



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Descripción de las Características Clínicas y  
los Factores Predictores de Eventos Clínicos  
en Pacientes que Inician Tratamiento con  
Anticoagulantes Orales Directos

**D. César Santiago Caro Martínez**

2017





**DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS  
Y LOS FACTORES PREDICTORES DE EVENTOS  
CLÍNICOS EN PACIENTES QUE INICIAN TRATAMIENTO  
CON ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS**

**Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía**

Presentada por

**D. César Santiago Caro Martínez**

Dirigida por

**Prof. Sergio Manzano Fernández**

**Dra. Helena Albendín Iglesias**

**Prof. Mariano Valdés Chavarrie**

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**Escuela Internacional de Doctorado**

Murcia 2017



*A mis padres*

*A Helena, César y Andrés*



---

# **AGRADECIMIENTOS**

---





Mi más sincero agradecimiento al profesor Sergio Manzano Fernández, ante todo amigo. Su dedicación y esfuerzo han sido siempre un ejemplo para mí. Me siento afortunado de haber tenido la posibilidad de su ayuda y colaboración. Ha sido el pilar de esta tesis.

A la Dra. Helena Albendín Iglesias, más que directora, por sus horas infinitas de paciencia y apoyo en todo momento. A ella le debo más que este trabajo.

Al profesor Mariano Valdés Chavarri por el compromiso con la formación médica y la investigación.

Al profesor Arcadio García Alberola, sus consejos y enseñanzas han sido siempre de un gran valor para mí.

A la Dra. Amparo Soria Aledo y al Dr. Antonio Acedo Martínez por facilitarme el trabajo en todo momento.

A mis compañeros Jose Manuel Andreu Cayuelas, Pedro Flores Blanco y Ginés Elvira Ruiz no cabe duda que sin la colaboración de ambos no hubiera sido posible.

A mis compañeros de Cardiología, con especial cariño a José Luis Bailén Lorenzo y Alfredo Garzón Rodríguez, por su apoyo en todo momento.

A mi familia, en especial a mi hermana Araceli por brindarme su apoyo y ayuda, y a mis hijos, por ser mi alegría y motivación.



---

## **ABREVIATURAS**

---



---

<b><i>AAS</i></b>	Ácido acetilsalicílico
<b><i>ACOD</i></b>	Anticoagulante oral de acción directa
<b><i>AIT</i></b>	Accidente isquémico transitorio
<b><i>AVK</i></b>	Antagonistas de la vitamina K
<b><i>DM</i></b>	Diabetes mellitus
<b><i>FA</i></b>	Fibrilación auricular
<b><i>FANV</i></b>	Fibrilación auricular no valvular
<b><i>HIC</i></b>	Hemorragia intracraneal
<b><i>HR</i></b>	Hazard ratio
<b><i>HTA</i></b>	Hipertensión arterial
<b><i>IC</i></b>	Intervalo de confianza
<b><i>ICC</i></b>	Insuficiencia cardiaca congestiva
<b><i>INR</i></b>	Razón normalizada internacional
<b><i>RR</i></b>	Riesgo relativo



---

# ÍNDICE

---





---

INTRODUCCIÓN .....	31
Morbilidad asociada a la fibrilación auricular .....	34
Riesgo tromboembólico .....	35
Factores de riesgo tromboembólico .....	36
Estratificación del riesgo de ictus .....	37
Riesgo hemorrágico .....	43
Factores de riesgo hemorrágico .....	43
Estratificación del riesgo hemorrágico .....	44
Mortalidad .....	48
Factores de riesgo asociados a la mortalidad en la fibrilación auricular ...	48
Valor de las escalas de riesgo tromboembólico en la predicción de mortalidad .....	49
Anticoagulantes de acción directa .....	50
Dabigatrán .....	50
Rivaroxabán .....	52
Apixabán .....	53
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	57
HIPÓTESIS .....	61
OBJETIVOS .....	65
MATERIAL Y MÉTODOS .....	69
Diseño .....	71
Población de estudio .....	71
Criterios de inclusión .....	71
Criterios de exclusión .....	72
Marco muestral y tipo de muestreo .....	72
Tamaño de la muestra .....	72

Fuentes de información y técnica de recogida de datos .....	72
Fuentes de datos .....	72
Instrumentos para la recogida de datos.....	73
Controles de calidad de los datos recogidos.....	74
Variables del estudio.....	75
Variables basales.....	75
Variables en el seguimiento.....	83
Periodo de observación.....	85
Análisis de los datos y consideraciones estadísticas.....	85
Aspectos éticos.....	87
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>89</b>
Análisis descriptivo de la población y eventos clínicos.....	91
Características clínicas de la población .....	91
Características analíticas y ecocardiográficas de la población.....	93
Tratamiento médico de la población.....	93
Eventos clínicos en la población.....	94
Análisis de los eventos tromboembólicos .....	96
Características clínicas en función de los eventos tromboembólicos .....	96
Características analíticas y ecocardiográficas en función de los eventos tromboembólicos .....	90
Tratamiento médico en función de los eventos tromboembólicos .....	98
Factores predictores de eventos tromboembólicos .....	99
Análisis de las hemorragias relevantes.....	102
Características clínicas en función de las hemorragias relevantes.....	102
Características analíticas y ecocardiográficas en función de las hemorragias relevantes .....	104
Tratamiento médico en función de las hemorragias relevantes.....	105
Factores predictores de hemorragias relevantes .....	106

---

Análisis de la mortalidad .....	110
Características clínicas en función de la mortalidad total .....	110
Características analíticas y ecocardiográficas en función de la mortalidad total .....	111
Tratamiento médico en función de la mortalidad total.....	112
Factores predictores de mortalidad total.....	113
Factores predictores de mortalidad cardiovascular.....	115
Escalas de riesgo tromboembólico .....	118
Análisis descriptivo en la población .....	118
Escalas de riesgo tromboembólico y eventos tromboembólicos.....	120
Análisis de riesgos de regresión de Cox de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de eventos tromboembólicos.....	122
Discriminación y calibración de las escalas de riesgo tromboembólico para predecir eventos tromboembólicos.....	122
Escalas de riesgo tromboembólico y muerte .....	123
Análisis de riesgos de regresión de Cox de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de muerte .....	125
Discriminación y calibración de las escalas de riesgo tromboembólico para predecir la muerte.....	125
Escalas de riesgo hemorrágico.....	126
Análisis descriptivo en la población.....	126
Escalas de riesgo hemorrágico y eventos hemorrágicos .....	128
Escalas de riesgo hemorrágico y hemorragias relevantes .....	128
Análisis riesgos de regresión de Cox de las escalas de riesgo hemorrágico para predecir eventos hemorrágicos.....	134
Discriminación y calibración de las escalas de riesgo hemorrágico para predecir eventos hemorrágicos.....	135
Pauta de utilización de los anticoagulantes orales de acción directa.....	137
Características de los pacientes en función del anticoagulante oral.....	141
Características clínicas en función del tipo de anticoagulante oral directo .....	141
Características analíticas y ecocardiográficas en función del tipo de anticoagulante oral directo .....	144
Tratamiento médico en función del tipo de anticoagulante oral directo....	144
Eventos clínicos en función del tipo del anticoagulante oral directo.....	145

DISCUSIÓN .....	149
Descripción de la población.....	152
Análisis de los eventos tromboembólicos y sus factores predictores .....	154
Análisis de los eventos hemorrágicos relevantes y sus factores predictores....	156
Análisis de la mortalidad en la población y sus factores predictores.....	158
Escala de riesgo tromboembólico .....	160
Escala de riesgo hemorrágico.....	163
Pautas de utilización de los anticoagulantes orales de acción directa .....	164
Características de los pacientes en función del anticoagulante oral de acción directa .....	167
Eventos clínicos en función del anticoagulante oral de acción directa .....	167
LIMITACIONES .....	171
CONCLUSIONES .....	175
BIBLIOGRAFÍA.....	179
ANEXOS .....	205
Anexo 1. Características clínicas de los principales registros de fibrilación auricular.....	206
Anexo 2. Informe clínico para la prescripción y visado de dabigatrán en el Servicio Murciano de Salud.....	208
Anexo 3. Informe clínico para la prescripción y visado de rivaroxabán en el Servicio Murciano de Salud.....	210
Anexo 4. Informe clínico para la prescripción y visado de apixabán en el Servicio Murciano de Salud.....	212
Anexo 5. Informe clínico para la prescripción y visado de dabigatrán en el Servicio Valenciano de Salud. ....	214
Anexo 6. Informe clínico para la prescripción y visado de rivaroxabán en el Servicio Valenciano de Salud. ....	215
Anexo 7. Informe clínico para la prescripción y visado de apixabán en el Servicio Valenciano de Salud. ....	216
Anexo 8. Carta científica Revista Española de Cardiología .....	217

---

# ÍNDICE DE TABLAS

---



---

Tabla 1.	Factores de riesgo tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular.....	36
Tabla 2.	Definición y puntuación de la escala CHADS2.....	38
Tabla 3.	Definición y puntuación de la escala CHA2DS2-VASc.....	40
Tabla 4.	Definición y puntuación de la escala ATRIA.....	42
Tabla 5.	Factores de riesgo hemorrágico en pacientes bajo anticoagulación oral	44
Tabla 6.	Definición y puntuación de la escala HAS-BLED.....	45
Tabla 7.	Definición y puntuación de la escala ATRIA para sangrado.....	46
Tabla 8.	Definición y puntuación de la escala ORBIT.....	47
Tabla 9.	Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con fibrilación auricular.....	49
Tabla 10.	Características clínicas de la población.....	91
Tabla 11.	Características analíticas y ecocardiográficas de la población.....	93
Tabla 12.	Tratamiento médico de la población.....	94
Tabla 13.	Eventos clínicos en la población.....	95
Tabla 14.	Características clínicas según los eventos tromboembólicos.....	96
Tabla 15.	Características analíticas y ecocardiográficas según los eventos tromboembólicos.....	98
Tabla 16.	Tratamiento médico según los eventos tromboembólicos.....	99
Tabla 17.	Análisis univariable de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de eventos tromboembólicos.....	100
Tabla 18.	Análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de eventos tromboembólicos.....	102
Tabla 19.	Características clínicas según las hemorragias relevantes.....	103
Tabla 20.	Características analíticas y ecocardiográficas según las hemorragias relevantes.....	105
Tabla 21.	Tratamiento médico según las hemorragias relevantes.....	106

Tabla 22.	Análisis univariado de riesgos de regresión de Cox para la predicción de hemorragias relevantes .....	107
Tabla 23.	Análisis multivariante de riesgos de regresión de Cox para la predicción de hemorragias relevantes .....	109
Tabla 24.	Características clínicas según el evento muerte.....	110
Tabla 25.	Características analíticas y ecocardiográficas según el evento muerte...	112
Tabla 26.	Tratamiento médico según el evento muerte .....	112
Tabla 27.	Análisis univariado de riesgos de regresión de Cox para la predicción de mortalidad total.....	113
Tabla 28.	Análisis multivariante de riesgos de regresión de Cox para la predicción de mortalidad total.....	115
Tabla 29.	Análisis univariado de riesgos de regresión de Cox para la predicción de mortalidad cardiovascular.....	116
Tabla 30.	Análisis multivariante de riesgos de regresión de Cox para la predicción mortalidad cardiovascular.....	118
Tabla 31.	Eventos tromboembólicos en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo tromboembólico (CHADS2, CHA2DS2-VASc y ATRIA) .....	121
Tabla 32.	Análisis de riesgos de regresión de Cox de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de eventos tromboembólicos .....	122
Tabla 33.	Discriminación y calibración de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de eventos tromboembólicos.....	123
Tabla 34.	Comparación de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de eventos tromboembólicos .....	123
Tabla 35.	Mortalidad en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo tromboembólico (CHADS2, CHA2DS2-VASc y ATRIA) .....	124
Tabla 36.	Análisis de riesgos de regresión de Cox de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de muerte.....	125
Tabla 37.	Discriminación y calibración de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de muerte .....	126
Tabla 38.	Comparación de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de muerte .....	126



---

Tabla 39. Puntuación de las escalas de riesgo hemorrágico en función de los eventos hemorrágicos .....	129
Tabla 40. Eventos hemorrágicos relevantes en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT) .....	130
Tabla 41. Eventos hemorrágicos digestivos relevantes en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT) .....	131
Tabla 42. Eventos hemorrágicos mayores en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT) .....	132
Tabla 43. Eventos hemorrágicos digestivos mayores en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT).	133
Tabla 44. Análisis de riesgos de regresión de Cox de las escalas de riesgos hemorrágicas para la predicción de hemorragias relevantes .....	134
Tabla 45. Discriminación de las escalas de riesgo hemorrágico según los eventos hemorrágicos .....	135
Tabla 46. Comparación de las escalas de riesgo hemorrágico según el evento hemorrágico .....	136
Tabla 47. Características clínicas según el anticoagulante oral directo .....	141
Tabla 48. Características analíticas y ecocardiográficas según el anticoagulante oral directo .....	144
Tabla 49. Tratamiento médico según el anticoagulante oral directo .....	145
Tabla 50. Eventos clínicos en función del anticoagulante oral directo .....	146
Tabla 51. Comparación de los eventos tromboembólicos, hemorrágicos y muerte entre pacientes con dabigatrán y rivaroxabán mediante análisis de riesgos de regresión de Cox .....	147
Tabla 52. Comparación de los eventos tromboembólicos, hemorrágicos y muerte entre pacientes con dabigatrán y apixabán mediante análisis de riesgos de regresión de Cox .....	147
Tabla 53. Comparación de los eventos tromboembólicos, hemorrágicos y muerte entre pacientes con apixabán y rivaroxabán mediante análisis de riesgos de regresión de Cox .....	148



---

# ÍNDICE DE FIGURAS

---



---

Figura 1.	Prevalencia de fibrilación auricular según edad.....	34
Figura 2.	Riesgo anual de ictus según la puntuación en la escala CHADS2.....	38
Figura 3.	Riesgo anual de ictus según la puntuación en la escala CHA2DS2-VASc .....	40
Figura 4.	Distribución de casos en función de las puntuaciones en las escalas de riesgo tromboembólico .....	119
Figura 5.	Distribución de casos en función de la categoría de riesgo tromboembólico .....	120
Figura 6.	Discriminación de las escalas de riesgo tromboembólico en los eventos tromboembólicos .....	123
Figura 7.	Discriminación de las escalas de riesgo tromboembólico en la mortalidad .....	126
Figura 8.	Distribución de casos en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo hemorrágico.....	127
Figura 9.	Distribución de casos en función de la categoría de riesgo hemorrágico .....	128
Figura 10.	Discriminación de las escalas de riesgo hemorrágico en los principales eventos hemorrágicos.....	137
Figura 11.	Distribución de la prescripción de los anticoagulantes orales directos.....	138
Figura 12.	Patrón temporal en las prescripciones de los anticoagulantes orales directos .....	138
Figura 13.	Prescripción de los anticoagulantes orales directos según el área de salud .....	139
Figura 14.	Prescripción de los anticoagulantes orales directos según el servicio médico .....	140
Figura 15.	Prescripción de los anticoagulantes orales directos según la dosis empleada .....	140
Figura 16.	Distribución de las escalas de riesgo según el anticoagulante oral directo.....	143



---

# **INTRODUCCIÓN**

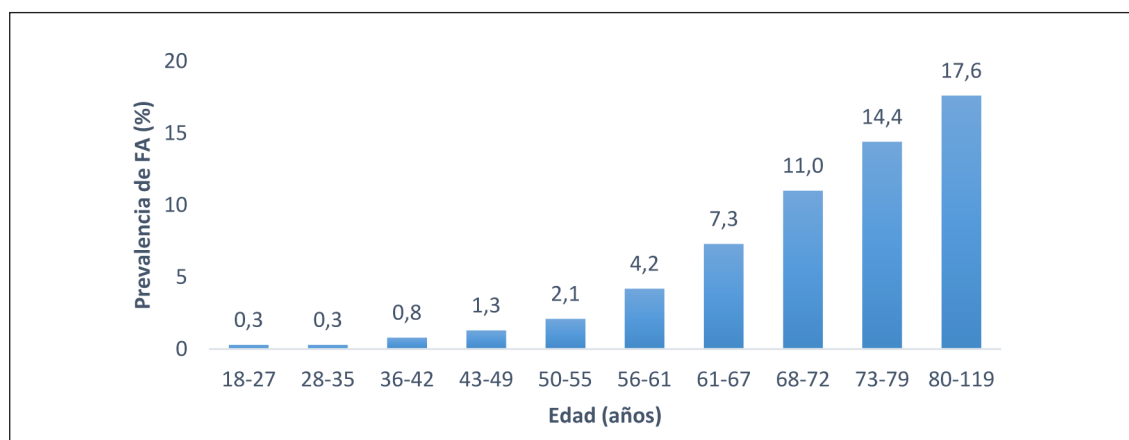
---





La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente, en la que se produce una pérdida del ritmo normal del corazón, con una actividad auricular desordenada, desincronizada y sin capacidad para producir contracciones auriculares efectivas<sup>1</sup>. La asincronía de la contracción de las fibras miocárdicas auriculares en la FA hace que se pierda la fuerza contráctil de la aurícula para llenar el ventrículo, lo que favorece la estasis sanguínea en las aurículas. Esto favorece la coagulación y, consecuentemente, los procesos tromboembólicos.

La FA se encuentra muy presente en la práctica clínica diaria y presenta implicaciones importantes, tanto por el desarrollo de síntomas como por el deterioro en la capacidad funcional de los pacientes o la afectación de su calidad de vida. Las estimaciones sugieren una prevalencia aproximada de FA en un 3% en la población adulta mayor de 20 años<sup>2</sup>. Sin embargo, el envejecimiento y comorbilidades como la hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad valvular, obesidad, diabetes mellitus (DM) o enfermedad renal crónica producen un incremento de la prevalencia<sup>3-6</sup>. En España, el estudio PREV-ICTUS publicado en 2007, estimó la prevalencia de la arritmia en el 8,5% en edades por encima de 60 años, con un predominio discretamente superior en varones y personas de mayor edad<sup>7</sup>. En 2014 el estudio OFRECE evaluó la prevalencia de FA en población española mayor de 40 años en 4,4%, con cifras similares en varones y mujeres, y con un aumento de la misma a partir de los 60 años<sup>8</sup>. El estudio estimó la existencia de más de un millón de pacientes con FA en nuestro país, de los que más de 90.000 están sin diagnosticar. El avance en la prevención y manejo de las enfermedades cardiovasculares ha aumentado la supervivencia de pacientes con mayor edad y número de comorbilidades, que asociado a la mejora en la detección de FA, ha favorecido el aumento de la prevalencia de ésta<sup>9,10</sup>.

*Figura 1. Prevalencia de fibrilación auricular según edad*

Fuente: Modificado a partir de Barrios V et al (2013)<sup>11</sup>

### **Morbilidad asociada a la fibrilación auricular**

La FA no es una arritmia benigna habiéndose demostrado que la misma está asociada con un incremento de la morbimortalidad (1,5 a 1,9 veces)<sup>12,13</sup>. Las alteraciones hemodinámicas como el aumento de la frecuencia cardiaca, la pérdida de la asincronía auriculoventricular y la disfunción progresiva de cavidades izquierdas favorecen la ICC, las embolias sistémicas o la muerte súbita<sup>14-17</sup>. De esta forma aumenta la morbimortalidad de quien la padece, principalmente en relación con los fenómenos tromboembólicos y las consecuencias de sus secuelas pueden ser catastróficas. Además, puede ser asintomática e intermitente, con lo que pasa inadvertida para el médico y el paciente. Su manejo, en consecuencia, es de gran importancia para el sistema sanitario, requiriendo un manejo integral y multifactorial del paciente.

La FA por tanto se asocia con una alta tasa de mortalidad y morbilidad. Es la primera causa de eventos embólicos y su aparición está asociada también a episodios de ICC y hospitalizaciones, disfunción ventricular izquierda, pérdida de calidad de vida, disminución de la capacidad de ejercicio y deterioro cognitivo<sup>1</sup>. Clínicamente se asocia a ICC, favorece las embolias y causa síntomas que deterioran la calidad de vida. No obstante, no se puede descartar que la FA sea un mero marcador «acompañante» de otros factores que afecten a la supervivencia.

La complicación más grave de la FA es el ictus, tanto por el pronóstico vital a corto plazo como por las secuelas tan invalidantes que produce. La FA se asocia a un estado protrombótico que incrementa el riesgo de ictus<sup>18</sup>. En el estudio de Framingham, la presencia de FA aumentó el riesgo de ictus de 4 a 5 veces<sup>19</sup>. El ictus cardioembólico es el tipo más frecuente, presentando mayor tasa de recurrencia y menor supervivencia. Los ictus isquémicos asociados a FA son a menudo fatales, y los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados y son más propensos a sufrir recurrencias que los pacientes con otras causas de ictus. Además, la repercusión clínica es mayor, con mayor estancia y complicaciones hospitalarias<sup>20</sup>.

Aproximadamente el 30% de los ictus son de origen cardioembólico y se estima que un 60-70% son debidos a FA. El importante efecto de la edad y de los factores de riesgo clínicos sobre el riesgo de ictus en pacientes con FA indica que se debe realizar un control enérgico de los factores de riesgo concomitantes para reducir su incidencia. Por esta razón las diferentes sociedades científicas implicadas en su manejo, resaltan la importancia de las medidas preventivas con el objetivo de evitar las graves consecuencias clínicas y reducir el impacto económico del ictus sobre los sistemas de salud.

### **Riesgo tromboembólico**

En la FA están presentes mecanismos tromboembólicos muy complejos que implican la interacción de factores de riesgo relacionados con la estasis auricular, la disfunción endotelial y la hipercoagulación<sup>21</sup>. Las anomalías de flujo en la FA, con la presencia de estasis sanguínea dentro de la aurícula izquierda, las anomalías endocárdicas como la dilatación auricular progresiva y las anomalías de los elementos sanguíneos con la activación plaquetaria y hemostática, dan como resultado el cumplimiento de la triada de Virchow de la trombogénesis, y conducen a un estado protrombótico<sup>22</sup>.

La anticoagulación oral se asocia con un reducción del riesgo de ictus y la mortalidad<sup>23</sup>. Sin embargo su utilización se acompaña de un incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores, de las que es especialmente devastadora la hemorragia intracraneal (HIC). Es por ello que resulta imprescindible en la decisión

del uso del tratamiento anticoagulante la valoración del riesgo tromboembólico y hemorrágico que evalúe de forma adecuada el beneficio/riesgo.

### ***Factores de riesgo tromboembólico***

La FA incrementa el riesgo de ictus y embolismo sistémico. Sin embargo, el riesgo no es homogéneo ni estático, sino que varía en función de la presencia de factores de riesgo y a lo largo del tiempo<sup>24</sup>. Numerosos estudios han intentado conocer la implicación de distintos factores de riesgo en la incidencia de tromboembolismo en pacientes con FA (tabla 1). Los principales factores de riesgo más reconocidos son: ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) previo, HTA, edad superior a 75 años, ICC con disfunción ventricular izquierda y DM<sup>25,26</sup>. Otros factores de riesgo asociados son la enfermedad arterial coronaria, edad de 65 a 74 años, tirotoxicosis y sexo femenino<sup>27</sup>.

*Tabla 1. Factores de riesgo tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular*

Factores de riesgo tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular no valvular
Edad
Antecedentes de ictus o accidentes isquémico transitorio
Sexo femenino
Diabetes Mellitus
Hipertensión arterial
Disfunción ventricular izquierda
Insuficiencia cardiaca
Dilatación auricular izquierda
Infarto de miocardio
Vasculopatía arterial periférica (claudicación intermitente)
Ateromatosis aórtica o de troncos supraaórticos
Enfermedad tiroidea

*Fuente: Elaboración propia a partir de Soldevila et al.<sup>28</sup>*

Dos revisiones sistemáticas han investigado el impacto de dichos factores en el riesgo de ictus<sup>29,30</sup>. Esos factores de riesgo han sido usados para la elaboración de esquemas de estratificación o herramientas de predicción de riesgo, algunas de las cuales han sido

utilizadas en las guías de práctica clínica o en documentos de consenso. La revisión sistemática de los factores de riesgo de ictus para la confección de las guías del *National Institute for Health and Clinical Evidence Británico*, identificó como predictores de riesgo la historia previa de ictus o AIT, la edad superior a 75 años, la HTA, la presencia de cardiopatía estructural y el antecedente de infarto agudo de miocardio, mientras que la evidencia fue menor para factores como la DM y el sexo<sup>29</sup>. Por otro lado, el *Stroke in Atrial Fibrillation Working Group* identificó como factores de riesgo el antecedente de ictus/AIT, edad, HTA, DM y sexo femenino<sup>30</sup>. La asociación con la ICC y la enfermedad coronaria fue inconsistente, aunque la presencia de disfunción ventricular izquierda moderada fue un predictor independiente de tromboembolismo. No obstante, la identificación en la pasada década de los factores de riesgo asociados al ictus y al riesgo hemorrágico ha sido problemática, dado que: sólo una minoría de los pacientes fueron aleatorizados (<10%), muchos de los pacientes fueron retirados del tratamiento con AVK (antagonistas de la vitamina K) tras su inclusión en los ensayos y muchos de los factores de riesgo no fueron sistemáticamente recogidos o sus definiciones variaron entre los distintos estudios.

