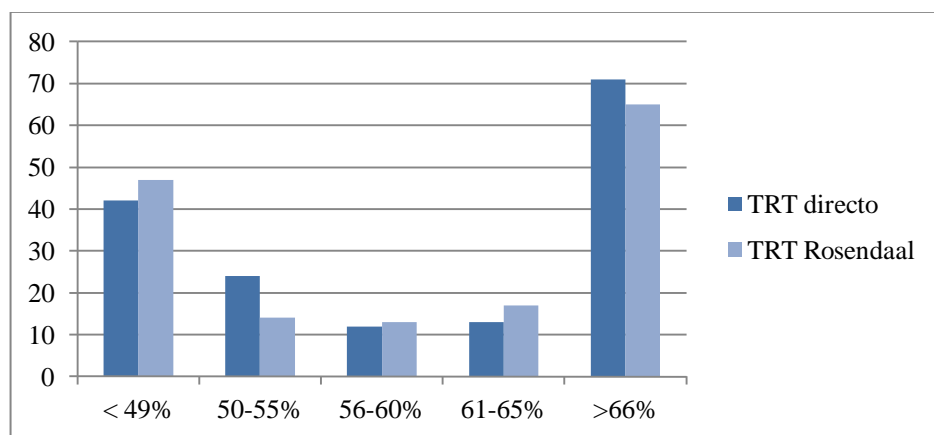
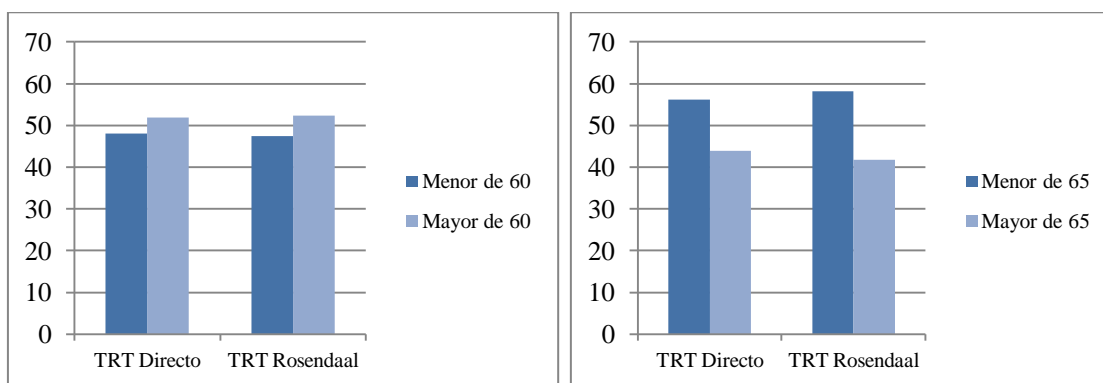


Figura 34. Porcentaje de pacientes según la proporción de tiempo en rango terapéutico según los métodos de TRT directo y de Rosendaal.

Si se agrupan en torno a TRT del 60%, que es la cifra más baja en la que se establece el buen control del INR, se ve la distribución de la muestra según la estimación con ambos métodos de cálculo del TRT. En el caso del TRT directo, casi

52% de los pacientes se encuentra con un adecuado control y en el Rosendaal 52,4%. La mitad presentarían un adecuado control. Los pacientes con un TRT por debajo del 60% estarían según ambos métodos entorno a un 48%. Si se ajusta el buen control del INR con un TRT del 65%, se ve cómo disminuye el porcentaje de pacientes con un buen control del mismo, pasando de porcentajes en torno a 51-52%, según los métodos de cálculo del TRT, a 41-43% al ajustarlo. En la figura 35 vemos esta distribución en función de dónde se sitúe el límite del TRT para un buen control del INR.



Figuras 35. Distribución de los pacientes con tratamiento con AVK en función de mal control o buen control con ambos métodos de cálculo del TRT

En cuanto a la distribución de los eventos observados durante el periodo de seguimiento y en relación con el tratamiento anticoagulante, se puede ver en la tabla que son más numerosos los pacientes con un TRT > 65%, siendo similares la distribución en el cálculo del TRT directo como en el TRT por el método Rosendaal. En el caso de los tipos de sangrados existe una variación mayor en cuanto a la distribución en estable/inestable según cada uno de los dos métodos. Así en el método Rosendaal se ve que concentran más sangrados en el grupo de mal control, respecto al TRT directo y su grupo de mal control.

Control TRT	TRT directo < 65	TRT directo > 65	TRT Rosendaal < 65	TRT Rosendaal > 65
Eventos totales	20	8	20	8
Eventos cardiovasculares	10	4	9	5
E. cardiovasculares + muerte cardiovascular	10	5	10	5

E. cardiovasculares total	19	8	19	8
Hemorragias	4	4	4	4
* Sangrado menor	2	2	3	3
* Sangrado mayor	2	2	1	1
Muerte	6	2	8	0

Tabla 31: Distribución de los pacientes que han presentado eventos adversos durante el seguimiento en función de los distintos grupos de eventos

En la siguiente figura (figura 36) se observa la distribución de los principales eventos relacionados con la FA y con el tratamiento de la misma en relación con el control del INR por medio del TRT. Los eventos seleccionados son los cardiovasculares totales, ya explicados anteriormente, los fallecimientos y las hemorragias, muy relacionadas las mismas con un inadecuado control del INR. En las hemorragias prácticamente no hay diferencias entre mal control y buen control, apreciando las mismas al separar los subtipos de sangrado. En relación con los eventos cardiovasculares totales, se presentan más en los pacientes con inadecuado control del INR, y en las muertes, también apreciamos más en el grupo que tiene un TRT menor del 65%.

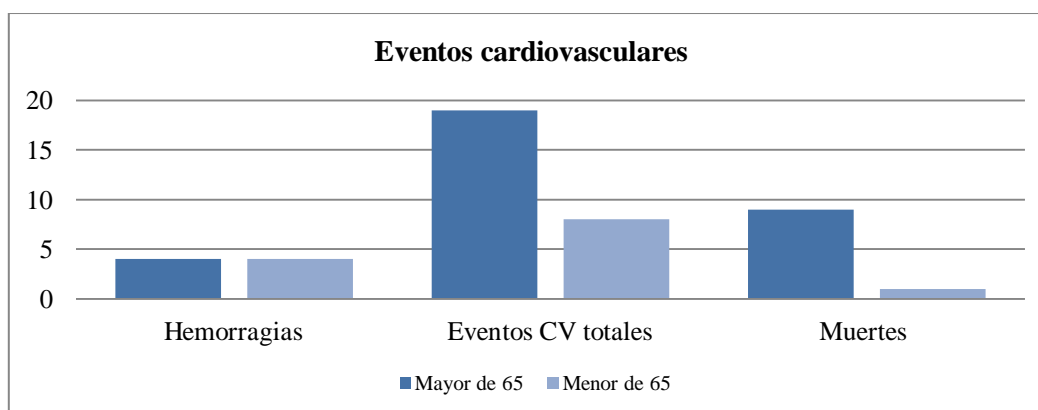


Figura 36. Distribución de los pacientes que han presentado eventos adversos durante el seguimiento en función de los distintos grupos de ellos

Para ver con más detalle la distribución de las hemorragias y fraccionando los porcentajes del TRT, se presenta la siguiente figura 37. Se observa un predominio de los valores extremos.