### ***Estratificación del riesgo de ictus***

La utilización adecuada del tratamiento antitrombótico en la prevención tromboembólica depende de la identificación adecuada del paciente. Por este motivo, a través de la combinación de factores de riesgo, surgen esquemas de estratificación del riesgo trombótico, que nos permiten seleccionar los pacientes que se puedan beneficiar del tratamiento antitrombótico.

#### *Escala CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc*

A partir de los datos obtenidos en registros, estudios poblacionales y multicéntricos aleatorizados, se han descrito más de 12 esquemas de estratificación de riesgo de ictus para pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), aunque ninguno de ellos ha sido considerado como ideal<sup>25,31-39</sup>. La mayoría de estos esquemas han intentado simplificar la estratificación del riesgo clasificando a los pacientes en subgrupos de

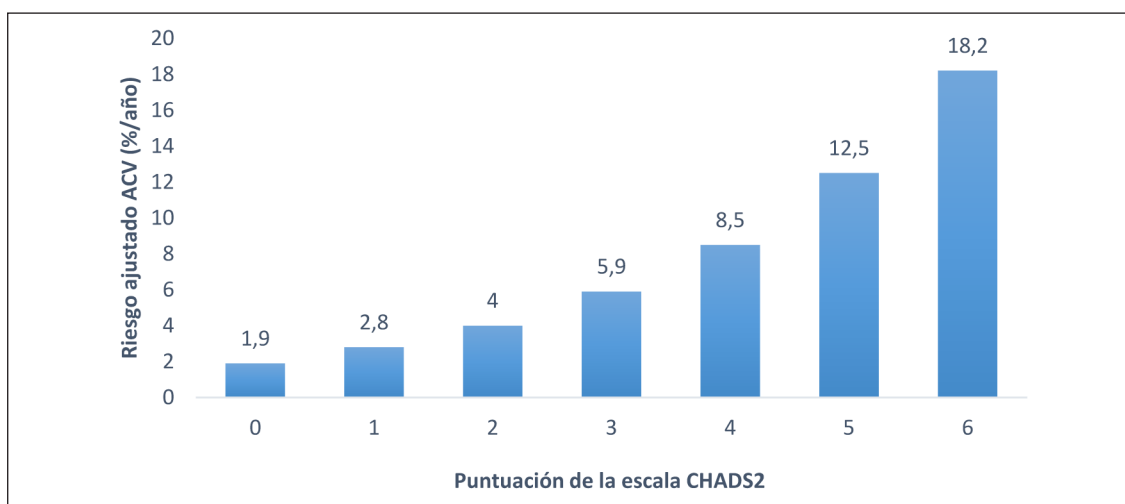
riesgo de ictus «elevado, moderado y bajo». De todas las propuestas, la clasificación CHADS<sub>2</sub> es la más simple y la que ha tenido mayor aceptación (tabla 2).

*Tabla 2. Definición y puntuación de la escala CHADS<sub>2</sub>*

Puntuación CHADS <sub>2</sub>	
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Hipertensión	1
Edad	1
Diabetes mellitus	1
Episodio previo de accidente cerebrovascular (ictus o accidente isquémico transitorio)	2
<b>Puntuación máxima</b>	<b>6</b>

La escala CHADS<sub>2</sub> se basa en un sistema de puntuación que asigna 2 puntos a una historia de ictus o AIT y 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad > 75 años, historia de HTA, DM o ICC reciente<sup>40</sup>. En el estudio original, dicha escala clasifica a los pacientes con FANV, en la categoría de “riesgo bajo” (puntuación 0), “riesgo moderado/intermedio” (puntuación 1-2) y “riesgo alto” (puntuación ≥ 3). La validación de la escala en un grupo cercano a 2000 pacientes mostró una estrecha relación entre la puntuación y la tasa de ictus (Figura 2). Más tarde, las guías de la Sociedad Europea de

*Figura 2. Riesgo anual de ictus según la puntuación en la escala CHADS<sub>2</sub>*



Fuente: Elaboración propia a partir de Gage et al.<sup>40</sup>

Cardiología en 2010, redefinieron esta clasificación y consideraron el “riesgo moderado” para una puntuación de 1 y “riesgo alto” para puntuaciones iguales o superiores a 2, recomendando para este grupo el tratamiento crónico con anticoagulación oral<sup>41</sup>.

En estas mismas guías se resta protagonismo al uso de categorías de riesgo (bajo, moderado y elevado) por su baja capacidad predictiva (estadístico  $c$  en torno al 0,6) y se realiza un enfoque basado en los factores de riesgo. La evidencia de que algunos pacientes clasificados de «riesgo moderado» ( $CHADS_2=1$ ) obtienen un beneficio superior del tratamiento con anticoagulantes orales frente a la aspirina y la ausencia de algunos factores de riesgo en esta escala, hizo necesario considerar otros «modificadores del riesgo de ictus» durante la evaluación integral del riesgo<sup>24</sup>. Para ello, la Sociedad Europea de Cardiología recomendó incorporar el concepto de «factores de riesgo mayores» y «factores de riesgo no mayores clínicamente relevantes».

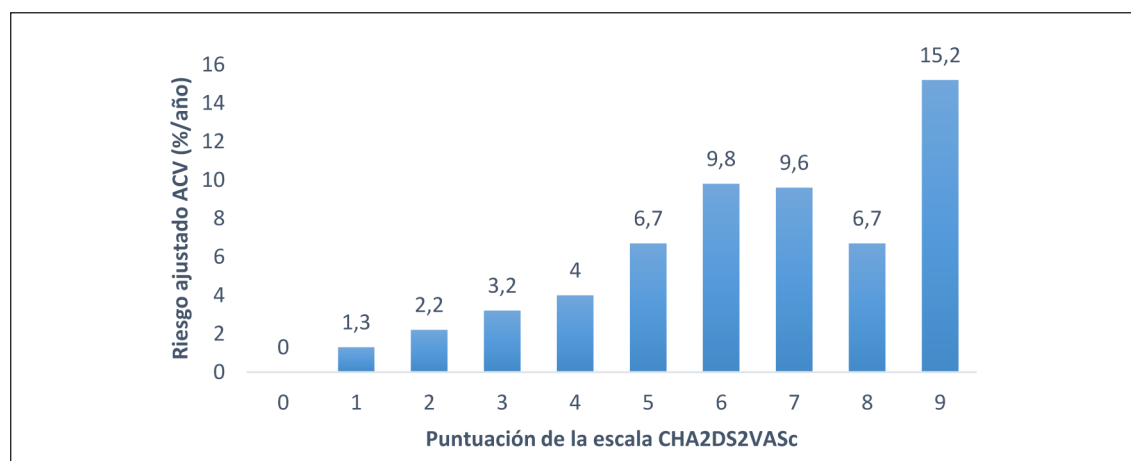
Los factores de riesgo «mayores» son: ictus o AIT previos, tromboembolia y edad avanzada ( $\geq 75$  años). La presencia de algunos tipos de valvulopatías (estenosis mitral o prótesis valvular) categoriza también a los pacientes con FA «valvular» como pacientes en «riesgo elevado». Los factores de riesgo «no mayores clínicamente relevantes» son la ICC (especialmente la disfunción sistólica ventricular izquierda de moderada a grave, definida arbitrariamente como fracción de eyección de ventrículo izquierdo  $\leq 40\%$ ), HTA o DM. Otros factores de riesgo «no mayores clínicamente relevantes» incluyen el sexo femenino, la edad de 65-74 años y la enfermedad vascular (infarto agudo de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica). Siguiendo estos nuevos criterios, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda cambiar de la estratificación  $CHADS_2$  a la nueva clasificación  $CHA_2DS_2-VASc$  (tabla 3)<sup>42,43</sup>. En este nuevo esquema de puntuación se asigna 2 puntos a una historia clínica de ictus o AIT y a los pacientes de edad  $\geq 75$  años; por su parte se asigna 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad 65-74 años, historia de HTA, DM, ICC reciente, enfermedad vascular (Infarto agudo 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 femenino.

Tabla 3. Definición y puntuación de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Episodio previo de accidente cerebrovascular (ictus o accidente isquémico transitorio)	2
Enfermedad Vascul (IAM, arteriopatía periférica, placa aórtica)	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1
<b>Puntuación máxima</b>	<b>9</b>

IAM = Infarto agudo de miocardio

La escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc se validó en una cohorte de más de 1500 pacientes con FANV que no recibían AVK ni heparina. La figura 3 muestra la asociación de la puntuación de la escala y los eventos tromboembólicos<sup>42,44,45</sup>.

Figura 3. Riesgo anual de ictus según la puntuación en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Fuente: Elaboración propia a partir de Lip et al.<sup>43</sup>

Posteriormente se ha validado en poblaciones más amplias y se ha comparado con otros esquemas de estratificación de riesgo tromboembólico. La escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc permite identificar mejor a los pacientes de verdadero “bajo” riesgo (puntuación=0),



además de ser igual o mejor en la discriminación de pacientes de “alto” riesgo (puntuación  $\geq 2$ ). De esta forma minimiza los pacientes clasificados en bajo o riesgo intermedio, con una capacidad predictiva similar o mayor al resto de esquemas publicados<sup>42,44,45</sup>. Por ello, las guías clínicas actuales sobre el manejo de la FA recomiendan el uso del esquema CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para la toma de decisión de tratamiento antitrombótico<sup>1,46</sup>. De esta forma, se recomienda el tratamiento anticoagulante para los pacientes con puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , pudiendo ser considerada con puntuaciones de 1 (indicación IIA) y no recomendada en pacientes con puntuaciones de 0.

### *Escala ATRIA*

La escala ATRIA constituye el esquema de estratificación para la estimación del riesgo de ictus más reciente. Para el desarrollo de la escala, se utilizaron únicamente los pacientes de la cohorte ATRIA que presentaban FA y que no se encontraban anticoagulados, lo que supuso una muestra de más 10.900 pacientes y una mediana de seguimiento de 2,4 años<sup>47</sup>. El cálculo de la puntuación se realiza de forma separada en función del antecedente previo de accidente cerebrovascular (prevención primaria o secundaria) (Tabla 4). Una puntuación de 0 a 5 puntos se corresponde con bajo riesgo (tasas de ictus inferiores a 1,0/100 personas-año); 6 puntos equivale a un riesgo moderado (tasas de ictus entre 1,0-2,0/100 personas-año); y 7 a 15 puntos indica un alto riesgo (tasa de ictus  $\geq 2,0/100$  personas-año). Posteriormente fue validada en más de 25.000 pacientes que presentaron en el seguimiento 496 eventos tromboembólicos. El estadístico C fue 0,70, mientras que la escala CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc presentaron un estadístico C de 0,66 y 0,68 respectivamente y una mejora neta en la reclasificación de eventos tromboembólicos alrededor del 25% o el 33% si se consideran los eventos tromboembólicos severos.

Esta escala se centra especialmente en los episodios tromboembólicos graves (definida como Rankin  $\geq 3$  en el momento del alta o muerte dentro de los 30 días después del evento), mostrando una buena capacidad de predicción en este grupo (estadístico C hasta 0,76)<sup>47</sup>. Por tanto, aunque la puntuación es más compleja frente a las otras dos

escalas (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), presenta la ventaja de la mejor discriminación en los eventos tromboembólicos severos que conllevan a la discapacidad significativa o a la muerte, con menor énfasis en otros eventos. De esta forma, este enfoque puede resultar en una infrutilización de la anticoagulación en pacientes con FA.

*Tabla 4. Definición y puntuación de la escala ATRIA*

Factor de riesgo	Sin ictus previo	Con ictus previo
Edad		
≥ 85 años	6	9
75-84 años	5	7
65-74 años	3	7
< 65 años	0	8
Sexo femenino	1	1
Diabetes mellitus	1	1
Insuficiencia Cardíaca	1	1
HTA	1	1
Proteinuria	1	1
FGR < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1	1
<b>Puntuación máxima</b>	<b>12</b>	<b>15</b>

*FGR= Filtrado glomerular renal*

Estas escalas de estratificación del riesgo permiten identificar a los pacientes que pueden obtener el mayor/menor beneficio con la anticoagulación. Sin embargo, el umbral para el uso del tratamiento anticoagulante sigue siendo un tema controvertido, especialmente en los pacientes de riesgo intermedio. Algunos expertos apoyan el uso de anticoagulantes en estos pacientes, mientras otros abogan por una anticoagulación más selectiva, sopesando el riesgo individual de complicaciones de sangrado y las preferencias del paciente<sup>37,48,49</sup>.

## **Riesgo hemorrágico**

La estimación del riesgo de sangrado del paciente debe formar parte de la evaluación previa al inicio de la anticoagulación. El aumento del riesgo hemorrágico es un inconveniente y la HIC es la complicación más grave, dado que la probabilidad de mortalidad o discapacidad es sustancialmente mayor que el sangrado en otras localizaciones<sup>50</sup>. El incremento del uso de la warfarina en la década de los 90 aumentó la incidencia de HIC secundaria a la anticoagulación de 0,8 a 4,4 por cada 100.000 personas. A pesar de que la anticoagulación se está realizando en pacientes con FA de edades más avanzadas, las tasas de HIC en los estudios actuales son considerablemente inferiores que en el pasado, en concreto, se estima en torno a 0,1-0,6/ 100 personas-año. Esto puede reflejar una menor intensidad de anticoagulación, una regulación más cuidadosa de la dosis o un mejor control de la HTA. La incidencia de sangrado disminuye en estudios que incluyen a pacientes tratados con AVK en los cuales se realizó una cuidadosa monitorización del tratamiento anticoagulante<sup>51</sup>. Es por ello que una evaluación adecuada del riesgo hemorrágico es necesario en esta población.

### ***Factores de riesgo hemorrágico***

El tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de ictus o de muerte en pacientes con FA. Sin embargo, su empleo se encuentra ligado a un incremento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Es conocido que el riesgo de ictus se encuentra asociado al riesgo de sangrado, de tal forma que las escalas de riesgos tromboembólico y hemorrágico comparten algunos de los factores. Los factores asociados al aumento del riesgo de sangrado incluyen la intensidad de la anticoagulación, las características clínicas y la adherencia al tratamiento. La tabla 5 resume los principales factores de riesgo de sangrado establecido en los pacientes bajo tratamiento con anticoagulación oral.

*Tabla 5. Factores de riesgo hemorrágico en pacientes bajo anticoagulación oral*

Factores de riesgo sangrado en pacientes bajo tratamiento con anticoagulación oral
Intensidad de la anticoagulación
Edad
Genética
Antecedentes de ictus previo
Historia de sangrado
Anemia
Comorbilidad (hipertensión arterial, insuficiencia renal, hepatopatías)
Medicación concomitante (antiinflamatorios, antiagregantes,...)
Abuso de alcohol

### ***Estratificación del riesgo hemorrágico***

La reducción de las hemorragias graves representa un paso importante a la hora de mejorar el beneficio clínico neto de la anticoagulación oral. Por tanto, los episodios relacionados con el sangrado son identificados como eventos importantes en la evaluación de la seguridad durante los ensayos clínicos, en particular en el desarrollo de los anticoagulantes orales directos. A diferencia del riesgo tromboembólico, las escalas de estratificación del riesgo hemorrágico han tardado más en desarrollarse. Uno de los principales motivos ha sido la desigualdad en las definiciones de los eventos hemorrágicos en los estudios, resultando a menudo en una sobreestimación del mismo<sup>52</sup>. Por ello, la aproximación al riesgo hemorrágico ha estado determinada por la heterogeneidad en las definiciones de hemorragia así como la falta de uniformidad en el criterio de sangrado, que ha generado dificultad en la comparación o interpretación de los resultados entre estudios<sup>53</sup>. La mayoría de los estudios más recientes utilizan la definición de sangrado mayor de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, que combina parámetros tanto de laboratorio como clínicos<sup>54</sup>. No obstante, esta clasificación adolece de varias limitaciones, tales como la subjetividad de un diagnóstico de hemorragia menor clínicamente relevante o las decisiones con respecto a la necesidad de transfusión de sangre.

Se han validado varias escalas del riesgo de hemorragia en pacientes con FANV que reciben tratamiento anticoagulante con AVK. Todas tienen diferentes modalidades en cuanto a la valoración del riesgo y su categorización. Las principales escalas publicadas son la escala HAS-BLED, la derivada del estudio ATRIA y la más reciente, la escala ORBIT<sup>55-57</sup>.

### *Escala HAS-BLED*

La escala HAS-BLED surgió a partir de una cohorte del *Euro Heart Survey* de 35 países europeos que incluyó más de 3.400 pacientes con FA que no presentaban estenosis mitral reumática o cirugía valvular previa<sup>56</sup>. El 64,8% de los pacientes incluidos recibieron anticoagulación, mientras que el 24% recibieron antiagregación y el resto ningún tipo de tratamiento antitrombótico. Tras un seguimiento de un año y a partir de 53 episodios de sangrados mayores (9 episodios de HIC) se estableció la escala (tabla 6). Una puntuación igual o superior a 3 es considerada como alto riesgo hemorrágico.

Esta escala ha demostrado poseer mejor capacidad predictiva de eventos hemorrágicos mayores frente a otros esquemas de riesgo (estadístico C en torno a 0,72), y es el único esquema con valor predictivo significativo para HIC<sup>58,59</sup>. Además ha sido validada en una amplia variedad de pacientes: bajo anticoagulantes orales directos, terapia antitrombótica puente, sin FA o en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo<sup>60-63</sup>.

*Tabla 6. Definición y puntuación de la escala HAS-BLED*

Escala de puntuación HASBLED	
Hipertensión (TA sistólica > 160 mmHg)	1
Función hepática o renal anormal	1 ó 2
Ictus	1
Sangrado previo o predisposición	1
INR lábil	1
Edad > 65 años o condición frágil	1
Fármacos (AINEs o antiagregantes) o abuso de alcohol	1 ó 2
<b>Puntuación máxima</b>	<b>9</b>

INR= Razón normalizada internacional; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos

*Escala ATRIA*

En 2011, fue propuesta otra escala, la escala ATRIA, originada a partir de una cohorte de más de 9.000 pacientes con FA anticoagulados con AVK y más de 450 episodios de hemorragia mayor<sup>57</sup>. Las variables incluidas y su puntuación se presentan en la tabla 7, definiendo alto riesgo de sangrado la obtención de puntuaciones superiores a 5. El estadístico C de 0,74 obtenido en la cohorte de validación muestra un buen rendimiento en la predicción de la hemorragia mayor. Esta escala ha demostrado ser capaz de estratificar la mayoría de pacientes en las categorías de bajo o alto riesgo, con una proporción muy baja de pacientes en la categoría de riesgo intermedio.

Sin embargo, esta escala ha sido cuestionada por presentar varias limitaciones que no han permitido trasladar su uso a la práctica clínica diaria. Por un lado, la cohorte que generó este esquema no incluyó pacientes que iniciaban anticoagulación oral, por lo que las hemorragias podrían estar infraestimadas y por tanto no ser aplicable en este tipo de pacientes. Además no incluye factores importantes asociados al aumento del riesgo de sangrado tales como el tratamiento antiinflamatorio, el grado de control de la anticoagulación o la consideración de la edad a partir de 75 años como factor de riesgo, a pesar de que la evidencia muestra cómo el riesgo hemorrágico se encuentra aumentado a partir de los 65 años. Además existen dudas sobre la inclusión de la HTA como factor de riesgo sin tener en cuenta su grado de control.

*Tabla 7. Definición y puntuación de la escala ATRIA para sangrado*

Escala de puntuación ATRIA	
Anemia <sup>a</sup>	3
Enfermedad renal severa (FGR < 30 ml/min o iálisis)	3
Edad ≥ 75 años	2
Sangrado previo	1
HTA diagnosticada	1
<b>Puntuación máxima</b>	<b>10</b>

<sup>a</sup> Hemoglobina < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres y/o trombopenia (plaquetas < 90000)

FGR = Filtrado glomerular renal.

*Escala ORBIT*

La escala ORBIT fue elaborada a partir de más de 7.400 pacientes con FA que recibían anticoagulación<sup>55</sup>. Aunque la mayoría los pacientes se encontraban en tratamiento con AVK, una minoría de ellos recibió dabigatrán (6,5%). Durante un seguimiento de 2 años se produjeron 581 eventos hemorrágicos, lo que permitió identificar los factores asociados a episodios de hemorragia grave y a partir de ellos generar una sencilla puntuación (tabla 8).

*Tabla 8. Definición y puntuación de la escala ORBIT*

Escala de puntuación ORBIT	
Edad < 74 años	1
Anemia <sup>a</sup>	2
Sangrado previo	2
Insuficiencia renal	1
Tratamiento antiagregante concomitante	1
<b>Puntuación máxima</b>	<b>7</b>

<sup>a</sup> Hemoglobina < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres; Hematocrito <40% en hombres y <36% en mujeres o historia de anemia.

El valor predictivo de la nueva escala ha sido validado y comparado con el de las otras dos principales escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED y ATRIA) en la población perteneciente al ensayo clínico ROCKET-AF. La capacidad predictiva de las 3 escalas en la discriminación de los eventos hemorrágicos fue similar y modesta (estadístico C en torno a 0,60 en las 3 escalas). Estos resultados son acordes a los mostrados en estudios cuando estas escalas se trasladan a cohortes observacionales. Este desarrollo subóptimo puede ser explicado por la limitaciones metodológicas de los estudios originales que generan las escalas y la falta de homogeneidad en la definición de los factores incluidos. Las guías recientes de la Sociedad Europea de Cardiología de FA, a diferencia de las anteriores, no recomienda el uso de una escala de riesgo hemorrágico en particular, sino que hace hincapié en el uso de cualquiera de ellas para identificar y modificar los factores de riesgo hemorrágico<sup>1</sup>. La existencia de alto riesgo de sangrado

debe servir para la identificación y modificación de factores de riesgo de sangrado, sin ser contraindicación para la anticoagulación oral.

## **Mortalidad**

Aunque no se conoce con precisión el mecanismo, múltiples cohortes han demostrado una asociación entre FA y mortalidad. El estudio de Framingham mostró un aumento de mortalidad de 1,5 a 1,9 veces entre los pacientes que sufrieron FA, al igual que otras cohortes<sup>13,14,64</sup>. La mortalidad de los pacientes que sufren esta arritmia es casi el doble a la de los pacientes en ritmo sinusal<sup>46</sup>. De este modo la presencia de FA ha demostrado ser un valor pronóstico adverso en subgrupos de pacientes con enfermedad cardiovascular.

### ***Factores de riesgo asociados a la mortalidad en la fibrilación auricular***

A pesar de que la anticoagulación oral con AVK ha supuesto una reducción en la mortalidad hasta el 26% comparada con placebo, aún sigue siendo muy elevada, por encima incluso de los eventos tromboembólicos y hemorragia mayor<sup>23</sup>. En la actualidad, la mayoría de las muertes de los pacientes con FA no se encuentran relacionadas de forma directa con episodios de tromboembolismo y una alta proporción de las muertes se encuentra relacionada con causas no cardiovasculares<sup>65-68</sup>. Los pacientes con FA tienden a ser más mayores y tener múltiples comorbilidades que han demostrado un incremento de la morbi-mortalidad. El estudio de las causas y los factores asociados a la mortalidad en pacientes con FA son un objetivo importante. La tabla 9 resume los principales factores de riesgo asociados al incremento de la mortalidad total en pacientes con FA.



*Tabla 9. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con fibrilación auricular*

Principales factores asociados al incremento de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular
Edad
Sexo
Tabaco
Diabetes mellitus
Antecedentes de ictus previo
Insuficiencia Cardíaca
Enfermedad vascular
Insuficiencia renal crónica
Enfermedad pulmonar crónica
Sangrado previo
Anemia
Neoplasias

***Valor de las escalas de riesgo tromboembólico en la predicción de mortalidad***

La mayoría de las variables que componen las escalas de riesgo CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc son factores de riesgo en el aumento de la mortalidad entre pacientes con FA. Estas variables se encuentran además asociadas a la aparición de cardiopatía estructural, por lo que no sorprende, que éstas escalas se relacionen con el pronóstico. Estudios observacionales muestran la utilidad de las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en la predicción de la mortalidad en pacientes con FA<sup>69</sup>. Valores crecientes en las puntuaciones de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc se asocian a tasas de eventos más altas, sobre todo relacionados con motivos cardiovasculares de forma independiente al tratamiento anticoagulante. La relación entre las escalas de riesgo trombótico, en especial la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, y el pronóstico cardiovascular además ha sido estudiado en otras poblaciones: sin FA, ICC, tras ablación de FA, en intervencionismo coronario percutáneo e incluso en embolismo pulmonar, mostrando la asociación entre la escala y el pronóstico<sup>70-74</sup>.

## **Anticoagulantes de acción directa**

Los AVK durante décadas han sido la única opción terapéutica del tratamiento antitrombótico oral en la enfermedad tromboembólica venosa o la prevención del ictus en FA<sup>75,76</sup>. A pesar de la efectividad en la prevención del tromboembolismo y la reducción de la mortalidad, estos fármacos presentan múltiples inconvenientes que suponen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes: su comienzo de acción es lento, su manejo resulta complejo, el margen terapéutico es estrecho y presentan múltiples interacciones con fármacos y alimentos. Estos inconvenientes sumados a los problemas relacionados con las hemorragias han condicionado su infrautilización en la práctica clínica, a pesar de los avances en el manejo de estos fármacos<sup>77,78</sup>.

La investigación para encontrar una alternativa a los AVK se ha centrado en el desarrollo de un anticoagulante oral que presentase amplio margen terapéutico, escasa variabilidad e interacciones, administración con dosis fija y sin necesidad de monitorización. En la última década se ha comercializado un nuevo tipo de fármacos anticoagulantes que bloquean selectivamente factores clave de la coagulación. Estos fármacos son conocidos genéricamente como anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) y actualmente se dispone en el mercado de un inhibidor directo de la trombina, dabigatrán, y tres inhibidores del factor Xa: (rivaroxabán, apixabán y edoxabán).

El desarrollo clínico de los nuevos anticoagulantes se ha centrado en la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa y embolia pulmonar, la prevención secundaria tras un síndrome coronario agudo, la prevención del ictus y la embolia de origen cardiaco en pacientes con FANV. Los resultados sobre este último se detallan a continuación.

### ***Ensayos clínicos aleatorizados***

#### ***Dabigatrán***

El dabigatrán etexilato es un inhibidor directo de la trombina que a partir de las estearasas se transforma en el metabolito activo, dabigatrán. La biodisponibilidad

vía oral es baja, del 6%, el pico plasmático se consigue en 2 h y la semivida es de 8 h tras una dosis única y de 12-17 h tras múltiples dosis. El 80% se elimina vía renal sin metabolizar.

El ensayo RE-LY evaluó la efectividad del dabigatrán en la prevención de ictus y embolia en pacientes con FA<sup>79</sup>. Se trató un estudio de no inferioridad que evaluó de manera enmascarada dos dosis de dabigatrán dos veces al día (150 ó 110 mg) frente a warfarina de manera abierta [Razón normalizada internacional (INR) diana 2-3] en 18.113 pacientes con FANV y riesgo de ictus. Las dosis de dabigatrán 110 mg y 150 mg fueron respectivamente no inferior y superior a la warfarina en la prevención del ictus o embolismo sistémico (1,69/100 personas-año en el grupo con warfarina; 1,11/100 personas-año por año en el grupo de dabigatrán 150 mg; Riesgo relativo (RR) = 0,66; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,53-0,82;  $p < 0,001$  para superioridad y 1,53/100 personas-año en el grupo de dabigatrán 110 mg; RR = 0,91; IC del 95%, 0,74-1,11;  $p < 0,001$  para no inferioridad). La tasa de hemorragias mayores fue 3,36/100 personas-año en el grupo de warfarina, siendo similar en el grupo de dabigatrán 150 mg (3,11/100 personas-año; RR = 0,93; IC del 95%, 0,81-1,07;  $p = 0,31$ ) y menor en el grupo de dabigatrán 110 mg (2,71/100 personas-año; RR = 0,80; IC del 95%, 0,69-0,93;  $p = 0,003$ ). La mortalidad por cualquier causa fue de 4,13/100 personas-año en el grupo de warfarina, siendo similar en el grupo de dabigatrán 110 mg (3,75/100 personas-año; RR = 0,91; IC del 95%, 0,80-1,03;  $p = 0,13$ ) y menor de forma casi significativa en el grupo de dabigatrán 150 mg (3,64/100 personas-año; RR = 0,88; IC del 95%, 0,77-1,00;  $p = 0,051$ ). Los análisis de subgrupos mostraron que ambas dosis de dabigatrán, en comparación con la warfarina, tenían bajo riesgo de HIC y extracraneal en pacientes  $< 75$  años. En cambio, los mayores de 75 años sufrieron menos HIC pero más hemorragias extracraneales en los pacientes asignados a la dosis de 150 mg frente a warfarina (4,68/100 personas-año frente a 3,44/100 personas-año respectivamente; RR 1.39; IC del 95%, 1.13–1.70;  $p < 0.001$ ), en especial de origen gastrointestinal (2,80/100 personas-año frente a 1,59/100 personas-año; RR 1.79; IC del 95% 1.35–2.37;  $p = 0.06$ )<sup>80</sup>.

### *Rivaroxabán*

El rivaroxabán es un inhibidor potente y selectivo del factor Xa que se une al centro activo del factor Xa y lo inhibe de manera reversible y competitiva. Se absorbe vía oral y su biodisponibilidad es superior al 80%. El pico plasmático se consigue a las 3 h y la semivida es de 5-9 h en adultos jóvenes y 11-13 h en ancianos. Un tercio se excreta vía renal sin metabolizar, y el resto de forma inactiva vía renal y en heces en partes iguales.

La efectividad y seguridad de rivaroxabán en la prevención de ictus y embolia en pacientes con FA en riesgo de ictus fue evaluada en el estudio ROCKET-AF<sup>81</sup>. Se incluyó a 14.264 pacientes con un diseño a doble ciego; en una rama se administraba warfarina para mantener el INR entre 2 y 3 y en la otra, rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día si el aclaramiento de creatinina era 30-49 ml/min). En este estudio, los pacientes presentaban un riesgo mayor de ictus respecto al estudio RE-LY, con una media de edad ligeramente superior y una media de puntuación CHADS<sub>2</sub> superior, aunque la calidad del control de la warfarina fue menor (el 55% del tiempo en intervalo terapéutico en el ROCKET-AF y el 64% en el RE-LY). El análisis por intención de tratar del objetivo primario ictus o embolismo sistémico no mostró diferencias [2,1/100 personas-año en el grupo de rivaroxabán y el 2,4/100 personas-año en el grupo de warfarina; Hazard Ratio (HR) = 0,88; IC del 95%, 0,74-1,03; p < 0,001 para no inferioridad; p = 0,12 para superioridad]. La hemorragia mayor o clínicamente relevante se observó en el 14,9/100 personas-año de los pacientes tratados con rivaroxabán y en el 14,5/100 personas-año de los tratados con warfarina (HR = 1,03; IC del 95%, 0,96-1,11; p = 0,44), con una reducción significativa de la HIC (el 0,5/100 personas-año frente al 0,7/100 personas-año; HR = 0,67; IC del 95%, 0,47-0,93; p = 0,02). Los análisis por subgrupos revelaron que el efecto de rivaroxabán, comparado con warfarina, fue consistente en los diferentes subgrupos de análisis considerados, incluyendo la edad (< 75 años y ≥ 75 años) y función renal (aclaramiento de creatinina > 80, 50-80 o < 50 ml/min).

### *Apixabán*

El apixabán es un inhibidor selectivo y reversible del centro activo del factor Xa. Al igual que el rivaroxabán, inhibe el factor Xa libre y el que está unido en el complejo protrombinasa. El fármaco se absorbe vía oral y su biodisponibilidad es superior al 50%. El pico plasmático se consigue a las 3 h y su semivida puede oscilar entre 8 y 15 h. Aproximadamente el 25% se excreta vía renal, mientras el resto aparece en las heces.

El apixabán se ha evaluado en dos estudios. En el estudio AVERROES se comparó apixabán con ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención del ictus en pacientes con FA para quienes no se consideraba adecuada la warfarina<sup>82</sup>. El estudio tuvo que suspenderse prematuramente al observarse una clara superioridad del apixabán. Los pacientes que recibieron apixabán mostraron menos eventos tromboembólicos, 1,6/100 personas-año entre los pacientes asignados a apixabán frente a 3,7/100 personas-año en los pacientes con AAS (HR = 0,45; IC del 95%, 0,32-0,62;  $p < 0,001$ ) sin incremento del riesgo hemorrágico (tasas de hemorragia mayor 1,4/100 personas-año en el grupo de apixabán frente 1,2/100 personas-año en el grupo de AAS; HR = 1,13; IC del 95%, 0,74-1,75;  $p = 0,57$ ). Además, no hubo diferencias en los episodios de ictus hemorrágico (6 HIC en el grupo de apixabán frente a 9 en el grupo de AAS) y hubo una tendencia casi significativa en una menor mortalidad total en los pacientes asignados a apixabán (3,5/100 personas-año en el grupo de apixabán frente a 4,4/100 personas-año en el grupo de AAS; HR = 0,79; IC del 95%, 0,62-1,02;  $p = 0,07$ ).

El ensayo ARISTOTLE comparó apixabán 5 mg dos veces al día frente a warfarina (INR 2-3) en más de 18.000 pacientes con FA indicación de anticoagulación oral<sup>83</sup>. La puntuación media de CHADS<sub>2</sub> fue 2,1. La dosis de apixabán se disminuyó a 2,5 mg dos veces al día para los pacientes con dos o más de los siguientes criterios: más de 80 años de edad, peso < 60 kg o creatinina > 1,5 mg/dL. El estudio fue diseñado inicialmente para testar la no inferioridad de apixabán frente a warfarina en cuanto a efectividad. Los investigadores encontraron que apixabán no fue solo no inferior a warfarina sino que mostró superioridad en la reducción del riesgo de ictus o embolia sistémica en un 21% (tasa combinada de ictus y embolia sistémica fue del 1,27/100 personas-año en el grupo

de apixabán y el 1,60/100 personas-año en el grupo de warfarina; HR = 0,79; IC del 5%, 0,66-0,95;  $p < 0,001$  para no inferioridad;  $p = 0,01$  para superioridad) y del riesgo de hemorragia mayor en un 31% (tasa de sangrado mayor en el grupo de apixabán; 2,13/100 personas-año respecto a 3,09/100 personas-año en el grupo de warfarina; HR = 0,69; IC del 95%, 0,60-0,80;  $p < 0,001$ ). Además, la tasa de ictus hemorrágico fue menor con apixabán (el 0,24/100 personas-año y el 0,47/100 personas-año; HR = 0,51; IC del 95%, 0,35-0,75;  $p < 0,001$ ) y también redujo la mortalidad por cualquier causa en un 11% (3,52/100 personas-año en el grupo de apixabán y el 3,94/100 personas-año en el grupo de warfarina; HR = 0,89; IC del 95%, 0,80-0,99;  $p = 0,047$ ). En el análisis por subgrupos los efectos fueron consistentes en todos ellos, incluyendo los pacientes  $\geq 75$  años.

#### *Metaanálisis y registros clínicos publicados*

Los ensayos clínicos de forma general han mostrado que los ACODs frente a warfarina son al menos igual de efectivos en la prevención tromboembólica con un mejor perfil de seguridad<sup>84</sup>. Tras su comercialización y varios años de uso, se han publicado diversos estudios sobre su efectividad y seguridad en la vida real, que en su mayoría vienen a ratificar las conclusiones de los estudios que sustentan la evidencia clínica. Un metaanálisis de 12 estudios sobre ensayos de fase II y III, que comparan ACODs con AVK en pacientes con FANV, sobre un total de 54.875 pacientes, adjudica a los ACODs, una reducción significativa del ictus y embolismo sistémico así como la mortalidad total y cardiovascular. De la misma forma se constata una tendencia a un menor número de hemorragias mayores y una reducción significativa de la HIC, sin observar diferencias significativas en el número de infartos de miocardio<sup>85</sup>.

La evaluación de los ACODs también se ha realizado en diversos registros en la práctica clínica real. Recientemente se ha publicado el análisis de pacientes incluidos en el Medicare de pacientes con FANV bajo tratamiento con AVK o ACODs (dabigatran, rivaroxabán y apixabán)<sup>86</sup>. Tras la realización de cohortes pareadas se encontró un menor riesgo de ictus o embolia sistémica del apixabán frente a AVK (HR 0,67; IC del 95%; 0,46-0,98;  $p = 0,04$ ), mientras que dabigatrán y rivaroxabán se asociaron con un riesgo

similar (dabigatrán: HR 0,98, IC del 95%, 0,76-1,26;  $p = 0,98$ ; rivaroxabán: HR 0,93, IC del 95%, 0,72-1,19;  $p = 0,56$ ). El análisis de hemorragia mayor mostró un menor riesgo en el apixabán y dabigatrán frente a AVK (apixabán: HR 0,45; IC del 95%, 0,34-0,59;  $p < 0,001$ ; dabigatrán: HR 0,79; IC 95%; 0,67-0,94;  $p < 0,01$ ), mientras que rivaroxabán se asoció con un riesgo similar (HR 1,04; IC 95%; 0,90-1,20;  $p = 0,60$ ). Todos los ACODs se asociaron con un menor riesgo de HIC.

Larsen et al.<sup>87</sup> han evaluado recientemente la efectividad y seguridad de los ACODs a partir de 3 bases de datos nacionales danesas con más de 61.000 pacientes con primer diagnóstico de FANV. Los resultados muestran que los ACODs no fueron diferentes a la warfarina en la prevención del ictus isquémico, aunque el análisis del evento combinado de ictus/embolismo sistémico se asoció con tasas anuales más bajas en el grupo de rivaroxabán frente a warfarina (3,0/100 personas-año vs 3,3/100 personas-año, respectivamente; HR 0,83; IC del 95%, 0,69-0,99). Dabigatrán (2,8/100 personas-año; HR 1,17; IC del 95%, 0,89-1,54) y apixabán (4,9/100 personas-año; HR 1,08; IC del 95%, 0,91-1,27) no mostraron diferencias significativas frente a la warfarina. El estudio de los eventos hemorrágicos mayor o cualquier hemorragia mostró una menor incidencia de forma significativa en los grupos de apixabán (2,8/100 personas-año y 3,8/100 personas-año por año; HR 0,61; IC del 95%, 0,49-0,75 y HR 0,63; IC del 95%, 0,53-0,76, respectivamente) y dabigatrán (2,8/100 personas-año y 2,2/100 personas-año; HR 0,58; IC del 95%, 0,47-0,71 y HR 0,61; IC del 95%, 0,51-0,74, respectivamente), frente a warfarina (4,2/100 personas-año y 5,5/100 personas-año, respectivamente) mientras que rivaroxabán presentó unas tasas similares de hemorragia (4,4/100 personas-año y 5,6/100 personas-año; HR 1,06; IC del 95%, 0,91-1,23 y HR 0,99; IC del 95%, 0,86-1,14) respectivamente. La evaluación del riesgo de muerte fue significativamente menor con apixabán (5,2/100 personas-año; HR 0,65; IC del 95%, 0,56-0,75) y dabigatrán (2,7/100 personas-año; HR 0,63; IC del 95%, 0,48-0,82) en comparación con warfarina (8,5//100 personas-año), pero no con rivaroxabán (7,7/100 personas-año; HR 0,92; IC del 95%, 0,82-1,03).





---

# **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

---



La FA es la arritmia cardíaca más frecuente y la principal indicación para la anticoagulación oral. El ictus y la embolia sistémica es una consecuencia grave de esta patología y la anticoagulación oral puede prevenir la mayor parte de los casos de tromboembolismo relacionados. Durante décadas los AVK han sido la única opción en el tratamiento para la prevención del ictus en la FA. Sin embargo, estos fármacos presentan múltiples inconvenientes por lo que la investigación para encontrar una alternativa se ha centrado en el desarrollo de un anticoagulante oral que presentase un amplio margen terapéutico, escasa variabilidad, administración a dosis fijas sin necesidad de monitorización y pocas interacciones. En los últimos años se han comercializado un nuevo tipo anticoagulantes que bloquean selectivamente factores clave de la coagulación. Estos fármacos son conocidos genéricamente como ACODs y actualmente se dispone de un inhibidor directo de la trombina, dabigatrán, y tres inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán).

Los ensayos clínicos y registros de vida real han mostrado que estos fármacos son al menos tan efectivos como los AVK, llegando a ser incluso más seguros<sup>79,81,83,84,86-97</sup>. La evidencia acerca de su efectividad y seguridad ha generado que las guías de actuación clínica los posicionen como fármacos de primera elección en la prevención del ictus en pacientes con FANV<sup>1,46</sup>. Sin embargo, dada su reciente aparición, no hay una experiencia amplia sobre su uso en la vida real, sobre todo a largo plazo. Aunque la seguridad y efectividad han sido bien demostradas en el contexto de los ensayos clínicos, puede haber diferencias importantes en la selección, tratamiento y gestión de los pacientes en la práctica clínica real respecto a los ensayos clínicos. Las características clínicas de los pacientes, la menor intensidad o adherencia en el seguimiento o la variación en las dosis apropiadas pueden ser motivos de discrepancia en alcanzar los resultados de los ensayos clínicos. Por ello nos parece importante estudiar con detalle la aparición de eventos adversos y los factores asociados a los mismos en nuestra población.

La disponibilidad de varios ACODs permite elegir y adaptar cada uno de ellos en base al perfil clínico del paciente. De esta forma, registros previos en vida real han mostrado una menor edad y mejor función renal en los que reciben dabigatrán y un mayor

uso de rivaroxabán y apixabán en pacientes con ictus previo o embolismo sistémico<sup>86,87,98</sup>. No obstante dado que las políticas y visados locales varían no sólo entre países sino incluso también entre comunidades autónomas, nos interesa conocer las características de los pacientes que reciben estos fármacos en nuestro entorno y si son comparables a las descritas en otros registros nacionales e internacionales. Además, aunque los ACODs tienen un perfil favorable de riesgo-beneficio comparado con AVK, la evidencia sobre la efectividad y seguridad cuando se realizan comparaciones indirectas entre ellos sugiere que tanto el apixabán o el dabigatrán presentan disminución de la mortalidad o hemorragia mayor frente los AVK, sin diferencias en el caso del rivaroxabán<sup>86,87</sup>. Por tanto nos interesa conocer si estas diferencias se reflejan en nuestra población.

Distintos trabajos han mostrado el valor predictivo para tromboembolismo y mortalidad de las escalas de riesgo embólico (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y ATRIA) y de las escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT) en cuanto a eventos hemorrágicos. Sin embargo el valor de estos esquemas como predictor de eventos adversos no han sido ampliamente analizados en el contexto de los ACODs<sup>40,42-45,47,55-57</sup>.

Por todos los motivos mencionados, nos parece de gran interés conocer las características de los pacientes que están recibiendo estos nuevos fármacos, bajo condiciones de la práctica clínica habitual; así como la incidencia real de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas, la mortalidad observada en el seguimiento y los factores asociados a la aparición de estos eventos. Además pretendemos valorar la utilidad de las escalas de riesgo tromboembólicas y hemorrágicas en esta población.

---

# HIPÓTESIS

---



### **Hipótesis principal**

1. Los pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs en nuestro medio presentan un perfil clínico distinto a los que han sido incluidos en los diferentes ensayos clínicos, y en base a esto es probable que los factores predictores de eventos clínicos y la capacidad predictiva de las escalas de riesgo embólico y hemorrágico sean diferentes a las descritas en pacientes con FA no tratados con estos agentes.

### **Hipótesis secundarias**

1. La elección del tipo de ACOD prescrito en los pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs puede estar influenciado por la comorbilidad y perfil de riesgo embólico y hemorrágico.
2. No existen diferencias significativas en cuanto a la aparición de eventos clínicos adversos globales en función del tipo de ACOD recibido en pacientes con FANV. Sin embargo, la tasa de complicaciones hemorrágicas ajustada por otros factores es superior en los pacientes que reciben rivaroxabán frente a apixabán o dabigatrán.





---

# **OBJETIVOS**

---



**Objetivos principales:**

1. Describir las características clínicas, las complicaciones tromboembólicas, hemorrágicas y la mortalidad en los pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs.
2. Evaluar los factores predictores de eventos clínicos adversos (ictus o embolismo sistémico, hemorragias relevantes y muerte) en pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs.
3. Evaluar la capacidad predictiva de las escalas de riesgo embólico (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y ATRIA) para predecir ictus o embolia sistémica y muerte en pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs.
4. Evaluar la capacidad predictiva de las escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT) para predecir complicaciones hemorrágicas relevantes en pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs.

**Objetivos secundarios:**

1. Describir las pautas de utilización de los ACODs en los pacientes que inician estos fármacos en nuestro medio.
2. Comparar las características clínicas de los pacientes con FANV que inician tratamiento en función del ACOD.
3. Comparar la aparición de eventos clínicos adversos en pacientes con FANV según el tipo de ACOD recibido.



---

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## **Diseño**

Se trata de un estudio observacional y multicéntrico en el que se empleó un diseño transversal descriptivo para conocer las características de los pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs, y un diseño de cohorte retrospectiva con el que se pretende valorar la incidencia de muerte, ictus isquémico o AIT y embolia sistémica, así como las complicaciones hemorrágicas de la población, y la evaluación de la capacidad de las diferentes escalas de riesgo para predecir estos eventos en la población de estudio.

## **Población de estudio**

La selección de los pacientes en nuestro estudio se realizó mediante el sistema de información de prestación farmacéutica del Servicio Murciano de Salud y Servicio Valenciano de Salud que contiene información de todas las recetas médicas de las áreas de salud evaluadas, debido a la obligatoriedad de la receta electrónica. Durante el periodo del 1 de enero 2013 y el 31 diciembre 2014, se incluyeron consecutivamente todos los pacientes con FA a los que se les prescribió un ACOD por primera vez en las áreas de salud del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia y Hospital de la Vega Baja de Orihuela. El área de salud correspondiente al Hospital Comarcal del Noroeste de Caravaca de la Cruz incluyó los pacientes a los que se les prescribió un ACOD por primera vez entre el periodo comprendido 1 de Enero de 2013 y 31 de Diciembre de 2013. Los pacientes fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión expuestos a continuación.

### ***Criterios de inclusión***

- Pacientes diagnosticados de FANV en los que se inicia tratamiento con ACOD por primera vez.

### ***Criterios de exclusión***

- Indicación de anticoagulación diferente a la FA.
- Indicación de anticoagulación oral con el objetivo de cardioversión eléctrica o farmacológica en pacientes sin indicación de anticoagulación oral a largo plazo.
- Pacientes afectos de miocardiopatía hipertrófica.
- Estenosis mitral de origen reumático de grado moderado o severo.
- Pacientes portadores de prótesis valvular mecánica.
- Pacientes que hayan tomado de forma previa otro ACOD.
- Pacientes en los que la recogida de datos no ha sido posible.

### ***Marco muestral y tipo de muestreo***

El marco muestral, entendido como el “listado” que comprende a las unidades de muestreo se obtuvo mediante el empleo de las bases de datos de prescripción farmacéutica de los hospitales participantes.

### ***Tamaño de la muestra***

El tamaño de la muestra estuvo condicionado por el número de sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y no fueron excluidos durante el periodo de 2 años de registro. Debido a que se registraron todos los sujetos posibles durante el periodo de inclusión establecido, no se calculó el tamaño muestral a través de métodos estadísticos.

### **Fuentes de información y técnica de recogida de datos**

#### ***Fuentes de datos***

La fuente de obtención de datos para esta investigación se ha basado en las historias clínicas digitalizadas en los hospitales participantes y en los centros de atención



primaria de las áreas de salud correspondientes a los hospitales. Por tanto, se puede considerar que los datos de este estudio son fundamentados en datos secundarios, por oposición a los datos primarios (recogidos directa y exclusivamente para la realización de una investigación).

### ***Instrumentos para la recogida de datos***

Se recogió información de la historia clínica electrónica. Para ello se utilizaron los siguientes programas informáticos, proporcionados por la Agencia Valenciana de Salud y el Servicio Murciano de Salud:

- Mizar®: Sistema para la información y gestión de los ingresos hospitalarios y visitas a Urgencias en cualquier hospital de la provincia de Alicante y los resultados de pruebas de laboratorio y radiológicas.
- Abucasis®: Sistema para la gestión sanitaria desarrollado para la Agencia Valenciana de Salud, que integra la información de atención primaria y especializada.
- Base de datos de ecocardiogramas Hospital de la Vega Baja: Programa realizado en FileMaker que recoge los datos de las ecocardiografías realizadas por el Servicio de Cardiología del Hospital de la Vega Baja.
- Blue®: Sistema para la gestión y control de productos de hemodonación en el Hospital de la Vega Baja.
- Ágora Plus® (INFO-Servicio Murciano de Salud, Murcia, España) y SELENE® (Siemens Health Services, Madrid, España): Sistemas para la gestión sanitaria desarrollados para la Servicio Murciano de Salud, que integran la información de atención primaria y especializada
- Xcelera® (PhilipsMedical Systems): Sistema de gestión y almacenamiento de imágenes.