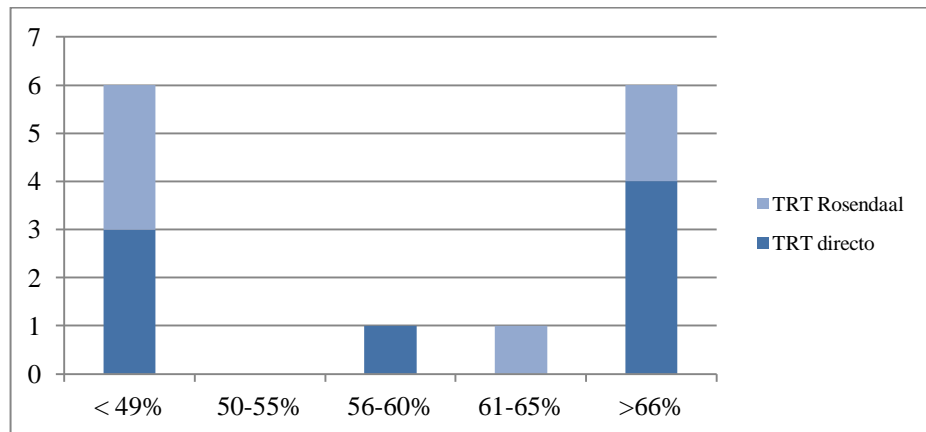


Figura 37. Distribución de las hemorragias durante el seguimiento y en función del control del INR medido por el TRT

En cuanto a los subtipos de sangrado y su distribución según el TRT y su porcentaje de control se puede ver cómo en el método de Rosendaal se concentran más episodios de sangrado en el que presenta un inadecuado control del TRT. En este caso no se producen diferencias en cuanto a los subtipos de sangrado (Figura 38).

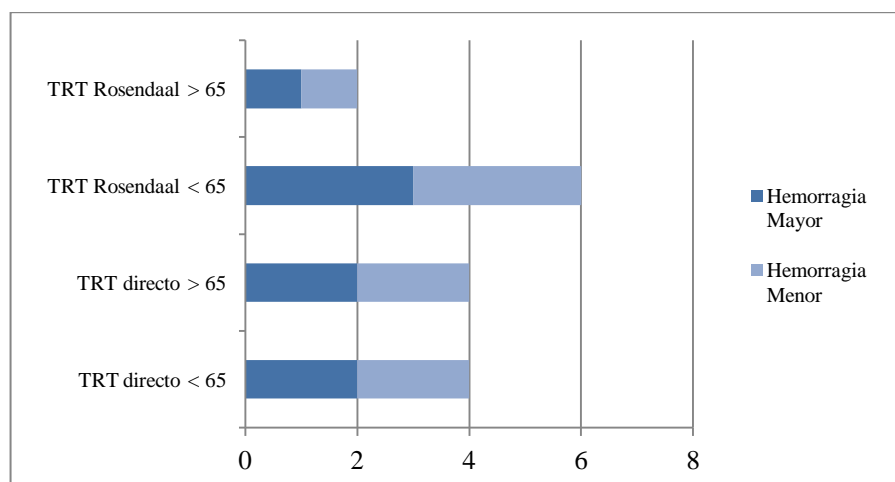
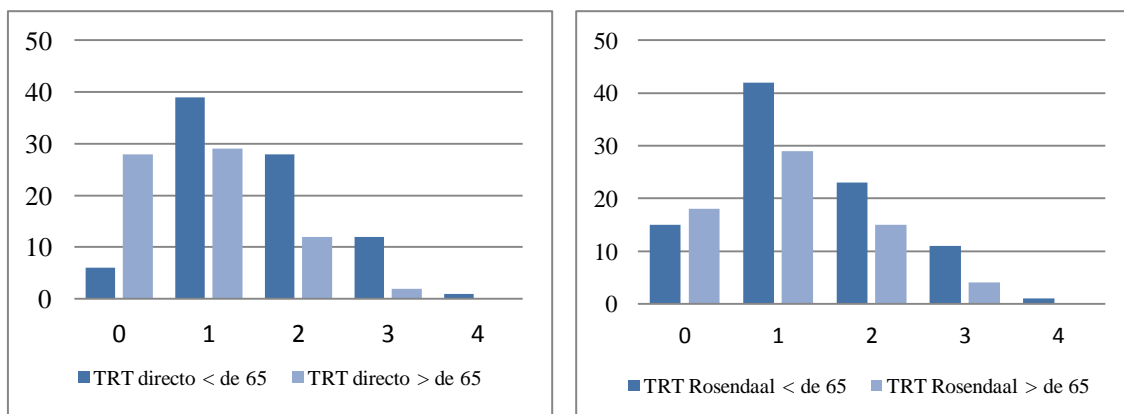


Figura 38. Distribución de los subtipos de sangrado en función del TRT y su buen control o mal control

En la siguiente figura se observa la distribución según las puntuaciones obtenidas en la escala HAS-BLED de los pacientes con un INR mal controlado y bien controlado. En la primera figura se ve la distribución según el método del TRT directo. Los pacientes con un mal control, es decir con un TRT < 65, se disponen en las

puntuaciones más altas del score HASBLED, entre 1, 2 y 3, respecto a los que tienen un buen control que presentan puntuaciones de 0 y 1 principalmente.



Figuras 39. Distribución en la escala HAS-BLED de los pacientes con mal control y buen control según el TRT directo y el método de Rosendaal.

Al observar la distribución del TRT, por encima y debajo del 65%, en relación con situaciones como la enfermedad renal crónica, según avanza el estadio, empeora el control del TRT. En el caso de esta figura 40 se muestra la distribución calculada por el TRT.

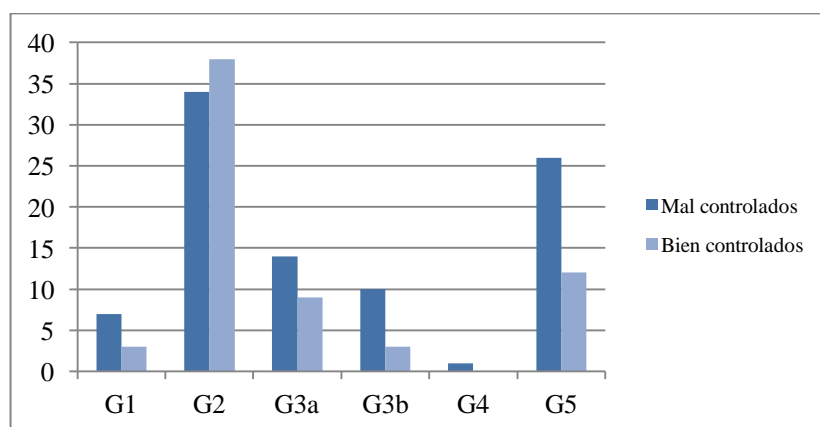


Figura 40. Filtrado glomerular y clasificación en función del TRT Rosendaal

A medida que aumenta la edad del paciente en tratamiento con AVK, empeora el grado de control del INR mediante el cálculo del TRT. Los pacientes del grupo de más edad tienen un mayor número de pacientes con anticoagulantes que los de menor edad,

pero además un peor control del TRT que los de menor edad y tratamiento anticoagulante (Figura 41).

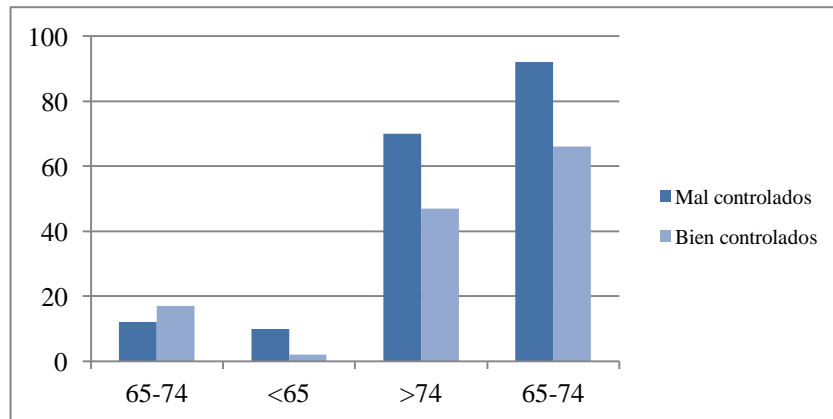


Figura 41: Estratificación de edad y distribución en función del TRT Rosendaal

También se valoró la posibilidad de que el buen o mal control del tratamiento pudiera estar relacionado con el lugar de control del INR. En el caso de la población de la muestra existía control en el centro de salud, donde lo realizaba la mayoría de los pacientes, y en una minoría en el centro de especialidades, a cargo de hematología. Estos pacientes se derivan allí por un mal control. En ambos casos predomina el mal control respecto a los que presentan un TRT > 65%.