La recogida de datos extraídos de los informes que figuran en los servicios antes mencionados se realizó sobre un cuaderno de recogida de datos diseñado para este propósito, y que contiene precodificadas las variables de estudio. Los promotores del estudio, a su vez investigadores principales, conservaron los cuadernos de recogida de datos debidamente custodiados. No se recogieron los nombres ni las iniciales de los sujetos ni se facilitaron datos a terceras personas ajenas al estudio.

El investigador coordinador ha llevado durante el periodo de estudio un control de calidad según las normas de buenas prácticas clínicas para garantizar que se generan, registran y comunican los datos de acuerdo con el protocolo, las normas de buenas prácticas y los requerimientos legales aplicables.

### ***Controles de calidad de los datos recogidos***

Tal y como se ha expuesto anteriormente, los datos extraídos de las historias clínicas se consignaron sobre un cuaderno de recogida de datos diseñado para este propósito, y que contiene precodificadas las variables del estudio. La calidad de la información recogida dependerá de los distintos errores que puedan haber coincidido en la historia clínica, en la entrevista clínica y en el uso de otras fuentes de información sobre la evolución del paciente; también dependerá de las personas que realizaron tal actividad y todo el proceso de análisis podría ser erróneo si los datos no son recogidos correctamente, por ello se realizó:

- A. En las fases previas al inicio de la recogida de datos: se formó y entrenó adecuadamente a las personas responsables de la recogida de datos.
- B. Durante la recogida de datos: se procedió al control, revisión y corrección de errores e inconsistencias subsanables de todos y cada uno de los cuadernos de recogida de datos. Todos los controles metodológicos y de calidad, previos a los análisis principales y a la fase de interpretación de los datos, se realizaron utilizando las técnicas habituales de detección y corrección de errores.

C. Durante el análisis de los datos recogidos: se llevó a cabo un control de la información obtenida realizada como parte integrante y previa al análisis estadístico de los datos. Este control de la información obtenida implicó cuatro fases:

1. Introducción de datos en el ordenador.
2. Depuración de los datos.
3. Transformación de los datos.
4. Análisis exploratorio o análisis preliminar de los datos.

## **Variables del estudio**

### ***Variables basales***

#### *A. Variables administrativas y de gestión:*

- ***Número de historia clínica:*** Número automático asignado por el programa informático de admisión del hospital. Variable cuantitativa discreta.
- ***Fecha de prescripción del anticoagulante oral directo:*** Variable tipo fecha (DD-MM-AA). Se considerará la fecha de inclusión en el registro.

#### *B. Variables Clínicas y sociodemográficas*

- ***Fecha de nacimiento:*** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- ***Edad:*** variable cuantitativa continua expresada en años.
- ***Raza:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No). Afroamericana frente al resto.
- ***Sexo:*** variable cualitativa dicotómica (femenino y masculino).
- ***Peso:*** variable cuantitativa continua expresada en kilogramos.
- ***Talla:*** variable cuantitativa continua expresada en centímetros.
- ***Índice de masa corporal:*** variable cuantitativa continua expresada en Kg/m<sup>2</sup>.

- **Frecuencia cardiaca:** variable cuantitativa continua expresada en latidos por minuto.
- **Tensión arterial sistólica:** variable cuantitativa continua expresada en milímetros de mercurio.
- **Tensión arterial diastólica:** variable cuantitativa continua expresada en milímetros de mercurio.
- **Tipo de fibrilación auricular:** variable cualitativa politópica (diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración o permanente). Las definiciones de la clasificación de la FA se realizó de acuerdo a las guías clínicas europeas de manejo y tratamiento de FA<sup>1</sup>:
  - Primer diagnóstico: Episodio de FA no conocido hasta el momento de la inclusión.
  - Paroxística: Episodio de FA que revierte de forma espontánea y que está presente menos de 7 días.
  - Persistente: Episodio de FA presente más de 7 días o que requiere para su terminación la cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica.
  - Persistente de larga duración: FA continúa de duración de más de 1 año tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardiaco.
  - Permanente: Presencia de FA de forma continua y aceptada por el paciente y el médico.

### *C. Factores de riesgo cardiovascular*

- **Hipertensión arterial:** variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como tensión arterial sistólica superior a 140 mmHg y/o TA diastólica superior a 90 mmHg en al menos dos ocasiones o tratamiento actual con antihipertensivos, o antecedente de HTA reflejado en la historia clínica<sup>43</sup>.

- ***Diabetes mellitus:*** variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como glucosa en ayunas superior a 126 mg/dL o tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, o antecedentes de DM en la historia clínica<sup>43</sup>.
- ***Hábito tabáquico:*** variable cualitativa politópica (fumador activo, exfumador desde hace más de 2 años o no fumador). La variable fue definida como consumo actual o previo de tabaco, según se encontraba recogido en la historia clínica.

#### *D. Comorbilidades:*

- ***Abuso de alcohol:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como consumo de más de 8 unidades/semana o antecedentes de esta entidad en la historia clínica<sup>56</sup>.
- ***Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/asma:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como presencia de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o tratamiento con broncodilatores crónicos.
- ***Ictus y/o accidente isquémico transitorio:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). El ictus fue definido como signos o síntomas de disfunción neurológica secundarios a un infarto en el sistema nervioso central y el AIT definido como signos o síntomas que duran menos de 24 horas sin evidencia de lesión en técnicas de neuroimagen<sup>99</sup>.
- ***Embolismo sistémico:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definido como presencia de una insuficiencia vascular de miembros u órganos internos, asociada a evidencia de oclusión arterial a excepción del sistema nervioso central.
- ***Antecedentes de cardiopatía isquémica:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como diagnóstico previo de infarto de miocardio, angina de pecho, intervencionismo coronario percutáneo o cirugía de bypass coronario<sup>43</sup>.

- **Revascularización coronaria con implante de stent:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Arteriopatía periférica:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como síntomas de claudicación intermitente con índice tobillo-brazo inferior a 0,90, historia de claudicación intermitente e intervencionismo (amputación, bypass o angioplastia)<sup>43</sup>.
- **Enfermedad vascular:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como presencia de cardiopatía isquémica, presencia de placa aórtica compleja o arteriopatía periférica.
- **Insuficiencia cardíaca:** variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como signos y síntomas de insuficiencia derecha y/o izquierda documentados en la historia clínica o evidencia ecocardiográfica de función ventricular izquierda deprimida (fracción de eyección de ventrículo izquierdo inferior a 40%)<sup>43</sup>.
- **Hepatopatía:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como hepatopatía crónica o evidencia bioquímica de disfunción hepática significativa (bilirrubina superior a 2 veces el límite superior de la normalidad, asociada a elevación de enzimas hepáticas o fosfatasa alcalina superior a 3 veces el límite superior de la normalidad)<sup>56</sup>.
- **Enfermedad renal crónica:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como la presencia de filtrado glomerular renal inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> según ecuación CKD-EPI.
- **Trasplante renal o Hemodiálisis:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como necesidad de hemodiálisis o diálisis peritoneal o antecedente previo de trasplante renal<sup>56</sup>.
- **Hemorragia intracraneal:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como ictus de etiología hemorrágica, hemorragia epidural, subdural o subaracnoidea.

- **Hemorragia mayor:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). El sangrado mayor se definió como sangrado fatal, sangrado sintomático en un órgano o sitio crítico (intracraneal, intraocular, intraespinal, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental), sangrado que cause una caída de hemoglobina de 2 g/dL o que precisa transfusión de 2 o más concentrados de hematíes<sup>54</sup>.
- **Hemorragia digestiva mayor:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No). El sangrado mayor gastrointestinal se definió como sangrado a nivel del tracto digestivo fatal, sintomático que cause una caída de hemoglobina de 2 g/dL o que precisa transfusión de 2 o más concentrados de hematíes<sup>54</sup>.
- **INR lábil previo:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como INR inestable, alto o poco tiempo en rango terapéutico (<60%)<sup>56</sup>.

#### E. Escalas de riesgo

- **CHADS<sub>2</sub>:** variable cuantitativa continua de 0 a 6 puntos. El cálculo de la puntuación fue realizado mediante sistema de puntuación descrito en la tabla 2.
- **CHADS<sub>2</sub> cualitativo:** variable cualitativa politópica (riesgo bajo, intermedio o alto). Se definió riesgo bajo una puntuación 0, riesgo intermedio como puntuación 1 y riesgo alto puntuaciones superiores o iguales a 2.
- **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc:** variable cuantitativa continua de 0 a 9 puntos. El cálculo de la puntuación fue realizado mediante sistema de puntuación descrito en la tabla 3.
- **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc cualitativo:** variable cualitativa politópica (riesgo bajo, intermedio o alto). Se definió riesgo bajo una puntuación 0 así como mujeres sin otros factores de riesgo, riesgo intermedio como varones con un factor de riesgo y riesgo alto puntuaciones superiores o iguales a 2.

- **ATRIA:** variable cuantitativa continua de 0 a 15 puntos. El cálculo de la puntuación fue realizado mediante sistema de puntuación descrito en la tabla 4.
- **ATRIA cualitativo:** variable cualitativa politópica (riesgo bajo, intermedio o alto). Se definió riesgo bajo una puntuación de 0 a 5, riesgo intermedio como puntuación 6 y riesgo alto puntuaciones superiores o iguales a 7.
- **HAS-BLED:** variable cuantitativa continua de 0 a 9 puntos. El cálculo de la puntuación fue realizado mediante sistema de puntuación descrito en la tabla 6.
- **HAS-BLED cualitativo:** variable cualitativa politópica (riesgo bajo, intermedio o alto). Se definió riesgo bajo una puntuación 0 ó 1, intermedio una puntuación de 2 y riesgo alto puntuaciones superiores o iguales a 3.
- **ATRIA (para hemorragia):** variable cuantitativa continua de 0 a 10 puntos. El cálculo de la puntuación fue realizado mediante sistema de puntuación descrito en la tabla 7.
- **ATRIA cualitativo (para hemorragia):** variable cualitativa politópica (riesgo bajo, intermedio o alto). Se definió riesgo bajo una puntuación 0-3, intermedio una puntuación de 4 y riesgo alto puntuaciones superiores o iguales a 5.
- **ORBIT:** variable cuantitativa continua de 0 a 7 puntos. El cálculo de la puntuación fue realizado mediante sistema de puntuación descrito en la tabla 8.
- **ORBIT cualitativo:** variable cualitativa politópica (riesgo bajo, intermedio o alto). Se definió riesgo bajo una puntuación 0-2, intermedio una puntuación de 3 y riesgo alto puntuaciones superiores o iguales a 4.



---

*F. Variables Analíticas:*

- ***Creatinina:*** variable cuantitativa continua expresada en mg/dL en la analítica más reciente en el momento de la inclusión.
- ***Filtrado glomerular estimado por CKD-EPI:*** variable cuantitativa continua expresada en ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- ***Hemoglobina:*** variable cuantitativa continua expresada en g/dL en la analítica más reciente en el momento de la inclusión. Se definió anemia como la presencia de hemoglobina inferior a 13 g/dL en varones y menor a 12 g/dL en mujeres.

*G. Variables ecocardiográficas:*

- ***Prótesis valvular biológica:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No), referida según historia clínica.
- ***Valvulopatía significativa:*** Recogidas como variables cualitativas dicotómicas (Si/No). Se definió la enfermedad valvular significativa como la presencia de cualquier gradiente de regurgitación o más de una válvula con significación hemodinámica (grado moderado/severo) y/o síntomas relacionados según se encontraran recogidas en la historia clínica.
- ***Localización valvulopatía significativa:*** Variable cualitativa dicotómica (mitral/aórtica).
- ***Mecanismo valvulopatía significativa:*** Variable cualitativa dicotómica (estenosis/insuficiencia).
- ***Fracción de eyección de ventrículo izquierdo:*** Variable cuantitativa continua expresada en porcentaje según la ecocardiografía más cercana a la fecha de inclusión.

*H. Tratamiento médico:*

- ***Tratamiento anticoagulante prescrito:*** Variable cualitativa politópica (rivaroxabán, apixabán, dabigatrán).
- ***Dosis pautada:*** Variable cuantitativa discreta.
- ***Pauta de administración:*** Variable cualitativa dicotómica (cada 12 h/cada 24 h).
- ***Especialidad del médico prescriptor:*** Variable cualitativa politópica (cardiología, médico atención primaria, urgencias, medicina interna, neurología, hematología, otros).
- ***Anticoagulante previo:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No) que expresa la toma o no de AVK con anterioridad a la nueva prescripción.
- ***Ácido acetilsalicílico:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- ***Inhibidores de la P2Y12:*** Variable cualitativa politópica (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).
- ***Otros antiagregantes:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- ***Bloqueadores beta:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- ***Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- ***Antialdosterónicos:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- ***Diuréticos de asa:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- ***Amiodarona:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- ***Dronedarona:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- ***Antagonistas del calcio no dihidropiridinas:*** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

- **Corticoides:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Antinflamatorios no esteroideos:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

### *Variables en el seguimiento*

#### *A. Eventos tromboembólicos:*

- **Ictus isquémico o accidente isquémico transitorio o embolismo sistémico:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha ictus isquémico o accidente isquémico transitorio o embolismo sistémico:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Ictus isquémico:** Síntomas y signos de disfunción neurológica secundarios a un infarto isquémico del sistema nervioso central con evidencia de lesión en técnicas de neuroimagen<sup>99</sup>. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha ictus:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Accidente isquémico transitorio:** Signos/síntomas de disfunción neurológica que duran menos de 24 horas y sin evidencia de lesión en técnicas de neuroimagen<sup>99</sup>. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha de accidente isquémico transitorio:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Embolismo sistémico:** Oclusión vascular aguda de una extremidad u órgano, documentado por medio de imágenes, cirugía, o autopsia a excepción de cerebro, corazón, ojos o pulmón<sup>99</sup>. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha embolismo sistémico:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).

#### *B. Eventos hemorrágicos:*

- **Hemorragia relevante:** Hemorragia mayor y menor clínicamente relevante. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

- **Fecha hemorragia relevante:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Hemorragia mayor:** Sangrado fatal, sangrado sintomático en un órgano o sitio crítico (intracraneal, intraocular, intraespinal, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental) o sangrado que cause una caída de hemoglobina de 2 g/dL o que precise transfusión de 2 o más concentrados de hematíes<sup>54</sup>. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha hemorragia mayor:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Localización de la hemorragia mayor:** Variable cualitativa politópica (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico, intramuscular, digestivo, otorrinolaringológico, genitourinario, pulmonar, mediastino, partes blandas/hematoma).
- **Hemorragia menor:** Todas las hemorragias que no sean considerados mayores<sup>100</sup>. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Relevancia clínica de la hemorragia menor:** Hemorragia menor que precisa ingreso hospitalario, un tratamiento específico médico o quirúrgico del sangrado o un cambio en el tratamiento antitrombótico (incluido la interrupción o discontinuación del tratamiento)<sup>100</sup>. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha hemorragia menor:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Localización hemorragia menor:** Variable cualitativa politópica (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico, intramuscular, digestivo, otorrinolaringológico, genitourinario, pulmonar, mediastino, partes blandas/hematoma).
- **Hemorragia intracraneal:** Signos/síntomas de disfunción neurológica y/o cefalea debido a acumulación de sangre a nivel epidural, subdural, subaracnoideo, intracerebral o intraventricular no precedido de traumatismo<sup>99</sup>. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

- **Fecha hemorragia intracraneal:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Transfusión sin hemorragia:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha transfusión:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).

### C. Mortalidad:

- **Éxito:** Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- **Fecha de éxito:** Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- **Causa éxito:** Variable cualitativa politópica (cardiovascular, no cardiovascular, indeterminada)
- **Muerte cardiovascular:** Muerte secundaria a infarto agudo de miocardio, muerte súbita, ICC, ictus, procedimiento cardiovascular, hemorragia cardiovascular u otras causas cardiovasculares como tromboembolismo pulmonar, isquemia mesentérica,...<sup>99</sup>. Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

### Periodo de observación

El periodo de observación comprendió desde la fecha de inicio hasta la fecha de fin de estudio. La fecha de inicio de estudio fue la fecha de primera prescripción del ACOD. Se estableció una fecha fin de estudio común para todos los pacientes incluidos (28 de febrero de 2016), si bien para el caso de los pacientes fallecidos durante el seguimiento la fecha fin de estudio fue la fecha de muerte. Tal y como se ha mencionado anteriormente, los eventos del estudio durante el seguimiento fueron recogidos a través de la revisión de historias clínicas electrónicas y contacto telefónico con los pacientes o familiares en caso de defunción.

### Análisis de los datos y consideraciones estadísticas

Las variables continuas normales se resumieron utilizando media y desviación estándar. Debido a la distribución no normal de la variable tiempo de seguimiento se

expresó como mediana, rango intercuartil, mínimo y máximo. Las variables categóricas se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas.

Para la comparación de variables se emplearon diferentes test estadísticos. En el caso de las variables con distribución normal: si una variable es de tipo cuantitativo y la otra categórica, para la comparación de las medias con una variable dicotómica se utilizó la prueba estadística t de Student. En los casos en que la variable cualitativa tuviera más de 2 categorías, se utilizó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) tras comprobar que se cumplían los supuestos del modelo (independencia, normalidad e igualdad de varianzas). En el caso de la variable tiempo de seguimiento se emplearon el test de la U de Mann-Whitney cuando la variable cualitativa tuvo 2 niveles, y el test de Kruskal-Wallis si la medición cualitativa tuvo 3 niveles o más.

En el caso de ambas variables de tipo categórico, se realizó una tabulación cruzada (tablas de contingencia) empleando el estadístico chi-cuadrado de Pearson para contrastar la hipótesis de independencia (en tablas rxs) o el test de Fisher (en tablas 2x2).

Para describir la aparición de los eventos a lo largo del seguimiento, tanto en la población total como en cada uno de los grupos de tratamiento ACODs, se emplearon análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier. El estadístico empleado para comparar los grupos de tratamiento con ACODs fue el log-rank test. Para estudiar la asociación entre las distintas variables independientes y los eventos en el seguimiento (muerte, eventos tromboembólicos y complicaciones hemorrágicas), se realizó un primer análisis univariante de regresión de Cox, calculando la razón instantánea de riesgo o Hazard Ratio (HR) (con su intervalo de confianza al 95% y la significación estadística en cada caso). En el análisis univariante se incluyeron todas las variables clínicas, ecocardiográficas y analíticas que pudieran condicionar la aparición de cada evento. Así mismo, se calcularon las HR de la puntuación en las escalas de riesgo tromboembólico y de hemorragia para la aparición de los distintos eventos clínicos en el seguimiento. Para los análisis comparativos 2 a 2 entre los diferentes ACODs también se calcularon todas las HR mediante análisis de regresión univariados.

Posteriormente, para identificar los factores independientes de eventos en el seguimiento se realizaron análisis de regresión de Cox multivariante en los que se incluyeron aquellas variables asociadas a los eventos en los análisis univariantes y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste. Previo al inicio de la recogida de los datos, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar las variables con importancia en la aparición de eventos. Finalmente, antes de la realización de los análisis de regresión se eliminaron todas aquellas variables con una varianza cercana a cero y aquellas que podrían causar problemas de colinealidad debido a su alta correlación.

La capacidad de discriminación de las diferentes escalas de riesgo embólico y hemorrágico para la predicción de eventos se evaluó mediante curvas ROC y la determinación de áreas bajo la curva. Para la comparación de las mismas se empleó el método de deLong. La calibración de las escalas para predecir eventos se evaluó mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Para los análisis estadísticos se emplearon los programas estadísticos SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), MedCalc (Versión 4.8.1) y STATA v13.0 (Stata Corp LP.; Texas, USA).

### **Aspectos éticos**

El estudio se ha realizado en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki.





---

## **RESULTADOS**

---



## Análisis descriptivo de la población y eventos clínicos

### *Características clínicas de la población*

Durante el periodo del estudio se incluyeron un total de 973 pacientes con FA a los que se les prescribió un ACOD con la finalidad de la prevención tromboembólica. Las características clínicas basales de los pacientes están resumidas en la tabla 10. La edad media de los pacientes incluidos fue  $76 \pm 9$  años, siendo el 38,3% de los pacientes mayor de 80 años y un 54,4% mujeres. Los pacientes presentaron una elevada comorbilidad (84,8% HTA, 29,9% DM, 20,2% antecedente de ictus y/o AIT, 16,9% ICC y el 34,9% presentaban filtrado glomerular estimado inferior a  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ). La media de los valores obtenidos con las principales escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico fueron  $\text{CHADS}_2 = 2,3 \pm 1,3$  puntos,  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 3,9 \pm 1,6$  puntos y  $\text{HAS-BLED} = 1,6 \pm 0,9$  puntos.

*Tabla 10. Características clínicas de la población*

	Todos (n = 973)	N *
<b>Características clínicas</b>		
Edad (años)	$76 \pm 9$	973
Raza Caucásica	970 (99,7)	973
Sexo femenino	529 (54,4)	973
Peso (Kg)	$79 \pm 16$	819
IMC ( $\text{Kg/m}^2$ )	$30,1 \pm 6$	774
Frecuencia cardiaca (lpm)	$80 \pm 22$	888
Tensión arterial sistólica (mmHg)	$136 \pm 20$	910
Tensión arterial diastólica (mmHg)	$75 \pm 12$	909
Primer diagnóstico	296 (30,5)	969
Paroxística	366 (37,8)	968
Persistente-Permanente	602 (61,9)	968
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>		
Hipertensión arterial	825 (84,8)	973
Diabetes mellitus	291 (29,9)	973
Fumador activo	64 (6,6)	973

	Todos (n = 973)	N *
<b>Comorbilidades</b>		
Abuso alcohol	17 (1,7)	973
EPOC y/o Asma	182 (18,7)	973
Ictus y/o AIT	197 (20,2)	973
Embolismo sistémico	9 (0,9)	973
Cardiopatía isquémica	118 (12,1)	972
Stent previo	68 (7)	973
Arteriopatía periférica	37 (3,8)	973
Enfermedad vascular	139 (14,3)	972
Insuficiencia cardiaca	164 (16,9)	973
Hepatopatía	7 (0,7)	973
Enfermedad renal crónica **	339 (34,9)	972
Trasplante renal/Hemodiálisis	4 (0,4)	973
Hemorragia intracraneal	27 (2,8)	973
Hemorragia mayor	82 (8,4)	973
Hemorragia digestiva mayor	35 (3,6)	973
INR lábil previo ***	243 (65)	374
<b>Escalas de riesgo</b>		
CHADS <sub>2</sub>	2,3 ± 1,3	973
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3,9 ± 1,6	870
HAS-BLED	1,6 ± 0,9	970

IMC= Índice de masa corporal expresado en Kg/m<sup>2</sup>; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AIT= Accidente isquémico transitorio; INR= Razón normalizada internacional;

\* Número de pacientes con datos disponibles.

\*\* Enfermedad renal crónica se define como filtrado glomerular estimado por CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

\*\*\*Datos referidos a pacientes con uso de AVK previo y control de INR conocido.

Los valores expresan media ± desviación estándar y n (%).

### ***Características analíticas y ecocardiográficas de la población***

Referente a las variables analíticas y ecocardiográficas, 5 pacientes eran portadores de prótesis valvulares, todas ellas biológicas y un 18,7% los pacientes presentaban enfermedad valvular significativa, con una mayor prevalencia de insuficiencia mitral, seguida de la valvulopatía aórtica. El 11,3% de los pacientes presentaron fracción de eyección de ventrículo izquierdo < 50%.

*Tabla 11. Características analíticas y ecocardiográficas de la población*

	Todos (n = 973)	N *
FG (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	69 ± 20	972
Hemoglobina (g/dL)	13,6 ± 1,8	970
Prótesis valvular biológica	5 (0,5)	973
Enfermedad valvular significativa **	168 (18,7)	908
<i>Insuficiencia mitral</i>	109 (12,2)	908
<i>Estenosis aórtica</i>	39 (4,3)	908
<i>Insuficiencia aórtica</i>	44 (4,9)	908
FEVI ≤ 50%	97 (11,3)	861

FG= Filtrado glomerular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

\* Número de pacientes con datos disponibles.

\*\* Se refiere a valvulopatía de grado moderado-severo.

Los valores expresan media ± desviación estándar y n (%).

### ***Tratamiento médico de la población***

Tal y como muestra la tabla 12, un porcentaje elevado (61,2%) de pacientes no había recibido tratamiento con AVK previo, más de la mitad estaban bajo tratamiento con bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II; y menos del 10% recibían antiinflamatorios no esteroideos o terapia antiagregante concomitante.

Tabla 12. Tratamiento médico de la población

	Todos (n = 973)	N *
AVK previo	377 (38,8)	971
Terapia antiagregante	92 (9,4)	973
AAS	84 (8,6)	973
Bloqueadores beta	541 (55,6)	973
IECA/ ARA II	641 (65,9)	973
Antialdosterónicos	66 (6,8)	973
Diuréticos de asa	315 (32,4)	973
Amiodarona	84 (8,6)	973
Dronedarona	20 (2,1)	973
Calcioantagonistas no hidropiridínicos	195 (20)	973
Corticoides	29 (3)	973
AINEs	23 (2,4)	973

AVK= Antagonistas de la vitamina K; AAS= Ácido acetilsalicílico; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos.