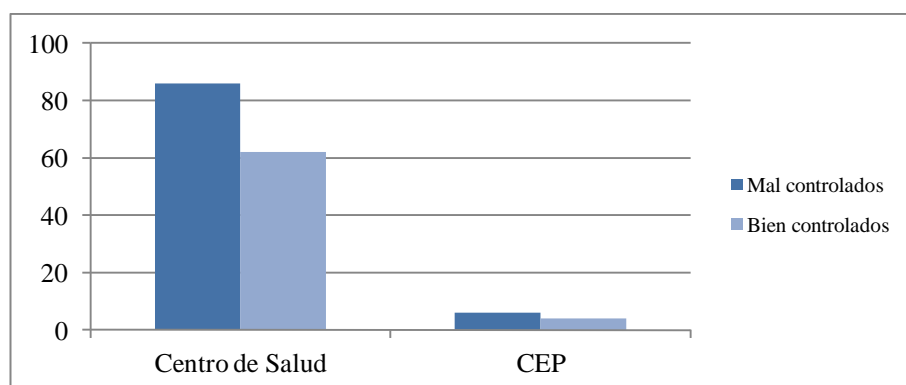


Figura 42: Relación entre TRT bien/mal controlado y lugar de seguimiento del INR

Se analizaron las distintas patologías y situaciones que se ha visto en estudios previos intervienen en el mal control del INR, y no se obtuvieron resultados significativos al realizar el test de la Chi cuadrado ni con el test exacto de Fisher. Se realizaron pruebas no paramétricas con el test de Kruskal-Wallis y tampoco fueron

significativos. En la siguiente tabla, se puede observar la distribución de pacientes con mal control y buen control del INR en función de las distintas características y comorbilidades de los mismos.

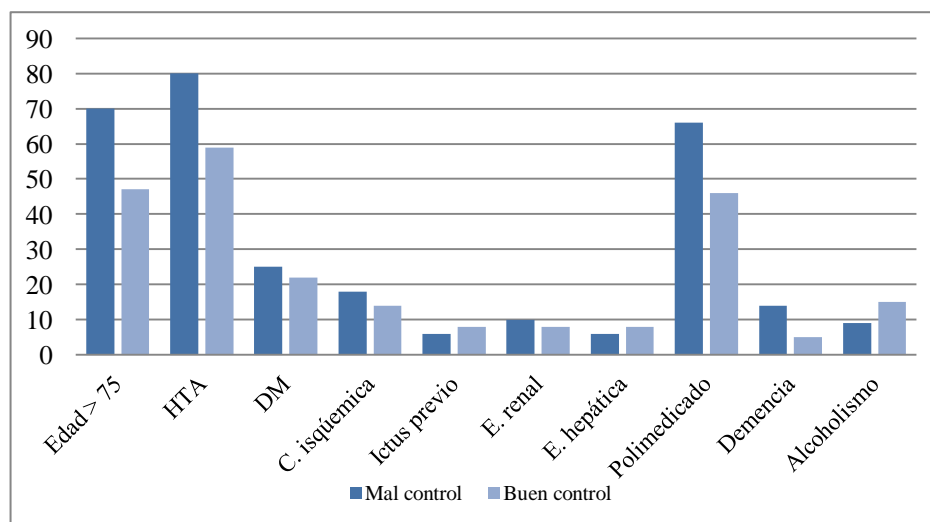


Figura 43: distribución de los pacientes con mal control y buen control según las comorbilidades descritas en la tabla

Como se acaba de comentar no se obtuvieron resultados significativos en cuanto a detectar alguna variable que pudiera estar relacionada en nuestra muestra con el mal control del INR. Por ello se realizó un análisis de regresión logística con las variables que en estudios de similar corte se demostraron influyentes a la hora de un mal control en el INR. En este caso se utilizó como variable de buen/mal control el TRT por método de Rosendaal, ya que según los últimos estudios es el más preciso a la hora de estimar el TRT. Se reagrupó la variable en menores del 65% y mayores o iguales al 65%, estableciendo así el mal control para el primer grupo y el buen control en el segundo caso.

En el análisis univariable no se obtuvieron variables significativas quedando cerca el HAS-BLED con una p de 0,057. En el análisis multivariable se obtuvo el HAS-BLED como un factor independiente de riesgo, con una p de 0,006 con un OR de 1,847, (IC=1,188-2,874), lo que supone un aumento en el mal control del INR de 1,847 veces por cada punto de la escala HAS-BLED.

12. DISCUSIÓN

Este estudio recoge una muestra de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular de un centro de salud. Se ha procedido a caracterizar a la población. Además se ha evaluado la utilidad de las diferentes escalas de estratificación de riesgo, CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, empleadas en la práctica clínica habitual.

En nuestra muestra la edad media es de $77,63 \pm 9,17$ siendo la cifra similar a la de otros estudios realizados en pacientes con FA en España^{18, 30}. Si consideramos sólo los pacientes con más de 75 años, en este estudio suponen un 41,3% de la muestra, lo cual nos deja con una población no tan mayor como tendemos suponer al hablar de FA. En relación con el sexo predominan las mujeres con un 52,3%, siendo este porcentaje similar a otras series y estando entorno al 50%. En el caso de estudios realizados fuera de nuestro país hay diversidad en cuanto a los datos, con una edad media de 68,8 años¹⁴⁹.

El tiempo de evolución desde el diagnóstico de FA fue de $7,84 \pm 5,105$ años. En nuestro estudio se incluyeron pacientes con FA paroxística (28%), permanente (64%) y con flutter (7%), entidades que conllevan un elevado riesgo embólico. Las cifras similares a las encontradas en otros estudios³⁰.

Si atendemos a la patología concomitante que presenta esta muestra de pacientes, observamos cifras bastante similares a las detectadas en otros estudios. En el caso de la HTA, la cifra es de 84,9% siendo del 70,8% en el estudio AFABE¹⁸ y de 75% en otro serie de pacientes de atención primaria³⁰, aunque en otros estudios con población de similares características¹⁷, se han encontrado porcentajes de HTA del 92,6% y en estudios europeos cifras similares con un 94% de prevalencia¹⁵⁰. Las cifras de pacientes con diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, ACV, AIT, enfermedad arterial periférica y tromboembolia son también bastante similares a las recogidas en otras series^{18, 30}. Al compararlo con estudios realizados en Europa EORP-AF¹⁴⁹ la población del estudio tiene una distribución similar, salvo en el caso de

la insuficiencia cardiaca que es menor en este estudio (38% frente a un 47,5%) y en la cardiopatía isquémica, donde también se da un porcentaje menor (23% frente a un 36,4%). Un 15,1% de los pacientes presenta consumo de alcohol de forma habitual, cifra más elevada que en la del estudio AFABE¹⁸, aunque en nuestro caso no se ha diferenciado entre consumo de riesgo o no. En cuanto al tabaquismo activo, hay un 8,5% de pacientes. Si tenemos en cuenta a los ex fumadores, la cifra sería del 16%, algo más elevada que la de otros estudios realizados en nuestro medio y también a nivel europeo^{18, 30, 149}.

En cuanto a otras patologías relevantes como la afectación de la función renal (1,4%) o hepática (1,88%), las tasas de este estudio son menores a las encontradas en otras series, lo cual parece algo puntual y aislado. En cuanto al SAOS la cifra de este estudio es más alta, 9,9%, que la de otros estudios¹⁸, aunque es un dato que no se recoge en muchas poblaciones.

La media del CHADS₂ es de $2,5 \pm 1,29$, el CHA₂DS₂-VASc de $4,33 \pm 1,6$ y la media del HAS-BLED de $2,24 \pm 0,97$. En el caso del CHADS₂ la media es más baja que la detectada en otros estudios europeos, mientras que el CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED son discretamente más elevadas que en los mismos donde se sitúan en 3,24 y 1,37 respectivamente^{149, 151}. En el caso del HAS-BLED, hay más disparidad en los estudios realizados a nivel europeo, y en otra serie observamos un valor medio del mismo similar al de esta muestra¹⁵². En estudios realizados en España encontramos cifras similares en el CHADS₂ y más bajas en cuanto al CHA₂DS₂-VASc con medias de 3,8-4 con lo que el de nuestra población es bastante similar a lo observado en otras series. En el caso del HAS-BLED es más bajo que el de este estudio, ya que se observó un 3,1 de media en el mismo^{120, 145, 153}.

La gran mayoría de los pacientes del estudio presentan un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , lo que traduce la elevada comorbilidad de la población de estudio, y de los pacientes con FA, como hemos comentado en cuanto a patología concomitante. Tal es el caso de la HTA, la insuficiencia cardiaca y la edad mayor a 75 años, que suman puntos en los score de riesgo de ACV y tromboembolismo. Así, en la muestra observamos un CHADS₂ ≥ 2 en un 81,6% de los pacientes, un CHADS₂ ≥ 1 con un 94,8%. Si

pasamos a observar la escala CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 es del 94,6% y si nos detenemos en el número de pacientes con CHA₂DS₂-VASC = 1 es de 4,2%. Si valoramos los pacientes con CHA₂DS₂-VASC ≥ 1 , obtenemos un 98,8% de pacientes con esta puntuación. Llama la atención la diferencia entre ambas escalas en cuanto a la clasificación de los pacientes en bajo, moderado y alto riesgo; así observamos que entre el CHADS₂ ≥ 2 y el CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 , existe una diferencia de más de 20 puntos de porcentaje. Estas cifras del CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 observadas en la muestra son bastantes similares a las de estudios realizados en población española donde las cifras son para el CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 de 94,1% por ejemplo en el estudio AFABE¹⁸, o del 92,9% en otros estudios recientes realizados en población española de atención primaria¹⁵⁴. En comparación con estudios realizados fuera de nuestro país, encontramos tasas CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 de 81,6% de media, como podemos ver en el estudio PREFER-AF donde intervienen distintos países¹⁵¹.

En cuanto al score HAS-BLED se encuentra con una puntuación ≥ 3 en un 35,4% de los pacientes, con una cifra más baja que la de otros estudios de población española¹⁸, donde está en aproximadamente 47,9%. Esto traduce la mayor concienciación del riesgo de sangrado y la utilización de los score de forma progresiva, y cada vez en mayor medida, en nuestras consultas. En el caso de 3 pacientes siguiendo que presentaron un HAS-BLED elevado, sus médicos modificaron el tratamiento anticoagulante y se pasó a tratamiento con AAS o se suspendió tras realizar una valoración del riesgo-beneficio del paciente. Pese a que el HAS-BLED no es una herramienta que desaconseje el tratamiento antiacoagulante, se tiende al cambio a AAS u a otros antiplaquetarios con puntuaciones elevadas del mismo, como sucede en la población de este estudio y en otras series estudiadas¹⁴⁹. Debemos pensar ante HAS-BLED elevados en el seguimiento estrecho del paciente y en intentar corregir los factores modificables. En muchos pacientes, pese a tener clara la indicación de tratamiento anticoagulante, no es posible mantenerlo por la situación personal del paciente o la incapacidad del mismo para tomarlo de forma adecuada^{18, 154}.

La tasa de eventos adversos acontecidos durante el seguimiento fue baja. El porcentaje de hemorragias y fenómenos tromboembólicos en el estudio AuriculA fue de 2,6% frente a un 4,2% de hemorragias en la serie de este estudio¹²⁹. Si comparamos los

resultados observados con un estudio similar realizado en Reino Unido sobre una población de Atención Primaria, las tasas de eventos no son tan dispares. Su población de estudio era de 2259 pacientes. Se observaron ictus en un 3% de los casos frente a un 1,8% de la del presente estudio, en relación con las hemorragias intracraneales fatales se situaban en un 0,2% y en cuanto a las muertes de cualquier causa estaban presentes en un 9,5% respecto a un 6,13% de la presente serie. En cuanto al tiempo de seguimiento, ambos estudios también resultan similares, con 12 y 15 meses respectivamente. Quizá la diferencia en cuanto a eventos adversos, entre este estudio y otros publicados, estriba en el tiempo de seguimiento y así entre estos dos con una población también similar no se detectan tantas variaciones¹⁵². En cuanto a series de nuestro medio, se detectan un porcentaje similares de complicaciones¹⁴⁵. En el caso de la insuficiencia cardiaca en esta muestra la observamos en un 3,5% frente a un 3,3% del citado estudio, frente a un 13%, las muertes cardiovasculares varían discretamente, con un 1,1% frente a un 3,2% del estudio. En cuanto a diferencias entre ambos estudios, la cardiopatía isquémica está presente en un 1,9 % frente a un 4,4%, los fallecimientos totales con un 6,13% frente a un 10,8%; las, en las hemorragias mayores ellos observan un 8,6% frente a un 1,88%.

Se encontró asociación significativa con la presentación de eventos nuevos al realizar el test de la Chi-cuadrado con la condición de polimedicado ($p=0,013$), el mal control del INR por medio del TRT con el método de Rosendaal ($p=0,049$) coincidiendo con los factores asociados publicados en otras series¹⁵².

La regresión logística realizada sobre la presencia de eventos nuevos y los factores de riesgo independientes, detectamos en el análisis univariable, la edad con un OR de 1,061 (IC=1,009-1,114; $p=0,002$), el CHA₂DS₂-VASc con un OR de 1,346 (IC=1,062-1,706; $p=0,014$), el HAS-BLED con un 1,759 (IC=1,197-2,584; $p=0,014$) y el ser polimedicado con un 3,748 (IC= 1,260-11,149; $P= 0,018$). En el caso de la HTA no llega a ser significativo, obteniendo una p de 0,066, pero con un OR de 6, posiblemente con una muestra mayor obtendría significación estadística. En el caso del CHADS₂ tampoco llega a obtener una significación. En la regresión multivariable el único factor de riesgo independiente que encontramos es el HAS-BLED. Esto supone un OR de 1,546 (IC= 1,001-2,389; $p=0,05$) como factor de riesgo en sí mismo, sumando 1,546 por cada punto de la escala

Analizando los factores de riesgo de mortalidad, hay asociación al realizar la prueba de la Chi-cuadrado con la aparición de insuficiencia cardiaca ($p=0,005$), ictus ($p=0,003$) y sangrados ($p=0,012$) durante el seguimiento. Además también resultaban significativos los pacientes con demencia ($p=0,023$), los polimedicados ($p=0,011$) y los que tenían un mal control del INR calculado por el TRT. En la regresión logística realizada, se obtuvo como factores de riesgo independiente la edad con un OR 1,18 (IC=1,073-1,315 con una $p=0,001$), la demencia con un OR de 4,35 (IC=1,31-14,34 con una $p=0,016$) frente a los que no padecen. En el caso de las escalas de estratificación obtuvieron significación estadística el CHA₂DS₂-VASc con una OR de 1,437 (IC=1,002-2,06 con una $p=0,049$), y el HAS-BLED con un OR de 3,336 (IC=1,75-6,33 con una $p=0,00$), lo que respectivamente supone un aumento del riesgo de muerte de 1,437 y 3,336 veces por cada aumento en un punto en cada una de las escalas. Estos datos coinciden con los de las principales estudios realizados a nivel europeo y en nuestro país¹⁴⁵.