\* Número de pacientes con datos disponibles.

Datos expresados en número (%).

### ***Eventos clínicos en la población***

El 99,8% (n=971) de los pacientes completó el seguimiento, siendo la mediana de 646 días (rango intercuartil: 470-839 y rango 1242). Durante el seguimiento se produjeron 33 ictus y/o AIT y/o embolismos sistémicos, 101 hemorragias relevantes y 102 muertes. En la tabla 13 se exponen detalladamente los eventos clínicos adversos registrados durante el seguimiento.

Tabla 13. Eventos clínicos en la población

	Número (%)	Tasa
<b>Eventos tromboembólicos</b>	33 (3,4)	1,92
<i>Ictus isquémico y/o AIT</i>	30 (3,1)	1,75
<i>Embolismo sistémico</i>	3 (0,3)	0,17
<b>Hemorragias relevantes</b>	101 (10,4)	6,11
<b>Hemorragias relevantes de origen digestivo</b>	40 (4,1)	2,33
<b>Hemorragia intracraneal</b>	5 (0,5)	0,29
<i>Intracerebral/Intraventricular</i>	4 (0,4)	0,23
<i>Subdural</i>	1 (0,1)	0,06
<b>Hemorragia mayor</b>	47 (4,8)	2,76
<i>Digestivo</i>	25 (2,6)	1,46
<i>Hematoma/partes blandas</i>	7 (0,7)	0,40
<i>Otros</i>	15 (1,6)	0,90
<b>Hemorragia menor</b>	123 (12,7)	7,65
<i>Digestivo</i>	32 (3,3)	1,87
<i>Naso-faríngeo</i>	34 (3,5)	1,99
<i>Hematoma/partes blandas</i>	21 (2,2)	1,22
<i>Genitourinario</i>	18 (1,9)	1,05
<i>Pulmonar</i>	10 (1,0)	0,58
<i>Otros</i>	8 (0,8)	0,94
<b>Hemorragia menor relevante</b>	57 (5,9)	3,38
<b>Transfusión sin hemorragia</b>	30 (3,1)	1,75
<b>Cualquier hemorragia</b>	162 (16,7)	10,24
<b>Mortalidad total</b>	102 (10,5)	5,85
<b><i>Mortalidad cardiovascular</i></b>	34 (3,5)	1,95
<b><i>Cardiaca</i></b>	23 (2,4)	1,32
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	14 (1,4)	0,80
<i>Muerte súbita</i>	7 (0,7)	0,40
<i>IAM</i>	2 (0,2)	0,12
<b><i>Vascular</i></b>	7 (0,7)	0,40
<i>Ictus/embolia</i>	5 (0,5)	0,29
<i>Hemorragia</i>	2 (0,2)	0,11
<b><i>Otras causas cardiovasculares</i></b>	4 (0,4)	0,23
<b><i>Mortalidad causa no cardiovascular</i></b>	55 (5,7)	3,16
<i>Enfermedad neoplásica</i>	21 (2,2)	1,20
<i>Infección/Sepsis</i>	16 (1,7)	0,92
<i>Insuficiencia respiratoria</i>	7 (0,7)	0,40
<i>Otros</i>	11 (1,1)	0,64
<b><i>Mortalidad causa indeterminada</i></b>	13 (1,3)	0,74

*AIT = Accidente isquémico transitorio; IAM = Infarto agudo de miocardio..*

*Datos expresados en número (%) y tasa (100 personas-año).*

## Análisis de los eventos tromboembólicos

### *Características clínicas en función de los eventos tromboembólicos*

Durante el seguimiento del estudio se produjeron 33 eventos tromboembólicos, de los cuales 30 correspondieron a ictus isquémicos y/o AIT y 3 a embolias sistémicas. Los pacientes que presentaron fenómenos tromboembólicos fueron de edad más avanzada ( $81 \pm 7$  frente a  $76 \pm 9$  años;  $p < 0,001$ ) y presentaron mayor comorbilidad: antecedentes de ictus y/AIT (51,5% frente a 19,2%;  $p < 0,001$ ), DM (45,5% frente a 29,4%;  $p = 0,048$ ), arteriopatía periférica (12,1% frente a 3,5%;  $p = 0,011$ ), enfermedad renal crónica (54,5% frente a 34,2%;  $p = 0,016$ ) así como antecedentes previos de hemorragia mayor (21,2% frente a 8,0%;  $p = 0,007$ ) o HIC (12,1% frente a 2,4%;  $p = 0,001$ ), que confieren mayores índices de riesgo en las escalas de riesgo tromboembólica (CHADS<sub>2</sub> [ $3,5 \pm 1,2$  frente a  $2,3 \pm 1,2$ ;  $p < 0,001$ ] y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [ $5,2 \pm 1,3$  frente a  $3,9 \pm 1,6$ ;  $p < 0,001$ ]) y hemorrágico (HAS-BLED [ $2,2 \pm 1,2$  frente a  $1,6 \pm 0,9$ ;  $p = 0,001$ ]). En la tabla 14, se presentan las características clínicas de los pacientes en función de los eventos embólicos.

*Tabla 14. Características clínicas según los eventos tromboembólicos*

	No (n= 939)	Si (n= 33)	p
<b>Características clínicas</b>			
Edad (años)	76 ± 9	81 ± 7	<0,001
Raza Caucásica	866 (99,7)	102 (100)	0,552
Sexo femenino	511 (54,4)	18 (54,5)	0,989
Peso (Kg)	80,0 ± 16,3	72,3 ± 13,7	0,015
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30,8 ± 5,7	29,4 ± 5,8	0,208
Frecuencia cardiaca (lpm)	79 ± 21	87 ± 23	0,050
Tensión arterial sistólica (mmHg)	136 ± 20	141 ± 19	0,117
Tensión arterial diastólica (mmHg)	74 ± 12	80 ± 13	0,007
Primer diagnóstico	283 (30,3)	12 (36,4)	0,455
Persistente-Permanente	576 (61,7)	25 (75,8)	0,101



	No (n= 939)	Si (n= 33)	p
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			
Hipertensión arterial	735 (84,5)	31 (93,9)	0,136
Diabetes mellitus	276 (29,4)	15 (45,5)	0,048
Fumador activo	63 (6,7)	1 (3)	0,101
<b>Comorbilidades</b>			
Abuso de alcohol	16 (1,7)	1 (3)	0,568
EPOC y/o Asma	174 (18,5)	8 (24,2)	0,408
Ictus y/o AIT	180 (19,2)	17 (51,5)	<0,001
Embolismo sistémico	8 (0,9)	1 (3)	0,199
Cardiopatía isquémica	113 (12)	5 (15,2)	0,592
Stent previo	67 /7,1)	1 (3)	0,364
Arteriopatía periférica	33 (3,5)	4 (12,1)	0,011
Enfermedad vascular	131 (14,0)	8 (24,2)	0,098
Insuficiencia cardiaca	156 (16,6)	8 (24,2)	0,250
Hepatopatía	7 (0,7)	0 (0)	0,619
Enfermedad renal crónica *	321 (34,2)	18 (54,5)	0,016
Trasplante renal/Hemodiálisis	4 (0,4)	0 (0)	0,707
Hemorragia intracraneal	23 (2,4)	4 (12,1)	0,001
Hemorragia mayor	75 (8)	7 (21,2)	0,007
Hemorragia digestiva mayor	33 (3,5)	2 (6,1)	0,440
INR lábil previo	235 (65,6)	8 (50)	0,199
<b>Escalas de riesgo</b>			
CHADS <sub>2</sub>	2,3 ± 1,2	3,5 ± 1,2	<0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc	3,9 ± 1,6	5,2 ± 1,3	<0,001
HAS-BLED	1,6 ± 0,9	2,2 ± 1,2	0,001

IMC= Índice de masa corporal expresado en Kg/m<sup>2</sup>; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AIT= Accidente isquémico transitorio; INR= Razón normalizada internacional.

\* Enfermedad renal crónica se refiere a filtrado glomerular por CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Los valores expresan media ± desviación estándar y n (%).

### ***Características analíticas y ecocardiográficas en función de los eventos tromboembólicos***

Los pacientes con eventos tromboembólicos presentaron peor filtrado glomerular estimado ( $59 \pm 17$  frente a  $69 \pm 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,002$ ) y más prótesis valvulares biológicas (3% frente a 0,4%;  $p = 0,040$ ). Sin embargo, la función ventricular y la presencia de enfermedad valvular significativa fueron similar en ambos grupos de pacientes.

*Tabla 15. Características analíticas y ecocardiográficas según los eventos tromboembólicos*

	No (n= 939)	Si (n= 33)	p
FG (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	69 $\pm$ 20	59 $\pm$ 17	0,002
Hemoglobina (g/dL)	13,6 $\pm$ 1,8	13,9 $\pm$ 1,6	0,224
Prótesis valvular biológica	4 (0,4)	1 (3)	0,040
Enfermedad valvular significativa *	163 (18,8)	5 (16,7)	0,768
Insuficiencia mitral	107 (12,3)	2 (6,7)	0,350
Estenosis aórtica	37 (4,3)	2 (6,7)	0,526
Insuficiencia aórtica	42 (4,8)	2 (6,7)	0,650
FEVI $\leq$ 50%	94 (11,3)	3 (10,3)	0,873

FG= Filtrado glomerular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

\* Se refiere a valvulopatía de grado moderado-severo.

Los valores expresan media  $\pm$  desviación estándar y n (%).

### ***Tratamiento médico en función de los eventos tromboembólicos***

El tratamiento farmacológico fue similar en los pacientes con y sin eventos tromboembólicos (tabla 16).

Tabla 16. Tratamiento médico según los eventos tromboembólicos

	No (n= 939)	Si (n= 33)	p
AVK previo	361 (38,5)	16 (48,5)	0,249
Terapia antiagregante	87 (9,3)	5 (15,2)	0,256
AAS	80 (8,5)	4 (12,1)	0,469
Bloqueadores beta	519 (55,3)	21 (63,6)	0,342
IECA/ ARAII	620 (66,2)	21 (63,6)	0,776
Antialdosterónicos	64 (6,8)	2 (6,1)	0,865
Diuréticos de asa	300 (31,9)	15 (45,5)	0,103
Amiodarona	83 (8,8)	1 (3,1)	0,243
Dronedarona	20 (2,1)	0 (0)	0,397
Antiarrítmicos	103 (11)	1 (3,1)	0,147
ACA no hidropiridínicos	189 (20,1)	6 (18,2)	0,784
Corticoides	27 (2,9)	2 (6,1)	0,290
AINEs	23 (2,4)	0 (0)	0,363

AVK= Antagonistas de la vitamina K; AAS= Ácido acetilsalicílico; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ACA=Antagonistas del calcio; AINEs= Antinflamatorios no esteroideos.

Datos expresados en número (%)

### ***Factores predictores de eventos tromboembólicos***

Se realizó un análisis de riesgos de regresión de Cox univariado y multivariado para evaluar los factores asociados a eventos tromboembólicos. Como muestra la tabla 17, de las 54 variables evaluadas, 16 se asociaron con el evento tromboembólico. En el análisis multivariante, se incluyeron aquellas variables asociadas a los eventos tromboembólicos de forma estadísticamente significativa y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste.

Tabla 17. Análisis univariable de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de eventos tromboembólicos

	HR (IC 95%)	P
<b>Características clínicas</b>		
Edad (× año)	1,10 (1,05-1,16)	<0,001
Raza Caucásica	--	--
Sexo femenino	1,00 (0,50-1,99)	0,99
Peso (× Kg)	0,97 (0,94-0,99)	0,011
IMC (× Kg/m <sup>2</sup> )	0,95 (0,89-1,02)	0,19
Frecuencia cardiaca (× lpm)	1,01 (1,00-1,03)	0,075
Tensión arterial sistólica (× mmHg)	1,01 (1,00-1,03)	0,19
Tensión arterial diastólica (× mmHg)	1,04 (1,01-1,06)	0,012
Primer diagnóstico	1,24 (0,61-2,51)	0,56
Persistente-Permanente	2,05 (0,92-4,54)	0,077
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>		
Hipertensión arterial	2,67 (0,64-11,15)	0,18
Diabetes mellitus	2,14 (1,08-4,24)	0,030
Fumador activo	1,36 (0,92-2,02)	0,13
<b>Comorbilidades</b>		
Abuso de alcohol	1,78 (0,24-13,01)	0,57
EPOC y/o Asma	1,37 (0,62-3,03)	0,44
Ictus y/o AIT	4,58 (2,31-9,07)	<0,001
Embolismo sistémico	3,15 (0,43-23,06)	0,26
Cardiopatía isquémica	1,46 (0,56-3,77)	0,44
Stent previo	0,43 (0,06-3,19)	0,41
Arteriopatía periférica	4,75 (1,67-13,55)	0,004
Enfermedad vascular	2,22 (1,00-4,93)	0,050
Insuficiencia cardiaca	1,83 (0,83-4,07)	0,14
Hepatopatía	--	--
Enfermedad renal crónica *	2,62 (1,32-5,22)	0,006
Trasplante renal/Hemodiálisis	--	--
Hemorragia intracraneal	5,64 (1,98-16,09)	0,001
Hemorragia mayor	3,35 (1,45-7,73)	0,005
Hemorragia digestiva mayor	2,02 (0,48-8,43)	0,34
INR lábil previo	0,57 (0,22-1,53)	0,27

	HR (IC 95%)	P
<b>Escalas de riesgo</b>		
CHADS <sub>2</sub> (× punto)	1,98 (1,56-2,52)	<0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc (× punto)	1,74 (1,40-2,18)	<0,001
HAS-BLED (× punto)	1,86 (1,34-2,57)	<0,001
<b>Parámetros analíticos y ecocardiográficos</b>		
FG (CKD-EPI) (× ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,97 (0,95-0,99)	0,001
Hemoglobina (× g/dL)	1,10 (0,89-1,35)	0,38
Prótesis valvular biológica	8,62 (1,17-63,44)	0,034
Enfermedad valvular significativa **	0,98 (0,38-2,56)	0,97
Insuficiencia mitral	0,60 (0,14-2,50)	0,48
Estenosis aórtica	1,71 (0,41-7,17)	0,47
Insuficiencia aórtica	1,34 (0,32-5,61)	0,69
FEVI ≤ 50% (x %)	1,06 (0,32-3,49)	0,93
<b>Tratamiento médico</b>		
AVK previo	1,43 (0,72-2,83)	0,31
Terapia antiagregante	1,87 (0,72-4,83)	0,20
AAS	1,56 (0,55-4,44)	0,41
Bloqueadores beta	1,42 (0,70-2,89)	0,33
IECA/ ARAII	0,86 (0,42-1,75)	0,68
Antialdosterónicos	1,05 (0,25-4,40)	0,95
Diuréticos de asa	2,00 (1,01-3,97)	0,048
Amiodarona	0,34 (0,05-2,47)	0,29
Dronedarona	--	--
Antiarrítmicos	0,26 (0,04-1,91)	0,19
ACA no hidropiridínicos	0,93 (0,39-2,26)	0,89
Corticoides	2,51 (0,60-10,51)	0,21
AINEs	--	--

IMC= Índice de masa corporal expresado en Kg/m<sup>2</sup>; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AIT= Accidente isquémico transitorio; INR= Razón normalizada internacional; FG= Filtrado glomerular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo; AVK= Antagonistas de la vitamina K; AAS= Ácido acetilsalicílico; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ACA=Antagonistas del calcio; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos.

\* Enfermedad renal crónica se refiere a filtrado glomerular por CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

\*\* Se refiere a valvulopatía de grado moderado-severo.

En el análisis de riesgos de regresión de Cox multivariante los factores predictores independientes de eventos tromboembólicos fueron la edad (por año; HR = 1,09; IC del 95%, 1,03-1,15; p = 0,003), antecedente de ictus y/o AIT (HR = 3,21; IC del 95%, 1,54-6,72; p = 0,002) y la enfermedad vascular (HR = 2,44; IC del 95%, 1,08-5,54; p = 0,033) (Tabla 18). El estadístico C del modelo para la predicción del riesgo de eventos tromboembólicos fue 0,77 (IC del 95%, 0,69-0,84; p <0,001).

*Tabla 18. Análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de eventos tromboembólicos*

	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad (x año)	1,10 (1,05-1,16)	<0,001	1,09 (1,03-1,15)	0,003
Sexo femenino	1,00 (0,50-1,99)	0,99	--	ns
Hipertensión arterial	2,67 (0,64-11,15)	0,18	--	ns
Diabetes mellitus	2,14 (1,08-4,24)	0,030	--	ns
Ictus y/o AIT	4,58 (2,31-9,07)	<0,001	3,21 (1,54-6,72)	0,002
Enfermedad vascular	2,22 (1,00-4,93)	0,050	2,44 (1,08-5,54)	0,033
Insuficiencia cardiaca	1,83 (0,83-4,07)	0,14	--	ns
Hemorragia mayor	3,35 (1,45-7,73)	0,005	--	ns
FG (CKD-EPI) (x ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,97 (0,95-0,99)	0,001	--	ns
FEVI ≤ 50% (x %)	1,06 (0,32-3,49)	0,93	--	ns

*AIT= Accidente isquémico transitorio; FG= Filtrado glomerular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo.*

## **Análisis de las hemorragias relevantes**

### *Características clínicas en función de las hemorragias relevantes*

A lo largo del seguimiento del estudio se registraron 101 episodios de hemorragias relevantes (47 hemorragias mayores y 57 hemorragias menores relevantes). La localización gastrointestinal fue la más frecuente (39,6%). Los pacientes con hemorragias relevantes presentaron mayor edad ( $78 \pm 9$  frente a  $76 \pm 9$  años; p = 0,033) y mayor frecuencia

de FA permanente-persistente (73% frente a 60,9%;  $p = 0,018$ ) e ICC (23,8% frente a 16,1%;  $p = 0,051$ ). Además, estos pacientes también presentaron puntuaciones más elevadas en las escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico. En la tabla 19 se exponen las características clínicas de los pacientes en función de la aparición de las complicaciones.

*Tabla 19. Características clínicas según las hemorragias relevantes*

	No (n= 871)	Si (n= 101)	p
<b>Características clínicas</b>			
Edad (años)	76 ± 9	78 ± 9	0,033
Raza Caucásica	868 (99,7)	101 (100)	0,555
Sexo femenino	481 (55,2)	48 (47,5)	0,141
Peso (Kg)	79,6 ± 16,4	77,7 ± 15,4	0,297
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30,8 ± 5,7	29,7 ± 5,8	0,092
Frecuencia cardíaca (lpm)	79 ± 21	83 ± 27	0,140
Tensión arterial sistólica (mmHg)	136 ± 20	136 ± 21	0,939
Tensión arterial diastólica (mmHg)	75 ± 12	76 ± 13	0,339
Primer diagnóstico	266 (30,6)	29 (29)	0,735
Persistente-Permanente	528 (60,9)	73 (73)	0,018
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			
Hipertensión arterial	740 (85,2)	84 (83,2)	0,635
Diabetes mellitus	261 (30)	30 (29,7)	0,957
Fumador activo	56 (6,4)	8 (7,9)	0,381
<b>Comorbilidades</b>			
Abuso de alcohol	13 (1,5)	4 (4)	0,073
EPOC y/o Asma	158 (18,1)	24 (23,8)	0,170
Ictus y/o AIT	170 (19,5)	27 (26,7)	0,088
Embolismo sistémico	9 (1)	0 (0)	0,305
Cardiopatía isquémica	103 (11,8)	15 (14,9)	0,380
Stent previo	58 (6,7)	10 (9,9)	0,227
Arteriopatía periférica	33 (3,8)	4 (4)	0,932

	No (n= 871)	Si (n= 101)	p
Enfermedad vascular	13 (14,1)	16 (15,8)	0,644
Insuficiencia cardiaca	140 (16,1)	24 (23,8)	0,051
Hepatopatía	5 (0,6)	2 (2)	0,114
Enfermedad renal crónica *	305 (35,1)	34 (33,7)	0,781
Trasplante renal/Hemodiálisis	3 (0,3)	1 (1)	0,337
Hemorragia intracraneal	24 (2,8)	3 (3)	0,901
Hemorragia mayor	72 (8,3)	10 (9,9)	0,576
Hemorragia digestiva mayor	31 (3,6)	4 (4)	0,838
INR lábil previo	212 (65,2)	31 (63,3)	0,788
<b>Escalas de riesgo</b>			
CHADS <sub>2</sub>	2,3 ± 1,3	2,6 ± 1,2	0,005
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3,9 ± 1,6	4,2 ± 1,5	0,057
HAS-BLED	1,6 ± 0,9	1,9 ± 1,0	0,001

IMC= Índice de masa corporal expresado en Kg/m<sup>2</sup>; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AIT= Accidente isquémico transitorio; INR= Razón normalizada internacional.

\* Enfermedad renal crónica se refiere a filtrado glomerular por CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Los valores expresan media ± desviación estándar y n (%).

### **Características analíticas y ecocardiográficas en función de las hemorragias relevantes**

Los pacientes que experimentaron hemorragias relevantes presentaron similar función renal y cifras de hemoglobina que los que no presentaron este tipo de eventos. Por otro lado, la enfermedad valvular significativa (30,9% frente a 17,3%; p = 0,001) fue más frecuente en los pacientes con hemorragias relevantes, mientras que no existieron diferencias de función ventricular izquierda en ambos grupos (Tabla 20).



*Tabla 20. Características analíticas y ecocardiográficas según las hemorragias relevantes*

	No (n= 871)	Si (n= 101)	p
FG (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	69 ± 20	70 ± 20	0,604
Hemoglobina (g/dL)	13,6 ± 1,8	13,3 ± 1,6	0,124
Prótesis valvular biológica	5 (0,6)	0 (0)	0,445
Enfermedad valvular significativa *	139 (17,3)	29 (30,9)	0,001
<i>Insuficiencia mitral</i>	91 (11,3)	18 (19,1)	0,028
<i>Estenosis aórtica</i>	27 (3,4)	12 (12,8)	<0,001
<i>Insuficiencia aórtica</i>	39 (4,9)	5 (5,3)	0,844
FEVI ≤ 50%	84 (10,9)	13 (14)	0,381

FG= Filtrado glomerular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

\* Se refiere a valvulopatía de grado moderado-severo.

Los valores expresan media ± desviación estándar y n (%).

### ***Tratamiento médico en función de las hemorragias relevantes***

Los pacientes que presentaron hemorragias relevantes presentaron más frecuentemente uso previo de AVK previo (48,5% frente a 37,7%; p = 0,036) y tratamiento concomitante con antiagregantes (14,9% frente a 8,8%; p=0,051), sin encontrar diferencias en el resto de fármacos recogidos. La tabla 21 presenta el tratamiento médico de la población en función de la aparición del evento en el seguimiento.

Tabla 21. Tratamiento médico según las hemorragias relevantes

	No (n= 871)	Si (n= 101)	p
AVK previo	328 (37,7)	49 (48,5)	0,036
Terapia antiagregante	77 (8,8)	15 (14,9)	0,051
AAS	72 (8,3)	12 (11,9)	0,221
Bloqueadores beta	479 (55)	61 (60,4)	0,301
IECA/ ARAII	572 (65,7)	69 (68,3)	0,595
Antialdosterónicos	57 (6,5)	9 (8,9)	0,371
Diuréticos de asa	281 (32,3)	34 (33,7)	0,776
Amiodarona	76 (8,7)	8 (7,9)	0,785
Dronedarona	20 (2,3)	0 (0)	0,124
Antiarrítmicos	96 (11)	8 (7,9)	0,340
ACA no hidropiridínicos	176 (20,2)	19 (18,8)	0,740
Corticoides	24 (2,8)	5 (5,2)	0,220
AINEs	21 (2,4)	2 (2,1)	0,787

AVK= Antagonistas de la vitamina K; AAS= Ácido acetilsalicílico; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ACA=Antagonistas del calcio; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos.

Datos expresados en número (%).

### ***Factores predictores de hemorragias relevantes***

En el análisis univariado de riesgos de regresión de Cox, de las 54 variables evaluadas, 12 se asociaron con el evento de hemorragia relevante (Tabla 22). A continuación, se realizó un análisis multivariado de riesgos de regresión de Cox en el que se incluyeron las variables asociadas de forma estadísticamente significativa en el análisis univariado y las que fueron consideradas a priori como importantes para el ajuste (sexo, HTA, anemia, enfermedad renal crónica y antecedente de hemorragia mayor).

Tabla 22. Análisis univariado de riesgos de regresión de Cox para la predicción de hemorragias relevantes

	HR (IC 95%)	p
<b>Características clínicas</b>		
Edad (× año)	1,03 (1,01-1,06)	0,011
Raza Caucásica	--	--
Sexo femenino	0,75 (0,50-1,11)	0,15
Peso (× Kg)	0,99 (0,98-1,01)	0,21
IMC (× Kg/m <sup>2</sup> )	0,96 (0,92-1,00)	0,065
Frecuencia cardiaca (× lpm)	1,01 (1,00-1,02)	0,17
Tensión arterial sistólica (× mmHg)	1,00 (0,99-1,01)	0,99
Tensión arterial diastólica (× mmHg)	1,01 (0,99-1,03)	0,33
Primer diagnóstico	0,89 (0,58-1,39)	0,61
Persistente-Permanente	1,79 (1,14-2,80)	0,012
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>		
Hipertensión arterial	0,81 (0,48-1,36)	0,42
Diabetes mellitus	1,00 (0,64-1,55)	0,99
Fumador activo	1,16 (0,90-1,49)	0,26
<b>Comorbilidades</b>		
Abuso de alcohol	2,52 (0,93-6,85)	0,071
EPOC y/o Asma	1,35 (0,84-2,15)	0,21
Ictus y/o AIT	1,60 (1,03-2,50)	0,037
Embolismo sistémico	--	--
Cardiopatía isquémica	1,45 (0,84-2,52)	0,18
Stent previo	1,63 (0,85-3,13)	0,15
Arteriopatía periférica	1,26 (0,46-3,44)	0,65
Enfermedad vascular	1,30 (0,76-2,22)	0,34
Insuficiencia cardiaca	1,74 (1,09-2,77)	0,021
Hepatopatía	3,27 (0,80-13,26)	0,098
Enfermedad renal crónica *	1,04 (0,69-1,56)	0,84
Trasplante renal/Hemodiálisis	3,45 (0,48-24,78)	0,22
Hemorragia intracraneal	1,18 (0,37-3,73)	0,78
Hemorragia mayor	1,34 (0,70-2,59)	0,38
Hemorragia digestiva mayor	1,33 (0,49-3,61)	0,58
INR lábil previo	0,96 (0,53-1,73)	0,89

	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>p</i>
<b>Escalas de riesgo</b>		
CHADS <sub>2</sub> (× punto)	1,28 (1,10-1,48)	0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (× punto)	1,17 (1,03-1,33)	0,019
HAS-BLED (× punto)	1,45 (1,19-1,77)	<0,001
<b>Parámetros analíticos y ecocardiográficos</b>		
FG (CKD-EPI) (x ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	1,00 (0,99-1,01)	0,93
Hemoglobina (x g/dL)	0,88 (0,79-0,99)	0,030
Prótesis valvular biológica	--	--
Enfermedad valvular significativa **	2,25 (1,44-3,51)	<0,001
<i>Insuficiencia mitral</i>	1,96 (1,16-3,33)	0,012
<i>Estenosis aórtica</i>	3,85 (2,05-7,24)	<0,001
<i>Insuficiencia aórtica</i>	1,09 (0,44-2,67)	0,85
FEVI (x %)	1,54 (0,85-2,77)	0,15
<b>Tratamiento médico</b>		
AVK previo	1,52 (1,02-2,25)	0,040
Terapia antiagregante	1,88 (1,08-3,25)	0,025
AAS	1,59 (0,87-2,91)	0,13
Bloqueadores beta	1,29 (0,86-1,93)	0,23
IECA/ ARAII	1,06 (0,69-1,62)	0,80
Antialdosterónicos	1,74 (0,88-3,46)	0,11
Diuréticos de asa	1,19 (0,79-1,82)	0,41
Amiodarona	0,84 (0,39-1,82)	0,66
Dronedarona	0,05 (0-17,12)	0,31
Antiarrítmicos	0,64 (0,30-1,39)	0,26
ACA no hidropiridínicos	0,94 (0,56-1,56)	0,80
Corticoides	1,86 (0,76-4,57)	0,18
AINEs	0,89 (0,22-3,62)	0,87

*IMC= Índice de masa corporal expresado en Kg/m<sup>2</sup>; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AIT= Accidente isquémico transitorio; INR= Razón normalizada internacional; FG= Filtrado glomerular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo; AVK= Antagonistas de la vitamina K; AAS= Ácido acetilsalicílico; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ACA=Antagonistas del calcio; AINEs= Antinflamatorios no esteroideos.*

\* *Enfermedad renal crónica definida como filtrado glomerular por CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

\*\* *Se refiere a valvulopatía de grado moderado-severo.*

La Tabla 23 muestra de forma detallada los resultados del análisis multivariado de riesgos de regresión de Cox para la predicción de hemorragias relevantes. La edad (por año; HR = 1,03; IC del 95%, 1,01-1,06; p = 0,021), la presencia de valvulopatía significativa (HR = 2,10; IC del 95%, 1,34-3,29; p = 0,001) y la terapia antiagregante concomitante (HR = 1,82; IC del 95%, 1,05-3,17; p = 0,034) fueron los factores predictores de la hemorragia relevante. El estadístico C del modelo fue 0,63 (IC del 95%, 0,57-0,69; p <0,001).

Tabla 23. Análisis multivariante de riesgos de regresión de Cox para la predicción de hemorragias relevantes

	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad (× año)	1,03 (1,01-1,06)	0,011	1,03 (1,01-1,06)	0,021
Sexo femenino	0,75 (0,50-1,11)	0,15	--	ns
Hipertensión arterial	0,81 (0,48-1,36)	0,42	--	ns
Ictus y/o AIT	1,60 (1,03-2,50)	0,037	--	ns
Insuficiencia cardiaca	1,74 (1,09-2,77)	0,021	--	ns
Hemorragia mayor	1,34 (0,70-2,59)	0,38	--	ns
FG (CKD-EPI) (× ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) *	1,00 (0,99-1,01)	0,93	--	ns
Hemoglobina (× g/dL)	0,88 (0,79-0,99)	0,030	--	ns
Enfermedad valvular significativa **	2,25 (1,44-3,51)	<0,001	2,10 (1,34-3,29)	0,001
Terapia antiagregante	1,88 (1,08-3,25)	0,025	1,82 (1,05-3,17)	0,034

AIT= Accidente isquémico transitorio; FG= Filtrado glomerular.

\* Enfermedad renal crónica definida como filtrado glomerular por CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

\*\* Se refiere a valvulopatía de grado moderado-severo

## Análisis de la mortalidad

### *Características clínicas en función de la mortalidad total*

Durante el periodo de estudio se produjeron 102 éxitos (5,85/100 personas-año). La mortalidad no cardiovascular fue la principal causa de muerte (3,16/100 personas-año). Como muestra la tabla 24, los pacientes que fallecieron presentaban mayor edad ( $81 \pm 7$  frente a  $75 \pm 9$  años;  $p < 0,001$ ) y comorbilidades: DM (48% frente a 27,7%;  $p < 0,001$ ), cardiopatía isquémica (20,6% frente a 11,2%;  $p = 0,006$ ), ICC (42,2% frente a 13,9%;  $p < 0,001$ ), arteriopatía periférica (8,8% frente a 3,2%;  $p = 0,005$ ), antecedente de ictus (32,4% frente a 18,9%;  $p < 0,001$ ), enfermedad renal crónica (49,0% frente a 33,3%;  $p = 0,002$ ), antecedente de hemorragia mayor (15,7% frente a 7,6%;  $p = 0,005$ ). Todo ello generó que los fallecidos presentaran una mayor puntuación en todas las escalas de riesgo evaluadas.

Tabla 24. Características clínicas según el evento muerte

	No (n= 869)	Si (n= 102)	p
<b>Características clínicas</b>			
Edad (años)	75 ± 9	81 ± 7	<0,001
Raza Caucásica	866 (99,7)	102 (100)	0,552
Sexo femenino	471 (54,2)	57 (55,9)	0,747
Peso (Kg)	80 ± 16	78 ± 20	0,410
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	31 ± 6	30 ± 7	0,351
Frecuencia cardiaca (lpm)	79 ± 21	84 ± 24	0,034
Tensión arterial sistólica (mmHg)	136 ± 20	132 ± 21	0,057
Tensión arterial diastólica (mmHg)	75 ± 12	74 ± 13	0,598
Primer diagnóstico	267 (30,8)	28 (27,7)	0,521
Persistente-Permanente	527 (60,9)	73 (73)	0,018
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			
Hipertensión arterial	732 (84,2)	91 (89,2)	0,185
Diabetes mellitus	241 (27,7)	49 (48)	<0,001
Fumador activo	61 (7)	3 (2,9)	0,290

	No (n= 869)	Si (n= 102)	P
<b>Comorbilidades</b>			
Abuso de alcohol	15 (1,7)	2 (2)	0,864
EPOC y/o Asma	153 (17,6)	29 (28,4)	0,008
Ictus y/o AIT	164 (18,9)	33 (32,4)	0,001
Embolismo sistémico	7 (0,8)	2 (2)	0,249
Cardiopatía isquémica	97 (11,2)	21 (20,6)	0,006
Stent previo	59 (6,8)	9 (8,8)	0,446
Arteriopatía periférica	28 (3,2)	9 (8,8)	0,005
Enfermedad vascular	114 (13,1)	25 (24,5)	0,002
Insuficiencia cardiaca	121 (13,9)	43 (42,2)	<0,001
Hepatopatía	6 (0,7)	1 (1)	0,743
Enfermedad renal crónica *	289 (33,3)	50 (49)	0,002
Trasplante renal/Hemodiálisis	1 (0,1)	3 (2,9)	<0,001
Hemorragia intracraneal	22 (2,5)	5 (4,9)	0,168
Hemorragia mayor	66 (7,6)	16 (15,7)	0,005
Hemorragia digestiva mayor	27 (3,1)	8 (7,8)	0,015
INR lábil previo	211 (65,7)	32 (61,5)	0,556
<b>Escalas de riesgo</b>			
CHADS <sub>2</sub>	2,2 ± 1,2	3,2 ± 1,3	<0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3,8 ± 1,5	5,1 ± 1,6	<0,001
HAS-BLED	1,6 ± 0,9	2,2 ± 0,9	<0,001

IMC= Índice de masa corporal expresado en Kg/m<sup>2</sup>; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AIT= Accidente isquémico transitorio; INR= Razón normalizada internacional.

\* Enfermedad renal crónica se refiere a filtrado glomerular estimado por CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Los valores expresan media ± desviación estándar y n (%).

### **Características analíticas y ecocardiográficas en función de la mortalidad total**

Tal y como muestra la tabla 25, los pacientes que fallecieron presentaron con mayor frecuencia valvulopatías significativas (34,8% frente a 16,9%; p <0,001), fracción de eyección de ventrículo izquierdo ≤ 50% (20,9% frente a 10,2%; p = 0,003), menores niveles de hemoglobina (12,5 ± 1,8 frente a 13,7 ± 1,7; p <0,001) y peor función renal (62 ± 21 frente a 70 ± 19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tabla 25. Características analíticas y ecocardiográficas según el evento muerte

	No (n= 869)	Si (n= 102)	P
FG (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	70 ±19	62 ± 21	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	13,7 ± 1,7	12,5 ± 1,8	<0,001
Prótesis valvular biológica	4 (0,5)	1 (1)	0,488
Enfermedad valvular significativa *	136 (16,9)	32 (34,8)	<0,001
Insuficiencia mitral	87 (10,8)	22 (23,9)	<0,001
Estenosis aórtica	31 (3,9)	8 (8,7)	0,031
Insuficiencia aórtica	37 (4,6)	7 (7,6)	0,206
FEVI ≤ 50%	79 (10,2)	18 (20,9)	0,003

FG= Filtrado glomerular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

\* Se refiere a valvulopatía de grado moderado-severo.

Los valores expresan media ± desviación estándar y n (%).

### Tratamiento médico en función de la mortalidad total

Los pacientes que fallecieron habían usado más frecuentemente anticoagulación con AVK (52% frente a 37,3%; p = 0,004), y estaban más a menudo bajo terapia antiagregante (16,7% frente a 8,6%; p = 0,009), antialdosterónicos (16,7% frente a 5,6%; p <0,001) y diuréticos de asa (55,9% frente a 29,7%; p <0,001).

Tabla 26. Tratamiento médico según el evento muerte

	No (n= 869)	Si (n= 102)	P
AVK previo	323 (37,3)	53 (52)	0,004
Terapia antiagregante	75 (8,6)	17 (16,7)	0,009
AAS	70 (8,1)	14 (13,7)	0,054
Bloqueadores beta	476 (54,8)	63 (61,8)	0,179
IECA/ ARAII	577 (66,4)	63 (61,8)	0,350
Antialdosterónicos	49 (5,6)	17 (16,7)	<0,001
Diuréticos de asa	258 (29,7)	57 (55,9)	<0,001
Amiodarona	70 (8,1)	14 (13,7)	0,054
Dronedarona	20 (2,3)	0 (0)	0,122
Antiarrítmicos	90 (10,4)	14 (13,7)	0,298
ACA no hidropiridínicos	174 (20)	21 (20,6)	0,893
Corticoides	18 (2,1)	11 (10,8)	<0,001
AINEs	22 (2,5)	1 (1)	0,330

AVK= Antagonistas de la vitamina K; AAS= Ácido acetilsalicílico; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ACA=Antagonistas del calcio; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos.

Datos expresados en número (%).



**Factores predictores de mortalidad total**

A continuación se muestra el análisis univariado y multivariado de riesgos de regresión de Cox de los factores asociados a muerte. En el modelo multivariado se incluyeron aquellas variables asociadas a muerte de forma estadísticamente significativa y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste, excluyendo las escalas de riesgo. Tal y como se muestra en la tabla 27, de las 54 variables evaluadas en el análisis univariante de riesgos de regresión de Cox, 27 se asociaron con el evento de muerte por cualquier causa.

*Tabla 27. Análisis univariado de riesgos de regresión de Cox para la predicción de mortalidad total*

	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Características clínicas</b>		
Edad (× año)	1,09 (1,06-1,12)	<0,001
Raza Caucásica	--	--
Sexo femenino	1,07 (0,72-1,58)	0,74
Peso (× Kg)	0,95 (0,98-1,01)	0,40
IMC (× Kg/m <sup>2</sup> )	0,98 (0,94-1,02)	0,95
Frecuencia cardíaca (× lpm)	1,01 (1,00-1,02)	0,062
Tensión arterial sistólica (× mmHg)	0,99 (0,98-1,00)	0,057
Tensión arterial diastólica (× mmHg)	1,00 (0,98-1,01)	0,74
Primer diagnóstico	0,85 (0,55-1,31)	0,46
Persistente-Permanente	1,80 (1,15-2,82)	0,010
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>		
Hipertensión arterial	1,40 (0,75-2,62)	0,29
Diabetes mellitus	2,29 (1,55-3,38)	<0,001
Fumador activo	0,96 (0,73-1,26)	0,74
<b>Comorbilidades</b>		
Abuso de alcohol	1,09 (0,27-4,43)	0,90
EPOC y/o Asma	1,75 (1,13-2,69)	0,011
Ictus y/o AIT	1,90 (1,25-2,90)	0,003
Embolismo sistémico	1,95 (0,48-7,89)	0,35
Cardiopatía isquémica	1,99 (1,21-3,24)	0,006
Stent previo	1,35 (0,68-2,68)	0,39
Arteriopatía periférica	2,90 (1,46-5,76)	0,002
Enfermedad vascular	2,08 (1,31-3,29)	0,002
Insuficiencia cardíaca	4,20 (2,82-6,21)	<0,001

	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Hepatopatía	1,28 (0,18-9,19)	0,80
Enfermedad renal crónica *	1,96 (1,32-2,89)	0,001
Trasplante renal/Hemodiálisis	11,97 (3,77-38,03)	<0,001
Hemorragia intracraneal	1,97 (0,80-4,83)	0,14
Hemorragia mayor	2,26 (1,33-3,86)	0,003
Hemorragia digestiva mayor	2,66 (1,29-5,48)	0,008
INR lábil previo	0,88 (0,50-1,54)	0,65
<b>Escalas de riesgo</b>		
CHADS <sub>2</sub> (× punto)	1,68 (1,47-1,93)	<0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (× punto)	1,58 (1,39-1,79)	<0,001
HAS-BLED (× punto)	1,73 (1,44-2,09)	<0,001
<b>Parámetros analíticos y ecocardiográficos</b>		
FG (CKD-EPI) (× ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,98 ((0,97-0,99)	<0,001
Hemoglobina (× g/dL)	0,68 (0,61-0,76)	<0,001
Prótesis valvular biológica	2,48 (0,35-17,77)	0,37
Enfermedad valvular significativa **	2,46 (1,59-3,80)	<0,001
Insuficiencia mitral	2,58 (1,59-4,17)	<0,001
Estenosis aórtica	1,93 (0,89-4,18)	0,094
Insuficiencia aórtica	1,57 (0,72-3,39)	0,25
FEVI (×%)	0,96 (0,94-0,98)	<0,001
<b>Tratamiento médico</b>		
AVK previo	1,61 (1,09-2,389)	0,017
Terapia antiagregante	1,94 (1,14-3,30)	0,015
AAS	1,80 (1,03-3,18)	0,040
Bloqueadores beta	1,30 (0,87-1,94)	0,20
IECA/ ARAII	0,79 (0,53-1,17)	0,24
Antialdosterónicos	3,04 (1,78-5,19)	<0,001
Diuréticos de asa	2,93 (1,98-4,34)	<0,001
Amiodarona	1,73 (0,99-3,05)	0,056
Dronedarona	0,05 (0-16,22)	0,124
Antiarrítmicos	1,33 (0,76-2,34)	0,32
ACA no hidropiridínicos	1,09 (0,67-1,76)	0,74
Corticoides	4,46 (2,38-8,35)	<0,001
AINEs	0,43 (0,06-3,12)	0,41

IMC= Índice de masa corporal expresado en Kg/m<sup>2</sup>; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AIT= Accidente isquémico transitorio; INR= Razón normalizada internacional; FG= Filtrado glomerular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo; AVK= Antagonistas de la vitamina K; AAS= Ácido acetilsalicílico; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ACA=Antagonistas del calcio; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos.

\* Enfermedad renal crónica se refiere a FG por CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

\*\* Se refiere a valvulopatía de grado moderado-severo.

En el análisis multivariante de riesgos de regresión de Cox encontramos como predictores independientes la edad (por año; HR = 1,08; IC del 95%, 1,02-1,10;  $p < 0,001$ ), DM (HR = 1,60; IC del 95%, 1,01-2,52;  $p = 0,045$ ), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o asma (HR = 1,66; IC del 95%, 1,04-2,67;  $p = 0,036$ ), la ICC (HR = 2,53; IC del 95%, 1,57-4,06;  $p < 0,001$ ), los niveles de hemoglobina (por g/dL; HR = 0,80; IC del 95%, 0,70-0,90;  $p < 0,001$ ) y la enfermedad valvular significativa (HR = 1,73; IC del 95%, 1,08-2,76;  $p < 0,001$ ). El estadístico C del modelo fue 0,79 (IC del 95%, 0,74-0,84;  $p < 0,001$ ).

*Tabla 28. Análisis multivariante de riesgos de regresión de Cox para la predicción de mortalidad total*

	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	p
Edad (× año)	1,09 (1,06-1,12)	<0,001	1,08 (1,04-1,11)	<0,001
Sexo femenino	1,07 (0,72-1,58)	0,74	--	ns
Persistente-permanente	1,80 (1,15-2,82)	0,010	--	ns
Diabetes mellitus	2,29 (1,55-3,38)	<0,001	1,60 (1,01-2,52)	0,045
EPOC y/o asma	1,75 (1,13-2,69)	0,011	1,66 (1,04-2,67)	0,036
Ictus y/o AIT	1,90 (1,25-2,90)	0,003	--	ns
Cardiopatía isquémica	1,99 (1,21-3,24)	0,006	--	ns
Insuficiencia cardiaca	4,20 (2,82-6,21)	<0,001	2,53 (1,57-4,06)	<0,001
Hemorragia mayor	2,26 (1,33-3,86)	0,003	--	ns
FG (CKD-EPI) (× ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,98 ((0,97-0,99)	<0,001	--	ns
Hemoglobina (× g/dL)	0,68 (0,61-0,76)	<0,001	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Enfermedad valvular significativa	2,46 (1,59-3,80)	<0,001	1,73 (1,08-2,76)	<0,001
FEVI (× %)	0,96 (0,94-0,98)	<0,001	--	ns

*EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AIT= Accidente isquémico transitorio; FG= Filtrado glomerular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo.*

### ***Factores predictores de mortalidad cardiovascular***

Se realizó un análisis univariado y multivariado de riesgos de regresión de Cox para evaluar los factores predictores de muerte de origen cardiovascular. Como muestra la tabla 29, de las 54 variables evaluadas, 25 se asociaron con el evento. En el análisis

multivariante, se incluyeron las variables incluidas en el análisis multivariante de la mortalidad total y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes, excluyendo las escalas de riesgo.

*Tabla 29. Análisis univariado de riesgos de regresión de Cox para la predicción de mortalidad cardiovascular*

	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>p</i>
<b>Características clínicas</b>		
Edad (× año)	1,08 (1,03-1,14)	0,001
Raza Caucásica	--	0,823
Sexo femenino	0,57 (0,29-1,14)	0,111
Peso (× Kg)	0,99 (0,96-1,01)	0,371
IMC (× Kg/m <sup>2</sup> )	0,92 (0,85-1,00)	0,056
Frecuencia cardíaca (× lpm)	1,01 (0,99-1,02)	0,179
Tensión arterial sistólica (× mmHg)	1,01 (0,99-1,02)	0,466
Tensión arterial diastólica (× mmHg)	1,02 (1,00-1,05)	0,116
Primer diagnóstico	0,83 (0,38-1,78)	0,623
Persistente-Permanente	1,94 (0,87-4,31)	0,106
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>		
Hipertensión arterial	0,66 (0,29-1,52)	0,331
Diabetes mellitus	2,23 (1,14-4,38)	0,020
Fumador activo	1,24 (0,82-1,87)	0,304
<b>Comorbilidades</b>		
Abuso de alcohol	1,67 (0,23-12,18)	0,615
EPOC y/o Asma	1,82 (0,87-3,81)	0,113
Ictus y/o AIT	1,73 (0,83-3,61)	0,148
Embolismo sistémico	3,09 (0,42-22,57)	0,267
Cardiopatía isquémica	3,35 (1,60-7,01)	0,001
Stent previo	1,85 (0,65-5,24)	0,249
Arteriopatía periférica	2,88 (0,88-9,41)	0,081
Enfermedad vascular	2,78 (1,33-5,81)	0,007
Insuficiencia cardíaca	8,05 (4,06-15,95)	< 0,001
Hepatopatía	--	0,742
Enfermedad renal crónica *	5,02 (2,40-10,50)	< 0,001
Trasplante renal/Hemodiálisis	--	0,841
Hemorragia intracraneal	3,61 (1,10-11,83)	0,034
Hemorragia mayor	3,10 (1,35-7,13)	0,008

	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Hemorragia digestiva mayor	2,98 (0,91-9,76)	0,071
INR lábil previo	0,75 (0,32-1,79)	0,523
<b>Escalas de riesgo</b>		
CHADS <sub>2</sub> (× punto)	1,69 (1,33-2,14)	< 0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (× punto)	1,48 (1,20-1,82)	< 0,001
HAS-BLED (× punto)	2,01 (1,46-2,75)	<0,001
<b>Parámetros analíticos y ecocardiográficos</b>		
FG (CKD-EPI) (× ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,95 (0,93-0,97)	< 0,001
Hemoglobina (× g/dL)	0,68 (0,56-0,81)	< 0,001
Prótesis valvular biológica	7,55 (1,03-55,37)	0,047
Enfermedad valvular significativa **	3,51 (1,76-7,00)	< 0,001
<i>Insuficiencia mitral</i>	4,06 (1,97-8,39)	< 0,001
<i>Estenosis aórtica</i>	1,48 (0,35-6,19)	0,591
<i>Insuficiencia aórtica</i>	1,88 (0,57-6,15)	0,300
FEVI (×%)	0,93 (0,90-0,95)	< 0,001
<b>Tratamiento médico</b>		
AVK previo	2,52 (1,26-5,03)	0,009
Terapia antiagregante	2,63 (1,14-6,03)	0,023
AAS	1,91 (0,74-4,93)	0,183
Bloqueadores beta	1,70 (0,83-3,49)	0,148
IECA/ ARAII	1,04 (0,51-2,14)	0,914
Antialdosterónicos	3,40 (1,41-8,23)	0,007
Diuréticos de asa	2,63 (1,34-5,17)	0,005
Amiodarona	1,05 (0,32-3,42)	0,942
Dronedarona	--	0,557
Antiarrítmicos	0,81 (0,25-2,64)	0,721
ACA no hidropiridínicos	0,71 (0,28-1,85)	0,486
Corticoides	3,56 (1,09-11,64)	0,036
AINEs	--	0,555

IMC= Índice de masa corporal expresado en Kg/m<sup>2</sup>; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AIT= Accidente isquémico transitorio; INR= Razón normalizada internacional; FG= Filtrado glomerular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo; AVK= Antagonistas de la vitamina K; AAS= Ácido acetilsalicílico; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ACA=Antagonistas del calcio; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos.