En el caso de la escala HAS-BLED aparece también como factor de riesgo independiente de mal control del TRT¹⁵². En el caso de los episodios de sangrado, no se pudo obtener un valor significativamente estadístico en la regresión logística realizada.

En la prescripción y porcentajes de los tratamientos para las patologías basales de la muestra no encontramos diferencias marcadas respecto a otras series. En el caso de los hipolipemiantes cabe destacar el mayor uso de los mismos respecto al número de pacientes con diagnóstico de dislipemia. Esto puede ser debido a la falta de diagnóstico al traerlo pautado de hospitales, otros centros fuera de Madrid, etc. o bien, que sea debido a la presencia de otras patologías y situaciones que hagan que el paciente presente un riesgo cardiovascular elevado, y que por ello se les haya pautado.

Respecto a los tratamientos de la FA, predomina el tratamiento sobre la frecuencia cardiaca frente al control del ritmo, como también sucede en la mayoría de estudios realizados. En este caso, hay una prescripción de betabloqueantes del 36% frente al estudios europeos donde se pautan en un 60% aproximadamente⁵¹. La digoxina también

se prescribe en un porcentaje menor, que supone un tercio de los pacientes³⁰. En cuanto a los episodios de reversión también existe concordancia.

En este estudio la tasa de tratamiento anticoagulante es elevada, un 79,7% de los pacientes de la muestra recibía tratamiento anticoagulante, bien sólo o bien, asociado a antiagregantes. En otros estudios con tasas similares en anticoagulación³⁰. Predomina el acenocumarol sobre la warfarina al ser el dicumarínico más usado en España. En estudios europeos se han detectado tasas de anticoagulación de más del 80% en tratamiento con anticoagulantes, con un porcentaje muy pequeño de prescripción de los nuevos anticoagulantes un 7,7%, que en nuestro estudio presenta un 3,3% de prescripción^{149, 155}. Dado el alto porcentaje de pacientes con CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 de 94,6% y si observamos los que presentan CHA₂DS₂-VASC ≥ 1 de un 98,8%, la tasa de anticoagulación es bastante buena en comparación con algunos estudios europeos realizados en atención primaria donde se sitúa en un 40%¹⁵⁶. Dado que son más frecuentes los episodios tromboembólicos e isquémicos que los hemorrágicos, es preferible evitar la infrautilización de los anticoagulantes.

De los pacientes anticoagulados, un 83,4% presentaba una puntuación en el CHADS₂ ≥ 2 . En pacientes con un CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 es de un 96,44% y por tanto en el caso de pacientes con un CHA₂DS₂-VASC ≤ 1 , encontramos un 3,55% de pacientes anticoagulados. Estas cifras similares a otros estudios nacionales³⁰ y europeos¹⁵⁶ aunque éstos últimos presentan una tasa de anticoagulación del 95,58% en pacientes con CHA₂DS₂-VASC ≥ 1 . En otros estudios la tasa de anticoagulación en pacientes con CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 es del 85,6%¹⁵¹. En 7 pacientes con CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 no se había pautado ningún tratamiento y un 18,5% de los pacientes con indicación de tratamiento anticoagulante no lo presentaban.

En cuanto a la doble terapia antitrombótica, está pautada en un 12,7% de los pacientes, con cifras en cohortes europeas de 9,9%, con lo cual son bastante similares¹⁵¹.

El uso de antiagregantes es de un cuarto de la población del estudio frente a un tercio en el citado estudio europeo. Hay 8 pacientes que no reciben ningún tratamiento, lo supone un 3,77%, cifras discretamente más elevadas que en otros estudios que presentan un 1,7%. De los pacientes con un CHA₂DS₂-VASc de 0, sólo 1 no tenía indicado ningún tratamiento, mientras que 1 tenía anticoagulante y otro antiagregante. Aunque realmente el riesgo isquémico y embólico es bajo, puede ser que se le haya indicado tratamiento porque tenga asociadas comorbilidades o antecedentes que así lo recomienden. En este sentido, pacientes con cardiopatía isquémica tienen a menudo indicado tratamiento con anticoagulante y antiagregante. La afectación vascular aumenta el riesgo de ACV de la FA. En pacientes con cardiopatía isquémica estable y FA, la anticoagulación sería el tratamiento de elección, ya que el antiagregante añadido no aumenta la prevención de episodios de ACV y tromboembolismo, y sin embargo aumenta el riesgo de potencial sangrado¹⁵⁶. En pacientes con HAS-BLED elevado también se tiende a sustituir el anticoagulante por antiagregante, lo que no disminuye el riesgo de sangrado, y tampoco es la finalidad de esta escala.

Si observamos los eventos adversos en relación con el tratamiento pautado se distribuyen de forma similar, con un mayor número en el grupo de anticoagulantes. Así en los eventos cardiovasculares, 5 se dan en pacientes antiagregados, 16 en anticoagulados y 7 en pacientes con doble tratamiento antitrombótico. En cuanto a las muertes, no sucede ninguna en pacientes sin tratamiento, y se reparten en 4 en pacientes con antiagregantes, 5 en anticoagulados y 3 en pacientes con doble tratamiento antitrombótico. En los pacientes que presentan sangrados, la mayoría (5) son en anticoagulados frente a 1 antiagregado y 3 con doble tratamiento antitrombótico. Pese a que un 3,77% no recibe ningún tratamiento, la mayoría de los eventos se producen en pacientes con tratamiento frente a los que no lo tienen pautado.

El grado de control del tratamiento anticoagulante es un aspecto fundamental de cara a evitar episodios hemorrágicos o embólicos. El 58,2% de los pacientes en tratamiento con AVK tenían un TRT calculado por el método de Rosendaal inferior al 65%. En estudios realizados la cifra de pacientes con mal control se encuentra en torno a 42%, lo cual dista mucho de lo que desearíamos^{120, 153}. No obstante, el grado de control por TRT varía mucho según los distintos tipos de estudios realizados en la práctica

clínica¹⁵³, con variaciones que oscilan del 45% al 75,8%. En un estudio reciente realizado en centros de salud de la Comunidad de Madrid¹²⁰, el porcentaje de pacientes con TRT >65% se sitúa en un 53,7%. En la muestra de este estudio al tratar de validar los score de riesgo, se incluyeron muchos pacientes que en otros estudios de control del TRT quedan excluidos, como es el caso de pacientes con enfermedades tumorales, ingresos hospitalarios, demencia etc^{153, 157}. En el estudio ATRIA¹¹, se objetivó que las variables que componen los scores CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, intervienen en el mal control del INR. Estas variables influyen en el grado de control del TRT como se ha comentado ya previamente, y como se obtuvo en la regresión logística, donde se observó el HAS-BLED como factor de riesgo independiente^{120, 153}. Mucha de esas variables comentadas pueden interferir en el control del INR, en la propia escala HAS-BLED. Las limitaciones por el deterioro cognitivo, condiciones sociales, discapacidad, etc. también son un factor importante en cuanto al control de esta arritmia.

Además en relación con el HAS-BLED, llama la atención la gran semejanza entre esta escala y el CHADS₂, puesto que engloban a casi al mismo número de pacientes. Ya el estudio de Lip GYH et al.¹⁵⁸ señala que gran número de factores de riesgo de CHADS₂ son factores de riesgo hemorrágico.

En nuestra población, el aumento en una unidad en cualquiera de las escalas evaluadas (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED), no se relacionó con un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad total o de la aparición de eventos cardiovasculares o sangrado.

Con los resultados del estudio observamos que en la muestra un mayor número de pacientes sufrió un evento cardiovascular, respecto al número que padeció sangrado.

Pese a un TRT más bajo de lo esperado, el tratamiento pautado en general en el seguimiento de estos pacientes, se ajusta bastante a lo observado en otras series. La mayoría de los pacientes del estudio presenta un CHA₂DS₂-VASc elevado, con un 94,6% con puntuaciones ≥ 2 , lo que supone una elevada comorbilidad y con una cobertura de tratamiento anticoagulante en torno a un 79%. Las complicaciones observadas no son elevadas, y teniendo en cuenta el valor de TRT por debajo de 65%

podrían ser más elevadas. En general el tratamiento indicado es el adecuado, con un escaso porcentaje de complicaciones. Se debería mejorar en cuanto al control de los factores de riesgo asociados al TRT o actuar sobre los pacientes con HAS-BLED elevado, modificando los factores que sean accesibles.

13. LIMITACIONES

La principal limitación del estudio es el escaso tamaño muestral. Además no se ha llegado a los 243 pacientes estimados para obtener una precisión del 4% por los motivos explicados. Todo ello obliga a describir e interpretar resultados en muchos casos, y en otros puede que a no detectar significación estadística al ser menor la potencia del estudio. En este aspecto debemos ser cautelosos. No se han obtenido resultados significativos en muchos test por el tamaño muestral. No obstante, pese a esta limitación se ha conseguido demostrar un aumento en la incidencia de eventos embólicos y de la mortalidad en función del aumento en la puntuación de los score CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, como sucedía en estudios realizados con poblaciones más amplias^{88, 91, 145}.

Al ser un estudio en el que los datos se recogen de las historias es posible que algunos eventos acontecidos se hayan perdido durante el seguimiento, en relación con datos no recogidos, estancias en otros centros y provincias, antecedentes que no están claros, etc. Todo ello puede haber disminuido la incidencia de los episodios. Por otra parte, en el caso de algunos pacientes sin tratamiento anticoagulante teniendo indicación del mismo, no es posible saber el motivo de ello al no estar recogido en la historia clínica, aunque en algunos pacientes si se expresa el motivo.

Por otra parte el tiempo de seguimiento quizás debería ser más amplio, en torno a 2 años por ejemplo, para poder establecer conclusiones con más claridad y seguridad, ya que es posible que no se hayan dado más eventos por este motivo.

En relación con los pacientes anticoagulados, los datos de INR para la estimación del TRT por los distintos métodos, no son en todos los pacientes de un mismo número de meses, ya que en algunos casos sólo disponíamos de los 6 últimos meses, como tras un periodo en el que no habían estado presentes, o en los derivados a hematología, donde en algunos casos se facilitaron sólo los de los 6 últimos meses.

14. CONCLUSIONES

Al haber encontrado diferencias estadísticamente significativas para la predicción de eventos cardiovasculares o hemorrágicos con las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en la muestra, aceptamos la hipótesis alternativa (H1). Los pacientes con diagnóstico de FA atendidos en las consultas de atención primaria presentan alto riesgo embólico según la escala CHA₂DS₂-VASc, pero también la escala HAS-BLED era un predictor de riesgo independiente de eventos nuevos. Ambas escalas también son predictores independientes de riesgo para la mortalidad.

Los pacientes con FANV de un centro de salud de la Comunidad de Madrid, presentan un número de complicaciones es similar al de otras series, y en cuanto a la mortalidad también presentan cifras similares. Un 18,5% de los pacientes con indicación de tratamiento anticoagulante no lo reciben, no estando aclarado el motivo en todos ellos.

En la muestra, la variación en 1 punto en las escalas CHADS₂, no aumenta de forma estadísticamente significativa la aparición de eventos cardiovasculares, hemorrágicos o mortalidad. El aumento en un punto en las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, supone un aumento en la presentación de eventos y de mortalidad con ambas escalas. En el caso del HAS-BLED además se comporta como predictor de mal control del TRT en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Otras variables que resultaron significativas de cara a la presentación de eventos cardiovasculares fueron la demencia y el mal control del TRT. En el caso de la mortalidad también había asociación con las anteriores variables, y además con la condición de polimedocado y la aparición de ictus, sangrados e insuficiencia cardiaca durante el seguimiento.

El grado de control del tratamiento con AVK en la muestra es mejorable ya que el 58,2% de los pacientes con este tratamiento, presentaban un TRT <65%.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Mont Girbau L, Brugada Terradellas. Arritmias cardíacas. En Farreras-Rozman. Tratado de Medicina interna. 17ª edición. Elsevier. Barcelona 2012; 431-460.
2. Abdel-Kader L, Avendaño C, Calvo G, Dávalos A, Espinosa C, Gómez-Outes A, et al. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2013
3. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 2246-2280.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task force the Management of the atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), *Europace*. 2010; 12:1360-420
5. Kannel WA, Abott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106:89-396.
6. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:259-69
7. Rodríguez-Mañero M, Cordero A, Bertomeu-González V, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Fácila L, Cosín J, Lekuona I, Galve E, González-Juanatey JR. Impact of new criteria for anticoagulant treatment in atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Aug;64(8):649-53
8. Heeringa J, Van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker B, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of Atrial Fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-53.
9. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? *Neuroepidemiology*. 2013;40 (4):227-39.
10. United Nations: World Population Prospects: The 2006 Revision. New York, United Nations Department of Economic and Social Affairs, 2007.
11. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May 9;285(18):2370-5

12. 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)*. 2013 Jul;66(7):561-5. doi: 10.1016/j.rec.2013.02.012.
13. García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, González Maqueda I, Listerri JL. [Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999]. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Sep;55(9):943-52.
14. Masia R, Sala J, Marrugat J, Pena A; Investigadores del estudio REGICOR. Prevalencia de la fibrilación auricular en la provincia de Girona: el estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1240.
15. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Listerri JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616-24
16. Lopez Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegria J. Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE, *Med Clin (Barc)*. 2012;138:231-7.
17. Barrios V, Calderón A, Escobar C, De la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47-53
18. Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, Roso-Llorach A, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, López-Pablo C, Queralt-Tomas L, Giménez-García E, González-Rojas N, Gallofré López M. Prevalence of undiagnosed atrial fibrillation and of that not being treated with anticoagulant drugs: the AFABE study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jul;66(7):545-52
19. 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*. 1998 Sep 8;98(10):946-52
20. 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*. 1994;74:236-41.
21. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666-72
22. Díaz Sánchez S, Lobos Bejarano JM, Gonzalez-Juanatey JR. [Atrial fibrillation: from detection to treatment. Role of the family physician, cardiologist and other specialists. New models of clinical management]. *Aten Prima* 2013 Apr;45 Suppl 1:18-29
23. Moro Serrano C, Hernández-Madrid A. Fibrilación auricular: ¿estamos ante una epidemia? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:10-4.
24. Khan IA. Atrial fibrillation: interaction between the trigger and the substrate. *Int J Cardiol*. 2003;87:301-2(era 25)
25. Rich MW. Epidemiology of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009 Jun;25(1):3-8
26. Abdel-Kader L, Avendaño C, Calvo G, Dávalos A, Espinosa C, Gómez-Outes A, et al. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2013