\* Enfermedad renal crónica se refiere a FG por CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

\*\* Se refiere a valvulopatía de grado moderado-severo.

En el análisis de multivariante de riesgos de regresión de Cox encontramos como predictores independientes el sexo femenino (HR = 0,43; IC del 95%, 0,20-0,90;  $p = 0,025$ ), la ICC (HR = 3,28; IC del 95%, 1,46-7,40;  $p = 0,004$ ), el filtrado glomerular (por ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; HR = 0,97; IC del 95%, 0,95-0,99;  $p = 0,005$ ), los niveles de hemoglobina (por g/dL; HR = 0,81; IC del 95%, 0,66-0,99;  $p = 0,035$ ) y la enfermedad valvular significativa (HR = 2,40; IC del 95%, 1,12-5,13;  $p = 0,024$ ). El estadístico C del modelo fue 0,81 (IC del 95%, 0,73-0,89;  $p < 0,001$ ).

*Tabla 30. Análisis multivariante de riesgos de regresión de Cox para la predicción mortalidad cardiovascular*

	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad (× año)	1,08 (1,03-1,14)	0,001	--	ns
Sexo femenino	0,57 (0,29-1,14)	0,111	0,43 (0,20-0,90)	0,025
Persistente-permanente	1,94 (0,87-4,31)	0,106	--	ns
Diabetes mellitus	2,23 (1,14-4,38)	0,020	--	ns
EPOC y/o asma	1,82 (0,87-3,81)	0,113	--	ns
Ictus y/o AIT	1,73 (0,83-3,61)	0,148	--	ns
Cardiopatía isquémica	3,35 (1,60-7,01)	0,001	--	ns
Insuficiencia cardíaca	8,05 (4,06-15,95)	< 0,001	3,28 (1,46-7,40)	0,004
Hemorragia mayor	3,10 (1,35-7,13)	0,008	--	ns
FG (CKD-EPI) (× ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,95 (0,93-0,97)	< 0,001	0,97 (0,95-0,99)	0,005
Hemoglobina (× g/dL)	0,68 (0,56-0,81)	< 0,001	0,81 (0,66-0,99)	0,035
Enfermedad valvular significativa	3,51 (1,76-7,00)	< 0,001	--	ns
FEVI (× %)	0,93 (0,90-0,95)	< 0,001	2,40 (1,12-5,13)	0,024

*EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AIT= Accidente isquémico transitorio; FG= Filtrado glomerular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo.*

## Escalas de riesgo tromboembólico

### *Análisis descriptivo en la población*

Se calcularon las puntuaciones de cada una de las escalas clínicas de riesgo tromboembólico para CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y ATRIA. Mientras que la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sólo fue posible calcularla en 870 pacientes, la escala CHADS<sub>2</sub> fue

posible calcularla en todos los pacientes y la escala ATRIA en casi su totalidad (972 pacientes). La media para la escala CHADS<sub>2</sub> fue de  $2,3 \pm 1,3$  y el 73,3% de los pacientes tuvieron puntuaciones de CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$ . La media para CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc fue de  $3,9 \pm 1,6$  y el 59,7% de los pacientes tuvieron puntuaciones CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$ . Por último

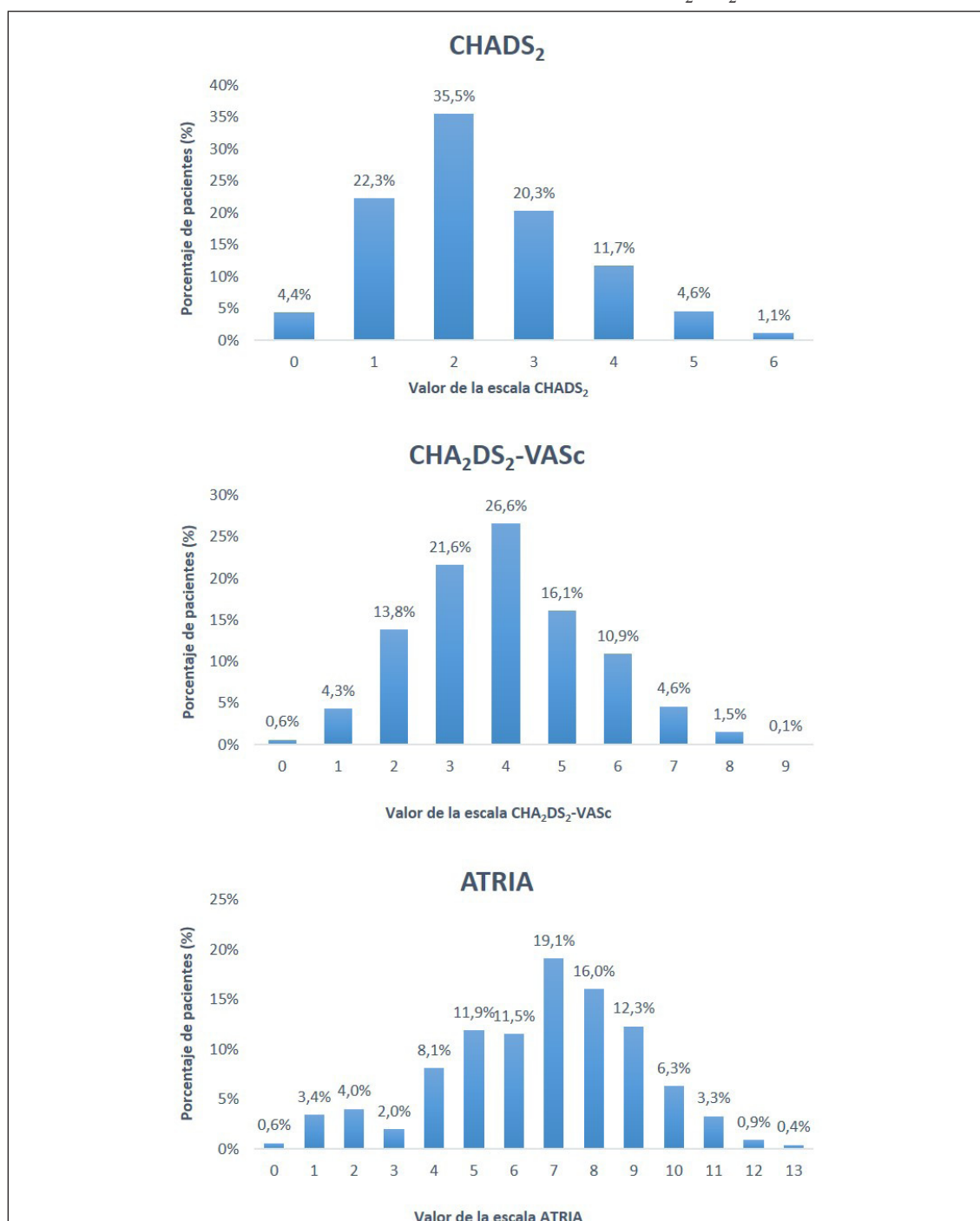


Figura 4. Distribución de casos en función de las puntuaciones en las escalas de riesgo tromboembólico

se calculó la escala ATRIA, obteniendo una media de  $6,7 \pm 2,5$ , con un 58,3% de los pacientes con  $ATRIA \geq 7$ . La figura 4 muestra la clasificación de los pacientes en función de las diferentes escalas de riesgo tromboembólico.

Utilizando los puntos de corte establecidos para la estratificación del riesgo tromboembólico (bajo, intermedio y alto), un 30% de los pacientes fueron clasificados como de bajo riesgo según las escalas ATRIA, el 22,3% de riesgo intermedio según la escala CHADS<sub>2</sub>, mientras que la práctica totalidad (99,5%) de los pacientes fueron catalogados como riesgo intermedio o alto según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

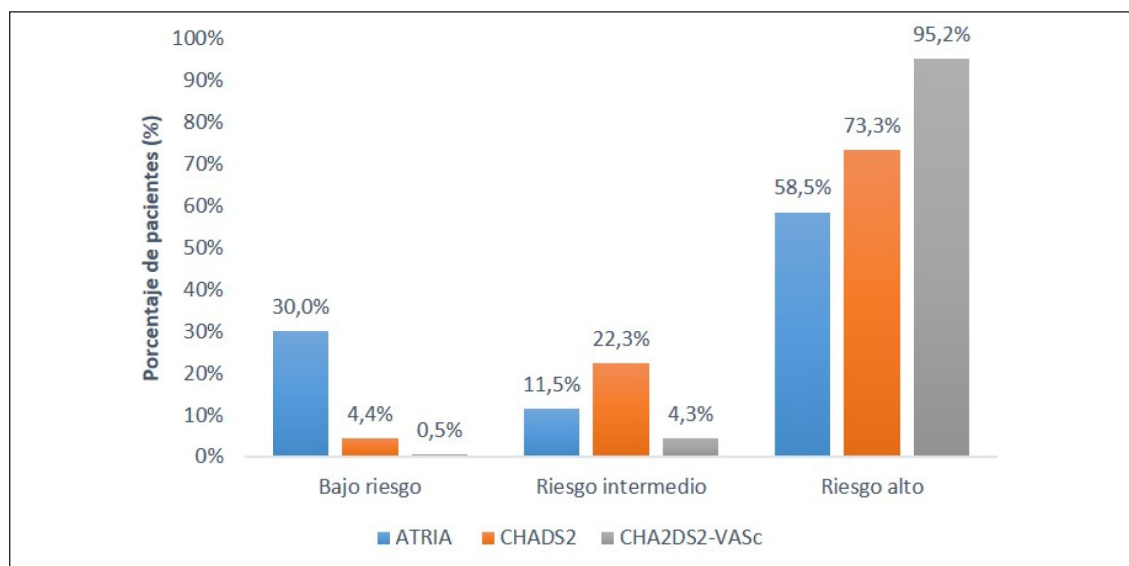


Figura 5. Distribución de casos en función de la categoría de riesgo tromboembólico

### Escalas de riesgo tromboembólico y eventos tromboembólicos

Los pacientes con eventos tromboembólicos en el seguimiento presentaron mayores índices en las escalas de riesgo evaluadas para tal fin (CHADS<sub>2</sub>  $3,5 \pm 1,2$  frente a  $2,3 \pm 1,2$ ;  $p < 0,001$ ; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $5,2 \pm 1,3$  frente a  $3,9 \pm 1,6$ ;  $p < 0,001$ ; ATRIA  $8,9 \pm 2,0$  frente a  $6,6 \pm 2,5$ ;  $p < 0,001$ ).

Se calculó la tasa de eventos tromboembólicos en función de las puntuaciones de riesgo de cada una de las escalas de riesgo. Tal y como se observa en la tabla 31 existió un incremento progresivo de los eventos tromboembólicos conforme aumentaron las puntuaciones de todas las escalas.



Tabla 31. Eventos tromboembólicos en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo tromboembólico (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y ATRIA)

PUNTOS	CHADS <sub>2</sub>			CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC			ATRIA		
	Pacientes	Eventos	Tasa	Pacientes	Eventos	Tasa	Pacientes	Eventos	Tasa
<b>0</b>	43 (4,4)	0	0	5 (0,6)	0	0	6 (0,6)	0	0
<b>1</b>	217 (22,3)	1	0,24	37 (4,3)	0	0	32 (3,3)	0	0
<b>2</b>	345 (35,5)	6	0,96	120 (13,8)	1	0,44	39 (4,0)	0	0
<b>3</b>	198 (20,3)	11	3,35	188 (21,6)	1	0,28	19 (2,0)	1	2,80
<b>4</b>	114 (11,7)	7	3,74	231 (26,6)	6	1,39	79 (8,1)	1	0,70
<b>5</b>	45 (4,6)	7	9,92	140 (16,1)	11	4,77	116 (11,9)	0	0
<b>6</b>	11 (1,1)	1	5,85	95 (10,9)	5	2,97	112 (11,5)	0	0
<b>7</b>	-	-	-	40 (4,6)	5	9,28	186 (19,2)	5	1,47
<b>8</b>	-	-	-	13 (1,5)	1	5,36	156 (16,1)	6	2,14
<b>9</b>	-	-	-	1 (0,1)	0	0	120 (12,4)	7	3,78
<b>10</b>	-	-	-	-	-	-	61 (6,3)	7	7,00
<b>11</b>	-	-	-	-	-	-	32 (3,3)	4	8,36
<b>12</b>	-	-	-	-	-	-	9 (0,9)	1	6,96
<b>13</b>	-	-	-	-	-	-	4 (0,4)	1	19,88
<b>14</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Datos expresados en número (%) y tasa (100 personas-año).

### ***Análisis de riesgos de regresión de Cox de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de eventos tromboembólicos***

Para evaluar el grado de asociación de las escalas de riesgo tromboembólico con los eventos tromboembólicos realizamos un análisis multivariante de riesgos de regresión de Cox para cada una de las escalas de riesgo. Cada escala fue introducida de forma individual junto al resto de factores estadísticamente significativos o clínicamente importantes excluyendo las variables incluidas en cada una de las escalas. Tal y como se observa en la tabla 32, todas las escalas de riesgo fueron predictoras de eventos tromboembólicos.

*Tabla 32. Análisis de riesgos de regresión de Cox de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de eventos tromboembólicos*

	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
CHADS <sub>2</sub> (× punto) <sup>1</sup>	1,98 (1,56-2,52)	<0,001	1,86 (1,45-2,40)	<0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsC (× punto) <sup>2</sup>	1,74 (1,40-2,18)	<0,001	1,74 (1,40-2,18)	<0,001
ATRIA (× punto) <sup>3</sup>	1,60 (1,35-1,89)	<0,001	1,50 (1,26-1,79)	<0,001

<sup>1</sup> Ajustado por sexo, enfermedad vascular, antecedente de hemorragia mayor, filtrado glomerular y FEVI.

<sup>2</sup> Ajustado por antecedente de hemorragia mayor y filtrado glomerular.

<sup>3</sup> Ajustado por enfermedad vascular, antecedente de hemorragia mayor y FEVI.

FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

### ***Discriminación y calibración de las escalas de riesgo tromboembólico para predecir eventos tromboembólicos***

Se calcularon las áreas bajo la curva de cada una de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de eventos tromboembólicos. Al igual que para el evento de muerte, todas las escalas de riesgo evaluadas mostraron una capacidad de discriminación moderada y similar (áreas bajo la curva de 0,75 a 0,77) y una calibración adecuada (todas las p H-L >0,05) (tabla 33 y 34 y figura 6).

Tabla 33. Discriminación y calibración de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de eventos tromboembólicos

Ictus/AIT/ES	AUC	IC 95%	p H-L
CHADS <sub>2</sub>	0,76	0,73-0,78	0,41
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,75	0,72-0,77	0,54
ATRIA	0,77	0,74-0,79	0,32

H-L = Hosmer-Lemeshow; AIT = accidente isquémico transitorio; ES= embolismo sistémico

Tabla 34. Comparación de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de eventos tromboembólicos

	Diferencia AUC (95% IC)	Z Score	p
CHADS <sub>2</sub> vs CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,012 (-0,023-0,046)	0,68	0,50
CHADS <sub>2</sub> vs ATRIA	0,010 (-0,045-0,065)	0,37	0,71
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc vs ATRIA	0,022 (-0,034-0,079)	0,77	0,44

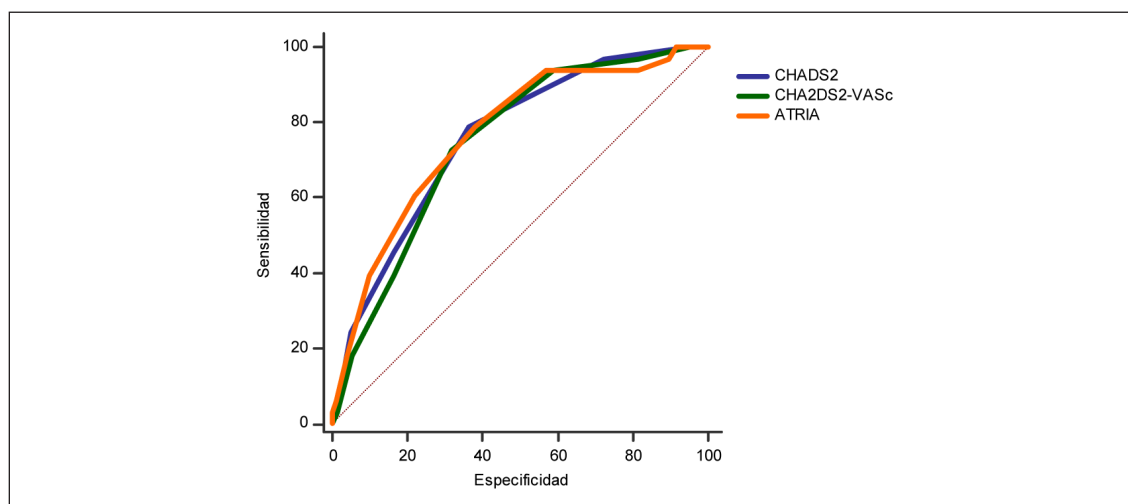


Figura 6. Discriminación de las escalas de riesgo tromboembólico en los eventos tromboembólicos

### Escalas de riesgo tromboembólico y muerte

Los pacientes que durante el seguimiento presentaron el episodio de muerte presentaron mayores puntuaciones en las escalas de riesgo tromboembólico evaluadas (CHADS<sub>2</sub>  $3,2 \pm 1,3$  frente a  $2,2 \pm 1,2$ ;  $p < 0,001$ ; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $5,1 \pm 1,6$  frente a  $3,8 \pm 1,5$ ;  $p < 0,001$ ; ATRIA  $8,4 \pm 2,2$  frente a  $6,5 \pm 2,4$ ;  $p < 0,001$ ).

Se calculó la tasa de mortalidad en función de las puntuaciones de riesgo de cada una de las escalas de riesgo tromboembólico (ver tabla 35).

Tabla 35. Mortalidad en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo tromboembólico (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y ATRIA)

PUNTOS	CHADS <sub>2</sub>			CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc			ATRIA		
	Pacientes	Eventos	Tasa	Pacientes	Eventos	Tasa	Pacientes	Eventos	Tasa
<b>0</b>	43 (4,4)	0	0	5 (0,6)	0	0	6 (0,6)	0	0
<b>1</b>	216 (22,2)	6	1,43	37 (4,3)	1	1,50	32 (3,3)	1	1,73
<b>2</b>	344 (35,4)	26	4,15	120 (13,8)	4	1,74	39 (4,0)	0	0
<b>3</b>	198 (20,4)	33	9,85	188 (21,6)	10	2,84	19 (2,0)	0	0
<b>4</b>	114 (11,7)	20	10,52	231 (26,6)	14	3,20	79 (8,1)	5	3,49
<b>5</b>	45 (4,6)	12	15,28	140 (16,1)	27	11,39	116 (12,0)	6	2,77
<b>6</b>	11 (1,1)	5	29,14	95 (10,9)	14	8,15	111 (11,4)	7	3,50
<b>7</b>	-	-	-	40 (4,6)	14	24,78	186 (19,2)	13	3,79
<b>8</b>	-	-	-	13 (1,5)	5	23,27	156 (16,1)	15	5,24
<b>9</b>	-	-	-	1 (0,1)	0	0	120 (12,4)	23	12,06
<b>10</b>	-	-	-	-	-	-	61 (6,3)	16	15,31
<b>11</b>	-	-	-	-	-	-	32 (3,3)	12	23,53
<b>12</b>	-	-	-	-	-	-	9 (0,9)	3	20,39
<b>13</b>	-	-	-	-	-	-	4 (0,4)	1	19,65
<b>14</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Datos expresados en número (%) y tasa (100 personas-año).

### ***Análisis de riesgos de regresión de Cox de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de muerte***

Para evaluar el grado de asociación de las escalas de riesgo tromboembólico y el riesgo de muerte realizamos tres análisis multivariantes de riesgos de regresión de Cox en los que cada escala fue introducida de forma individual junto al resto de factores estadísticamente significativos o clínicamente importantes excluyendo las variables incluidas en cada una de las escalas. Tal y como se observa en la tabla 36, todas las escalas fueron predictoras de muerte.

*Tabla 36. Análisis de riesgos de regresión de Cox de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de muerte*

	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
CHADS <sub>2</sub> (× punto) <sup>1</sup>	1,68 (1,47-1,93)	<0,001	1,43 (1,22-1,68)	<0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (× punto) <sup>2</sup>	1,58 (1,39-1,79)	<0,001	1,43 (1,25-1,65)	<0,001
ATRIA (× punto) <sup>3</sup>	1,40 (1,28-1,54)	<0,001	1,34 (1-21-1-47)	<0,001

*1 Ajustado por sexo, FA persistente-permanente, EPOC y/o asma, cardiopatía isquémica, antecedente de hemorragia mayor, filtrado glomerular, anemia, FEVI y valvulopatía significativa.*

*2 Ajustado por FA persistente-permanente, EPOC y/o asma, antecedente de hemorragia mayor, filtrado glomerular, anemia y valvulopatía significativa.*

*3 Ajustado por FA persistente-permanente, EPOC y/o asma, cardiopatía isquémica, antecedente de hemorragia mayor, anemia, FEVI y valvulopatía significativa.*

*FA= Fibrilación auricular; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo.*

### ***Discriminación y calibración de las escalas de riesgo tromboembólico para predecir la muerte***

Se calcularon las áreas bajo la curva de cada una de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de muerte. Tal y como se observa en la tabla 37 y 38 y la figura 7 todas las escalas de riesgo evaluadas mostraron una capacidad de discriminación moderada y similar (áreas bajo la curva entre 0,71 y 0,72) sin diferencias entre ellas. Además la calibración fue adecuada en todas las escalas (todas las p H-L >0,05).

Tabla 37. Discriminación y calibración de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de muerte

Muerte	AUC	IC 95%	p H-L
CHADS2	0,71	0,69-0,74	0,25
CHA2DS2VASc	0,72	0,69-0,75	0,30
ATRIA	0,72	0,69-0,75	0,28

H-L = Hosmer-Lemeshow

Tabla 38. Comparación de las escalas de riesgo tromboembólico para la predicción de muerte

	Diferencia AUC (95% IC)	Z Score	p
CHADS <sub>2</sub> vs CHA2DS2VASc	0,003 (-0,020-0,025)	0,23	0,82
CHADS <sub>2</sub> vs ATRIA	0,005 (-0,019-0,030)	0,43	0,66
CHA2DS2VASc vs ATRIA	0,003 (-0,021-0,026)	0,24	0,81

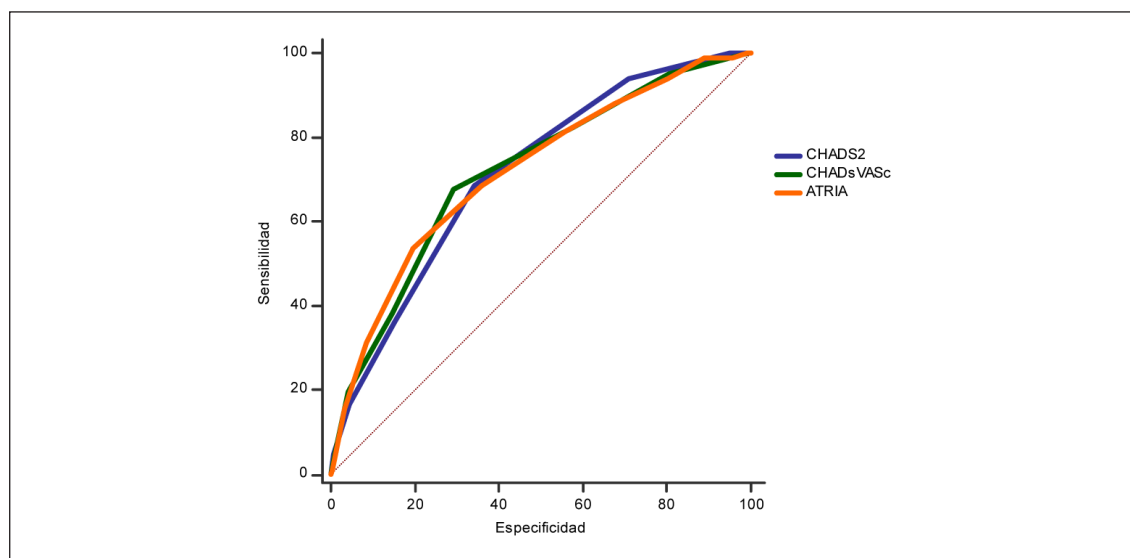


Figura 7. Discriminación de las escalas de riesgo tromboembólico en la mortalidad

## Escalas de riesgo hemorrágico

### Análisis descriptivo en la población

Se calcularon las puntuaciones de cada uno de las escalas clínicas de riesgo hemorrágico para HAS-BLED, ATRIA y ORBIT. Se pudo calcular la puntuación en 970 (99,7%) de los pacientes para cada una de las escalas mencionadas. La media de la

calificación para la escala HAS-BLED fue de  $1,6 \pm 0,9$  y el 50,4% de los pacientes tuvieron  $\text{HAS-BLED} \geq 2$ . La media para ATRIA fue de  $2,9 \pm 1,9$  y el 61,6% de los pacientes tuvieron puntuaciones  $\geq 3$ . Por último se calculó la escala ORBIT, obteniendo una media de  $1,7 \pm 1,5$ , con un 75,3% de los pacientes con  $\text{ORBIT} \geq 1$ . La figura 8 muestra la clasificación de los pacientes en función de las diferentes escalas de riesgo hemorrágico.