27. Al-Khatib SM, Wilkinson WE, Sanders LL, McCarthy EA, Pritchett EL. Observations on the transition from intermittent to permanent atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2000;140:142–5.
28. 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*. 1994;271:840–4.
29. Morillas P, Pallarés V, Llisterri JL, Sanchis C, Sánchez T, Fácila L, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y uso de fármacos antitrombóticos en el paciente hipertenso 65 años. El registro FAPRES. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:943–50.
30. Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, Pastor-Fuentes A; en nombre de los Investigadores del Estudio FIATE (Situación actual de la Fibrilación auricular en Atención primaria en España). [Patients' characteristics and clinical management of atrial fibrillation in primary healthcare in Spain: FIATE Study] *Med Clin(Barc)*. 2013 Oct 5;141(7):279-86.
31. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patient with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050–6
32. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31: 967–75.
33. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–17.
34. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract* 1997;47:285–9
35. Kato T, Yamashita T, Sagara K, Iinuma H, Fu LT. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J*. 2004;68: 568–72.
36. Holstenson E, Ringborg A, Lindgren P, Coste F, Diamand F, Nieuwlaat R, et al. Predictors of costs related to cardiovascular disease among patients with atrial fibrillation in five European countries. *Europace*. 2011;13:23–30.
37. del Castillo Rodríguez JC, Lozano IF. [The change of paradigm in stroke prevention in atrial fibrillation. Challenges and emerging opportunities for the family physician]. *Aten Primaria*. 2013 Apr;45 Suppl 1:5-17
38. Lobos Bejarano JM, González AM. [Stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. What's new?]. *Aten Primaria*. 2013 Apr;45 Suppl 1:1-4.
39. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*. 2003 Aug 12;108(6):711-6
40. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is

- associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(17):2125-32
41. Udompanich S, Lip GY, Apostolakis S, Lane DA. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *QJM*. 2013 Sep;106(9):795-802
 42. Lip GYH. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl. 1):344-51.
 43. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systemic review. *Lancet Neurol* 2007; 6:611-9.
 44. Farina E, Magni E, Ambrosini F, Manfredini R, Binda A, Sina C, et al. Neuropsychological deficits in asymptomatic atrial fibrillation. *Acta Neurol Scand* 1997; 96:310-6.
 45. Mead GE, Keir S. Association between cognitive impairment and atrial fibrillation: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2001;10:32-43.
 46. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006 May;119(5):448.e1-19
 47. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011 Jan; 91(1):265-325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009. Review Erratum in: *Physiol Rev*. 2011 Oct; 91(4):1533
 48. Alberts VP, Bos MJ, Koudstaal P, Hofman A, Wittteman JC, Stricker B, Breteler M. Heart failure and the risk of stroke: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2010 Nov;25(11):807-12
 49. Rich MW. Epidemiology of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009 Jun;25(1):3-8
 50. 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* 1994;74:236-41.
 51. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-34.
 52. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETWORK on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423-34.
 53. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb 6;49(5):565-71
 54. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. 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*. 2002 Oct 1;113(5):359-64
 55. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*. 2011;13:1110-7.
 56. Kannel WB, Wolf PA, Benajmin EJ, Levy D. Prevalence, incidence and prognosis conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N.

57. Lip GY. Can we predict stroke in atrial fibrillation? *Clin Cardiol.* 2012 Jan; 35 Suppl 1:21-7.
58. Wang Y, Bajorek B. Safe use of antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation: consideration of risk assessment tools to support decision-making. *Ther Adv Drug Saf.* 2014 Feb;5(1):21-37
59. Kannel PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-8
60. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, McNamanra PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med.* 1982;306:359-64
61. Gajewski J, Singer RB. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. *JAMA.* 1981;245:1540-4
62. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007 Aug 7;69(6):546-54
63. Frost L, Andersen LV, Vestergaard P, Husted S, Mortensen LS. Trend in mortality after stroke with atrial fibrillation. *Am J Med.* 2007 Jan;120(1):47-53.
64. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure the Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25:1614-9.
65. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349:1019-1026.
66. Kaarisalo MM, Immonen-Räihä P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, Sarti C, Sivenius J, Torppa J, Tuomilehto J. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke.* 1997 Feb;28(2):311-5.
67. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Møller H, Husted S. Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Med.* 2000 Jan;108(1):36-40
68. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost.* 2011 Jan;9(1):39-48
69. Peterson EJ, Reaves AB, Smith JL, Oliphant CS. Analysis of antithrombotic therapy after cardioembolic stroke due to atrial fibrillation or flutter. *Hosp Pharm.* 2013 Feb;48(2):127-33
70. Frost L, Johnsen SP, Pedersen L, Toft E, Husted S, Sørensen HT. Atrial fibrillation or flutter and stroke: a Danish population-based study of the effectiveness of oral anticoagulation in clinical practice. *J Intern Med.* 2002 Jul;252(1):64-9.
71. Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective(1992 to 2002). *Stroke.* 2006 Aug;37(8):1969-74
72. McGrath ER, Kapral MK, Fang J, Eikelboom JW, ó Conghaile A, Canavan M, O'Donnell MJ; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Which risk factors are more associated with ischemic stroke than intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Stroke.* 2012 Aug; 43(8):2048-54.

73. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3103-8.
74. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, Panzov V, Mamdani M, Healey JS, Thorpe KE; EMBRACE Steering Committee and Investigators. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke*. 2015 Apr;46(4):936-41
75. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120
76. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Køber L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010 May 4;121(17):1904-11.
77. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? *Neuroepidemiology*. 2013;40(4):227-39
78. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Hernandez AF, Walkey AJ, Benjamin EJ, Curtis LH, Heckbert SR. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(4):250-6
79. Patel AA, Ogden K, Veerman M, Mody SH, Nelson WW, Neil N. The economic burden to medicare of stroke events in atrial fibrillation populations with and without thromboprophylaxis. *Popul Health Manag*. 2014 Jun;17(3):159-65
80. Thygesen SK, Frost L, Eagle KA, Johnsen SP. Atrial fibrillation in patients with ischemic stroke: A population-based study. *Clin Epidemiol*. 2009 Aug 9; 1:55-65.
81. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomized controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) vs. routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*. 2005; 9: iii-iv, ix-x, 1-74.
82. Hughes M, Lip GY; Guideline Development Group, National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary and Secondary Care, National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. 2008 Feb;99(2):295-304
83. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW and Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
84. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckeman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S-e575S.
85. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines

- for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385-413
86. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2008 Jun;39(6):1901-10
 87. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263-72.
 88. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342: d124.
 89. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip G, Dorian P, et al. The CHA2DS2-VASc Score Identifies Those Patients With Atrial Fibrillation and a CHADS2 Score of 1 Who Are Unlikely to Benefit from Oral Anticoagulant Therapy. *Eur Heart J* 2013; 34: 170-176
 90. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age amongst patients with atrial fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012;141:147-53.
 91. Azoulay L, Simon T, Dell'Aniello S, Renoux C, Suissa S. Comparison of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores in predicting stroke events in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122: A18044.
 92. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation. A comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41:2731-2738.
 93. Hobbs FD, Roalfe AK, Lip GY, et al.; on behalf of the Birmingham Atrial Fibrillation in the Aged (BAFTA) investigators and Midland Research Practices Consortium (MidReC) network. Performance of stroke risk scores in older people with atrial fibrillation not taking warfarin: comparative cohort study from BAFTA trial. *BMJ*. 2011;342:d3653.
 94. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91
 95. Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, Blendea D, Nattel S, De Bono J, Conroy JM, Hess PL, Guasch E, Halperin JL, Kirchhof P, G Cosio MD, Camm AJ. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc*. 2014 Aug 27;3(4). pii: e001179
 96. Aakre CA, McLeod CJ, Cha SS, Tsang TS, Lip GY, Gersh BJ. Comparison of clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):426-31
 97. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2362-7

98. Cage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classifications schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*; 2006; 151:713-719
99. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998 Aug;105(2):91-9
100. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999 Mar 8;159(5):457-60
101. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2011 Feb; 124(2):111-4.
102. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093-1100
103. Wang Y, Bajorek B. Safe use of antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation: consideration of risk assessment tools to support decision-making. *Ther Adv Drug Saf*. 2014 Feb;5(1):21-37
104. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1500-10.
105. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. 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*. 2011;57:173-180.
106. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vélchez JA, Valdés M, Vicente V, Lip GY. 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*. 2013 Dec 10;62(23):2199-204
107. Seet RC, Rabinstein AA, Christianson TJ, Petty GW, Brown RD Jr. Bleeding complications associated with warfarin treatment in ischemic stroke patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 May;22(4):561-9
108. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
109. Verheugt FW. Advances in stroke prevention in atria fibrillation: enhanced risk stratification combined with the newer oral anticoagulants. *Clin Cardiol*. 2013 Jun; 36(6):312-22.
110. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Roldán V, Valencia J, Manzano-Fernández S, Caballero L, Hurtado JA, Sogorb F, Valdés M, Lip GY. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Aug 1;5(4):459-66

111. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 28;3:CD005049.
112. Pikto-Pietkiewicz W. [The effect of dronedarone on the frequency of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation - ATHENA studies]. *Kardiol Pol*. 2009 Apr;67(4):455-6.
113. Kim MH, Lin J, Jhaveri M, Koren A. Impact of dronedarone treatment on healthcare resource utilization in patients with atrial fibrillation/flutter. *Adv Ther*. 2014 Mar;31(3):318-32
114. Pisters R, Hohnloser SH, Connolly SJ, Torp-Pedersen C, Naditch-Brûlé L, Page RL, Crijns HJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on clinical end points in patients with atrial fibrillation and coronary heart disease: insights from the ATHENA trial. *Europace*. 2014 Feb;16(2):174-81
115. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, Shah J, Morales G, Macaulay T, Sorrell VL, Campbell CL, Gurley J, Anaya P, Nasr H, Bai R, Di Biase L, Booth DC, Jondeau G, Natale A, Roy D, Smyth S, Moliterno DJ, Elayi CS. Increased mortality among patients taking digoxin--analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2013 May;34(20):1481-8
116. Amin A. Oral anticoagulation to reduce risk of stroke in patients with atrial fibrillation: current and future therapies. *Clin Interv Aging*. 2013;8:75-84.
117. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention with oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation--focus on the elderly. *Circ J*. 2013;77(6):1380-8
118. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10; 367(9526):1903-12
119. Madridejos Mora, R., & Amado Guirado, E. (2012). Nuevos antitrombóticos. *FMC. Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 19(01), 28–35
120. Alonso Roca R, Figueroa Guerrero CA, Mainar de Paz V, Arribas García MP, Sánchez Perracla L, Rodríguez Barrientos R, Casado López M, Pedraza Flechas AM. [Quality control of oral anticoagulant therapy in Primary Care in Madrid City, Spain: CHRONOS-TAO study]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Sep 7;145(5):192-7
121. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010 Jul; 123(7):638-645.e4.
122. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GY; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e531S-75S
123. Lin PJ. Reviewing the reality: why we need to change. *Eur Heart J Suppl*. 2005;7 (Suppl E):E15–E20
124. Phillips KW, Ansell J. Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: Defining and measuring high-quality management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6:57–70.

125. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Brie' t E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236-9.
126. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167: 239-45.
127. Cove CL, Hylek EM. An updated review of target-specific oral anticoagulants used in stroke prevention in atrial fibrillation, venous thromboembolic disease, and acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc.* 2013 Oct 23;2(5):e000136
128. Nilsson GH, Björholt I, Krakau I. Anticoagulant treatment of patients with chronic atrial fibrillation in primary health care in Sweden--a retrospective study of incidence and quality in a registered population. *Fam Pract.* 2004 Dec;21(6):612-6
129. Wieloch M, Sjalander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J.* 2011 Sep;32(18):2282-9
130. Ashburner JM, Go AS, Reynolds K, Chang Y, Fang MC, Fredman L, Applebaum KM, Singer DE. Comparison of frequency and outcome of major gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation on versus not receiving warfarin therapy (from the ATRIA and ATRIA-CVRN cohorts). *Am J Cardiol.* 2015 Jan 1;115(1):40-6.
131. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001 Jun 13;285(22):2864-70
132. Cullen MW, Kim S, Piccini JP Sr, Ansell JE, Fonarow GC, Hylek EM, Singer DE, Mahaffey KW, Kowey PR, Thomas L, Go AS, Lopes RD, Chang P, Peterson ED, Gersh BJ; ORBIT-AF Investigators. Risks and benefits of anticoagulation in atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013 Jul;6(4):461-9
133. Albersen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2013 May;44(5):1329-36.
134. Mérida-Rodrigo L, Poveda-Gómez F, Camafort-Babkowski M, Rivas-Ruiz F, Martín-Escalante MD, Quirós-López R, García-Alegría J. [Long-term survival of ischemic stroke]. *Rev Clin Esp.* 2012 May;212(5):223-8.
135. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6):511-20
136. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1875-6
137. Informe sobre posicionamiento terapéutico de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Fecha de publicación: 23 de diciembre de 2013. [Consultado en agosto 2015]. Disponible en:

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>

138. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2765-75.
139. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Jul 5;372(9632):31-9
140. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2776-86.
141. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009 May 16;373(9676):1673-80.
142. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanan-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):806-17
143. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92.
144. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104
145. Jover E, Roldan V, Gallego P, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, et al. Valor predictivo de la escala CHA2DS2-VASc en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo embólico en tratamiento anticoagulante. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65: 627–633
146. Aguilar E, García-Díaz AM, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Álvarez LR, Piedecausa M, Arnedo G, et al. Clinical outcome of stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease, and atrial fibrillation. *Thrombosis Research* 2012; 130: 390–395.
147. Otero-Raviña F, Allut Vidal G, Coutado Méndez A, Vaamonde Mosquera L, Sánchez Loureiro M, et al.; en representación del Grupo Barbanza Researchers. Comparison of the reliability and

- validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013;166:205-209
148. Marín F, Gallego P, Torregrosa JM, Manzano-Fernández S, Valdés Chávarri M, Vicente García V, et al. La escala de riesgo de sangrado HAS-BLED predice también eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento anticoagulante. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 Supl 3: 90-91.
149. Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Oliveira MM, Mairesse G, Crijns HJ, Simantirakis E, Atar D, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*. 2014 Mar;16(3):308-19
150. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P; ATRIUM investigators. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol*. 2011 Oct;100(10):897-905
151. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014 Jan;16(1):6-14.
152. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, Lip GY. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Apr;5(2):312-8.
153. 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)*. 2015 Sep;68(9):753-60
154. Giménez-García E, Clua-Espuny JL, Bosch-Príncipe R, López-Pablo C, Lechuga-Durán I, Gallofré-López M, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, Queralt-Tomas ML. [The management of atrial fibrillation and characteristics of its current care in outpatients. AFABE observational study]. *Aten Primaria*. 2014 Feb;46(2):58-67.
155. Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Ioachim PM, Tica O, Boriani G, Cimaglia P, Diemberger I, Hellum CF, Mortensen B, Maggioni AP. 'Real-world' antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The EORP-AF pilot survey. *Am J Med*. 2014 Jun;127(6):519-29.e1.
156. Shantsila E, Wolff A, Lip GY, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. *Br J Gen Pract*. 2015 Jan;65(630):e16-23
157. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost*. 2010 Oct;8(10):2182-91.
158. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from

the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2011; 106: 997–1011.