Figura 8. Distribución de casos en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo hemorrágico

Utilizando los puntos establecidos de corte para la estratificación del riesgo (bajo, intermedio y alto), la mayoría de los pacientes son clasificados según la escala ATRIA y ORBIT en bajo riesgo (75,7% y 76,7% respectivamente). En contraste, la escala HAS-BLED clasifica menos de la mitad de los pacientes de bajo riesgo (49,6%) con un tercio de los pacientes en riesgo intermedio (33,1%). La clasificación de los pacientes en alto riesgo es similar en las tres escalas diferentes (HAS-BLED 17,3%; ATRIA 17,8% y ORBIT 14%).

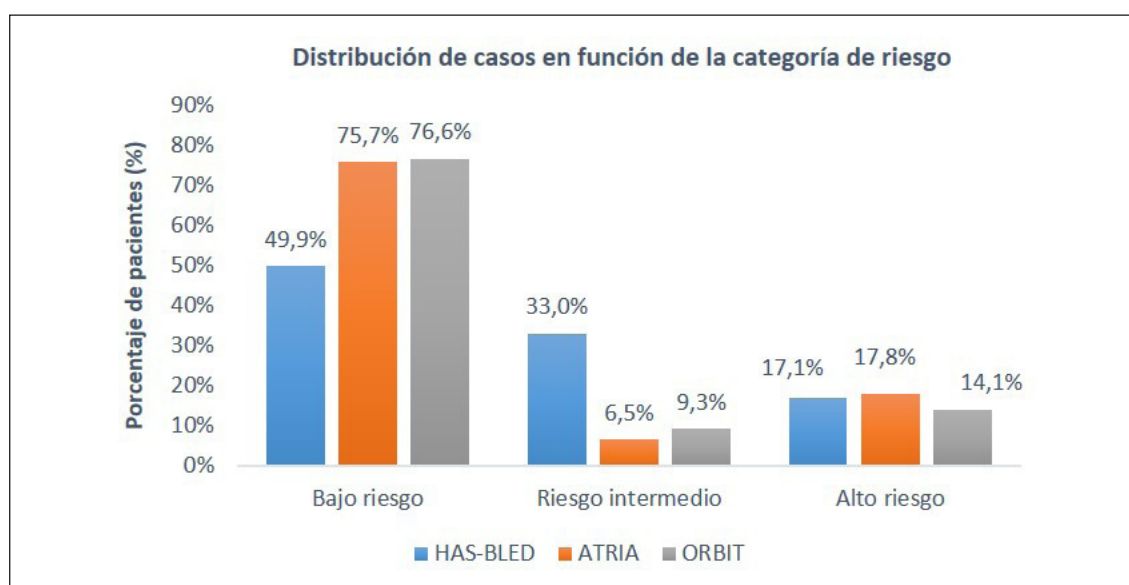


Figura 9. Distribución de casos en función de la categoría de riesgo hemorrágico

### ***Escalas de riesgo hemorrágico y eventos hemorrágicos***

Tal como se observa en la tabla 39, los pacientes que presentaron eventos hemorrágicos durante el seguimiento tuvieron de forma general mayores índices de puntuación en las tres escalas de riesgo hemorrágico evaluadas, salvo en los episodios de hemorragia menor que no se evidenció diferencias significativas a excepción de la escala HAS-BLED. Del mismo modo, esta escala fue la única escala que presentó diferencias en la puntuación en la evaluación de la HIC.



Tabla 39. Puntuación de las escalas de riesgo hemorrágico en función de los eventos hemorrágicos

	No	Si	p
<b>HAS-BLED</b>			
Hemorragia relevante	1,6 ± 0,9	1,9 ± 1,0	0,001
Hemorragia digestiva relevante	1,6 ± 0,9	2,3 ± 0,9	< 0,001
Hemorragia intracraneal	1,6 ± 0,9	2,6 ± 1,1	0,020
Hemorragia mayor	1,6 ± 0,9	2,0 ± 1,0	0,002
Hemorragia digestiva mayor	1,6 ± 0,9	2,4 ± 0,9	< 0,001
Hemorragia menor	1,6 ± 0,9	1,8 ± 0,9	0,012
Hemorragia menor relevante	1,6 ± 0,9	1,9 ± 0,9	ns
Transfusión sin hemorragia	1,6 ± 0,9	2,4 ± 1,1	< 0,001
Cualquier hemorragia	1,6 ± 0,9	1,9 ± 0,9	< 0,001
<b>ATRIA</b>			
Hemorragia relevante	2,8 ± 1,9	3,3 ± 1,8	0,021
Hemorragia digestiva relevante	2,8 ± 1,9	4,0 ± 2,0	< 0,001
Hemorragia intracraneal	2,9 ± 1,9	3,0 ± 0,7	ns
Hemorragia mayor	2,9 ± 1,9	3,5 ± 1,7	0,020
Hemorragia digestiva mayor	2,9 ± 1,9	4,3 ± 1,9	< 0,001
Hemorragia menor	2,9 ± 1,9	3,0 ± 1,7	ns
Hemorragia menor relevante	2,9 ± 1,9	3,2 ± 1,8	ns
Transfusión sin hemorragia	2,8 ± 1,9	4,4 ± 1,9	< 0,001
Cualquier hemorragia	2,8 ± 1,9	3,2 ± 1,7	0,042
<b>ORBIT</b>			
Hemorragia relevante	1,6 ± 1,5	2,0 ± 1,5	0,041
Hemorragia digestiva relevante	1,6 ± 1,5	2,6 ± 1,8	< 0,001
Hemorragia intracraneal	1,7 ± 1,5	1,8 ± 0,8	ns
Hemorragia mayor	1,6 ± 1,5	2,1 ± 1,7	0,038
Hemorragia digestiva mayor	1,6 ± 1,5	2,8 ± 1,9	< 0,001
Hemorragia menor	1,6 ± 1,5	1,8 ± 1,4	ns
Hemorragia menor relevante	1,7 ± 1,5	1,8 ± 1,4	ns
Transfusión sin hemorragia	1,6 ± 1,5	2,9 ± 1,7	< 0,001
Cualquier hemorragia	1,6 ± 1,5	1,9 ± 1,5	0,045

### Escalas de riesgo hemorrágico y hemorragias relevantes

Se calcularon las tasas de hemorragia relevante y hemorragia mayor tanto de forma total como de origen digestivo en función de las puntuaciones de riesgo de cada una de las escalas de riesgo hemorrágico. Tal como muestra las tablas 40-43, existió un incremento progresivo en las tasa de eventos en cada una de las hemorragias estudiadas conforme aumentan las puntuaciones de todas las escalas estudiadas (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT).

Tabla 40. Eventos hemorrágicos relevantes en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT)

PUNTOS	HAS-BLED			ATRIA			ORBIT		
	Pacientes	Eventos	Tasa	Pacientes	Eventos	Tasa	Pacientes	Eventos	Tasa
0	66 (6,8)	4	3,32	52 (5,4)	3	3,39	239 (24,7)	17	3,95
1	414 (42,7)	33	4,4	250 (25,8)	17	3,70	292 (30,1)	28	5,31
2	322 (33,2)	35	6,62	70 (7,2)	6	5,02	212 (21,9)	25	6,91
3	135 (13,9)	25	12,6	361 (37,3)	41	6,50	90 (9,3)	14	10,28
4	31 (3,2)	4	8,67	63 (6,5)	10	9,68	85 (8,8)	12	9,58
5	1 (0,1)	0	0	20 (2,1)	6	22,71	25 (2,6)	1	2,84
6	-	-	-	114 (11,8)	15	8,92	25 (2,6)	4	14,13
7	-	-	-	31 (3,2)	3	7,61	1 (0,1)	0	0
8	-	-	-	2 (0,2)	0	0	-	-	-
9	-	-	-	6 (0,6)	0	0	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Datos expresados en número (%) y tasa (100 personas-año).

Tabla 41. Eventos hemorrágicos digestivos relevantes en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT)

PUNTOS	HAS-BLED			ATRIA			ORBIT		
	Pacientes	Eventos	Tasa	Pacientes	Eventos	Tasa	Pacientes	Eventos	Tasa
0	66 (6,8)	1	0,8	52 (5,4)	0	0	239 (24,7)	7	1,56
1	414 (42,8)	7	0,91	250 (25,9)	7	1,48	292 (30,2)	5	0,91
2	321 (33,2)	15	2,7	70 (7,2)	1	0,79	211 (21,8)	8	2,14
3	135 (14,0)	15	7,32	359 (37,1)	10	1,53	89 (9,2)	7	4,98
4	30 (3,1)	2	4,04	63 (6,5)	6	5,6	85 (8,8)	8	5,85
5	1 (0,1)	0	0	20 (2,1)	2	6,63	25 (2,6)	1	2,84
6	-	-	-	114 (11,8)	11	6,27	25 (2,6)	4	14,13
7	-	-	-	31 (3,2)	3	7,61	1 (0,1)	0	0
8	-	-	-	2 (0,2)	0	0	-	-	-
9	-	-	-	6 (0,6)	0	0	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Datos expresados en número (%) y tasa (100 personas-año).

Tabla 42. Eventos hemorrágicos mayores en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT)

PUNTOS	HAS-BLED			ATRIA			ORBIT		
	Pacientes	Eventos	Tasa	Pacientes	Eventos	Tasa	Pacientes	Eventos	Tasa
0	66 (6,8)	2	1,56	52 (5,4)	0	0	239 (24,7)	5	1,13
1	414 (42,7)	14	1,83	250 (25,8)	7	1,49	292 (30,1)	16	2,95
2	322 (33,2)	14	2,52	70 (7,2)	2	1,59	212 (21,9)	11	2,97
3	135 (13,9)	14	6,74	361 (37,3)	22	3,40	90 (9,3)	8	5,71
4	31 (3,2)	3	6,32	63 (6,5)	5	4,68	85 (8,8)	2	1,46
5	1 (0,1)	0	0	20 (2,1)	1	3,33	25 (2,6)	1	2,84
6	-	-	-	114 (11,8)	7	3,99	25 (2,6)	4	14,13
7	-	-	-	31 (3,2)	3	15,44	1 (0,1)	0	0
8	-	-	-	2 (0,2)	0	0	-	-	-
9	-	-	-	6 (0,6)	0	0	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Datos expresados en número (%) y tasa (100 personas-año).

Tabla 43. Eventos hemorrágicos digestivos mayores en función de las puntuaciones de las escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT)

PUNTOS	HAS-BLED			ATRIA			ORBIT		
	Pacientes	Eventos	Tasa	Pacientes	Eventos	Tasa	Pacientes	Eventos	Tasa
0	66 (6,8)	0	0	52 (5,4)	0	0	239 (24,7)	2	0,45
1	414 (42,8)	4	0,52	250 (25,8)	2	0,42	292 (30,2)	5	0,91
2	322 (33,3)	8	1,44	70 (7,2)	1	0,79	211 (21,8)	5	1,34
3	135 (13,9)	11	5,37	360 (37,2)	8	1,22	90 (9,3)	6	4,27
4	30 (3,1)	2	4,04	63 (6,5)	4	3,73	85 (8,8)	2	1,46
5	1 (0,1)	0	0	20 (2,1)	0	0	25 (2,6)	1	2,84
6	-	-	-	114 (11,8)	7	3,99	25 (2,6)	4	14,13
7	-	-	-	31 (3,2)	3	7,61	1 (0,1)	0	0
8	-	-	-	2 (0,2)	0	0	-	-	-
9	-	-	-	6 (0,6)	0	0	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Datos expresados en número (%) y tasa (100 personas-año).

### ***Análisis riesgos de regresión de Cox de las escalas de riesgo hemorrágico para predecir eventos hemorrágicos***

Para evaluar el grado de asociación de las escalas de riesgo hemorrágico y el riesgo de hemorragia relevante realizamos nuevamente 3 análisis multivariantes de riesgos de regresión de Cox independientes para cada escala. Cada escala fue introducida de forma individual junto al resto de factores estadísticamente significativos o clínicamente importantes excluyendo las variables incluidas en cada una de las escalas. Tal y como se observa en la tabla 44, todas las escalas de riesgo fueron predictoras de eventos hemorrágicos relevantes.

*Tabla 44. Análisis de riesgos de regresión de Cox de las escalas de riesgos hemorrágicas para la predicción de hemorragias relevantes*

	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
<b>Hemorragia relevante</b>				
HAS-BLED (× punto)	1,45 (1,19-1,77)	<0,001	1,46 (1,19-1,80)	<0,001
ATRIA (× punto)	1,16 (1,05-1,28)	0,004	1,15 (1,03-1,27)	0,011
ORBIT (× punto)	1,19 (1,05-1,35)	0,005	1,19 (1,05-1,36)	0,007
<b>Hemorragia digestiva relevante</b>				
HAS-BLED (× punto)	1,96 (1,47-2,61)	<0,001	2,10 (1,55-2,81)	<0,001
ATRIA (× punto)	1,39 (1,20-1,61)	<0,001	1,41 (1,21-1,66)	<0,001
ORBIT (× punto)	1,50 (1,26-1,79)	<0,001	1,57 (1,30-1,89)	<0,001
<b>Hemorragia mayor</b>				
HAS-BLED (× punto)	1,67 (1,26-2,22)	<0,001	1,67 (1,24-2,24)	0,001
ATRIA (× punto)	1,24 (1,08-1,42)	0,003	1,23 (1,06-1,42)	0,006
ORBIT (× punto)	1,28 (1,08-1,52)	0,005	1,27 (1,06-1,52)	0,010
<b>Hemorragia digestiva mayor</b>				
HAS-BLED (× punto)	2,35 (1,62-3,41)	<0,001	2,51 (1,69-3,71)	<0,001
ATRIA (× punto)	1,44 (1,20-1,73)	<0,001	1,42 (1,17-1,73)	<0,001
ORBIT (× punto)	1,55 (1,26-1,92)	<0,001	1,57 (1,26-1,96)	<0,001

*HAS-BLED ajustado por ajustado por sexo, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica\* y valvulopatía significativa.*

*ATRIA ajustado por sexo, antecedente de ictus y/o AIT, insuficiencia cardiaca, uso de antiagregación concomitante y valvulopatía significativa.*

*ORBIT ajustado por sexo, hipertensión arterial, antecedente de ictus y/o AIT, insuficiencia cardiaca y valvulopatía significativa.*

*AIT= Accidente isquémico transitorio;*

*\* Enfermedad renal crónica se refiere a filtrado glomerular por CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

### ***Discriminación y calibración de las escalas de riesgo hemorrágico para predecir eventos hemorrágicos***

El valor predictivo del estadístico C para cada una de la escalas de riesgo hemorrágico fue modesto, tanto para la hemorragia mayor: HAS-BLED 0,62 (IC del 95%, 0,59-0,65); ATRIA 0,61 (IC del 95%, 0,58-0,64) y ORBIT 0,59 (IC del 95%, 0,56-0,62); como para hemorragia relevante, HAS-BLED 0,59 (IC del 95%, 0,56-0,62); ATRIA 0,58 (IC del 95%, 0,55-0,61) y ORBIT 0,57 (IC del 95%, 0,54-0,60). No obstante la predicción de hemorragia de origen digestivo fue mejor tanto en hemorragia relevante como mayor, con unos índices C para esta última: HAS-BLED de 0,74 (IC del 95%, 0,71-0,76), ATRIA 0,71 (IC del 95%, 0,68-0,74) y ORBIT 0,69 (IC del 95%, 0,66-0,72).

*Tabla 45. Discriminación de las escalas de riesgo hemorrágico según los eventos hemorrágicos*

	<b>AUC</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p H-L</b>
<b><i>Hemorragia relevante</i></b>			
HAS-BLED	0,59	0,56-0,62	0,884
ATRIA	0,58	0,55-0,61	0,142
ORBIT	0,62	0,54-0,60	0,498
<b><i>Hemorragia digestiva relevante</i></b>			
HAS-BLED	0,69	0,66-0,72	0,655
ATRIA	0,67	0,64-0,70	0,201
ORBIT	0,65	0,62-0,69	0,420
<b><i>Hemorragia mayor</i></b>			
HAS-BLED	0,62	0,59-0,65	0,572
ATRIA	0,61	0,58-0,64	0,354
ORBIT	0,59	0,56-0,62	0,138
<b><i>Hemorragia digestiva mayor</i></b>			
HAS-BLED	0,74	0,71-0,76	0,579
ATRIA	0,71	0,68-0,74	0,594
ORBIT	0,69	0,66-0,72	0,500

*H-L = Hosmer-Lemeshow*

La comparación de las escalas de riesgo hemorrágico no mostró diferencias significativas en el área bajo la curva en cualquiera de los eventos de hemorragia como muestra la tabla 46 y las curvas ROC representadas en la figura 10.

*Tabla 46. Comparación de las escalas de riesgo hemorrágico según el evento hemorrágico*

	Diferencia AUC (95% IC)	Z Score	p
<b>Hemorragia relevante</b>			
HAS-BLED vs ATRIA	0,010 (-0,041-0,061)	0,39	0,69
HAS-BLED vs ORBIT	0,023 (-0,024-0,070)	0,98	0,33
ATRIA vs ORBIT	0,013 (-0,016-0,042)	0,89	0,37
<b>Hemorragia digestiva relevante</b>			
HAS-BLED vs ATRIA	0,021 (-0,053-0,095)	0,55	0,58
HAS-BLED vs ORBIT	0,037 (-0,040-0,114)	0,94	0,35
ATRIA vs ORBIT	0,016 (-0,181-0,050)	0,92	0,36
<b>Hemorragia mayor</b>			
HAS-BLED vs ATRIA	0,005 (-0,058-0,068)	0,164	0,87
HAS-BLED vs ORBIT	0,03 (-0,028-0,088)	1,02	0,31
ATRIA vs ORBIT	0,025 (-0,018-0,067)	1,14	0,25
<b>Hemorragia digestiva mayor</b>			
HAS-BLED vs ATRIA	0,025 (-0,043-0,092)	0,71	0,48
HAS-BLED vs ORBIT	0,047 (-0,032-0,013)	1,18	0,24
ATRIA vs ORBIT	0,023 (-0,020-0,065)	1,05	0,29



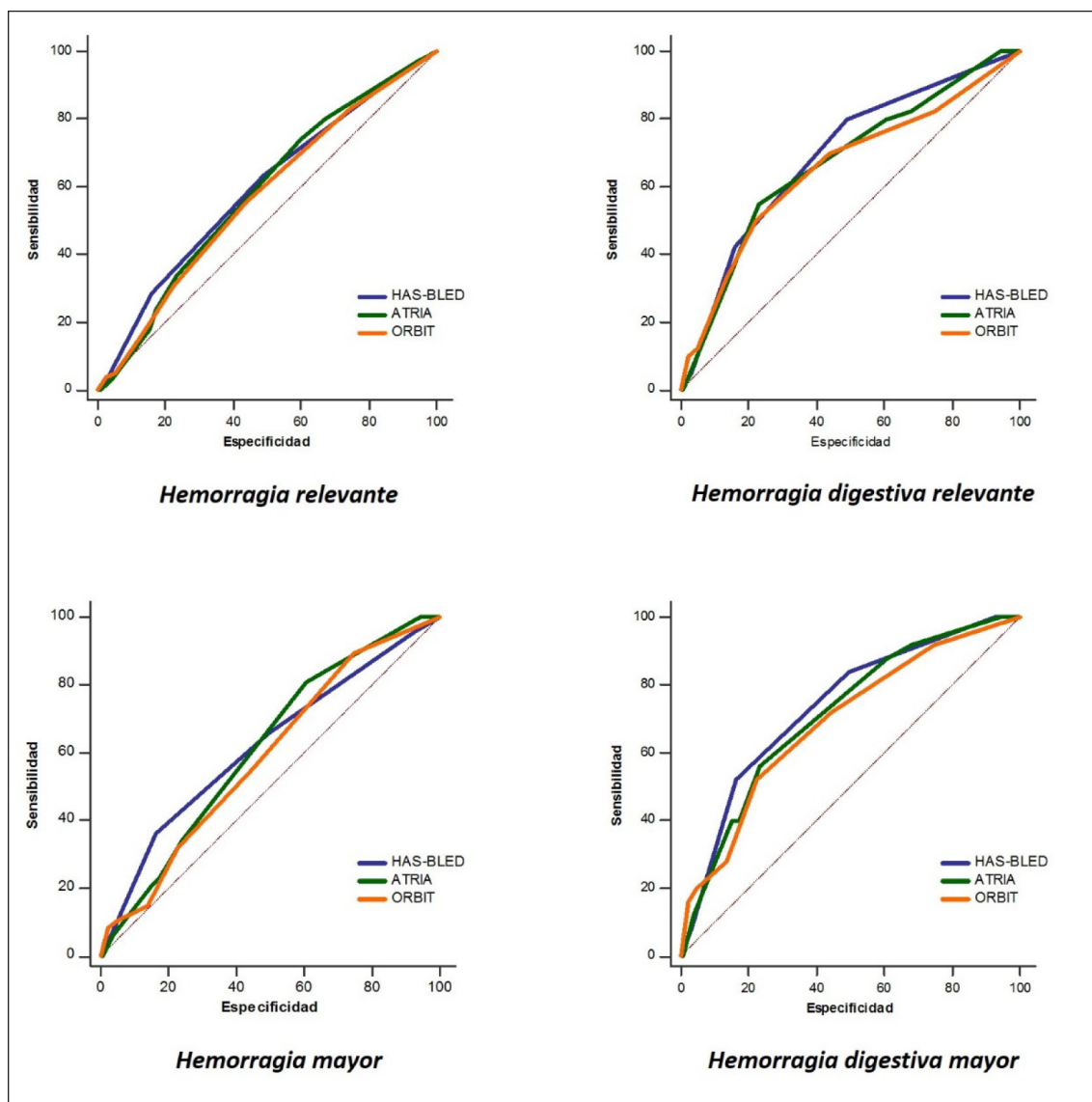


Figura 10. Discriminación de las escalas de riesgo hemorrágico en los principales eventos hemorrágicos

### Pauta de utilización de los anticoagulantes orales de acción directa

Durante el periodo de inclusión se incluyeron un total de 973 nuevas prescripciones de ACOs. De todos ellos, 505 (51,9%) pacientes recibieron rivaroxabán, 188 (19,3%) dabigatrán y 280 (28,8%) apixabán (figura 11).

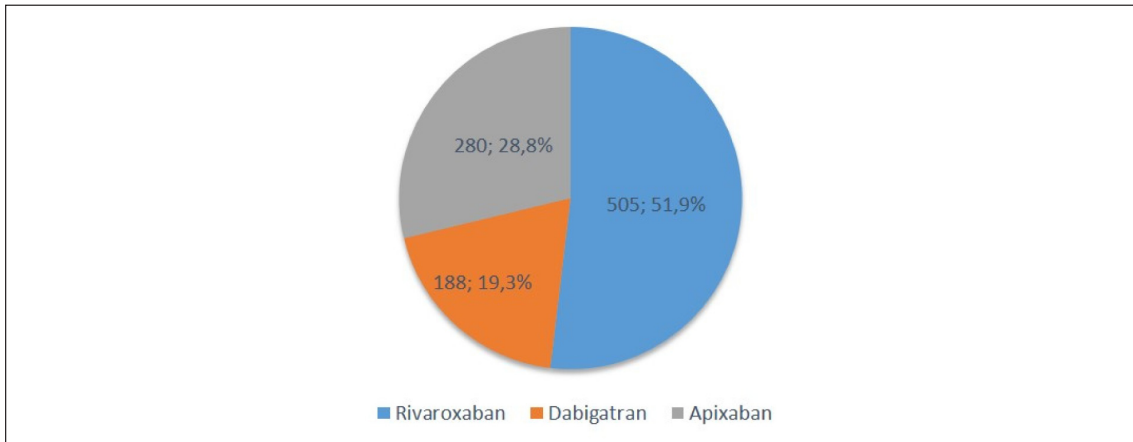


Figura 11. Distribución de la prescripción de los anticoagulantes orales directos.

El patrón temporal de las prescripciones de ACODs en términos absolutos acorde al tipo de anticoagulante y año de prescripción se muestra en la figura 12. De manera global, el número de prescripciones de ACODs aumento significativamente del año 2013 a 2014 (643 frente a 330,  $p < 0,001$ ). Además, el patrón temporal de las prescripciones de ACODs en términos relativos muestra un incremento porcentual de apixabán y un descenso de los otros dos ACODs evaluados.

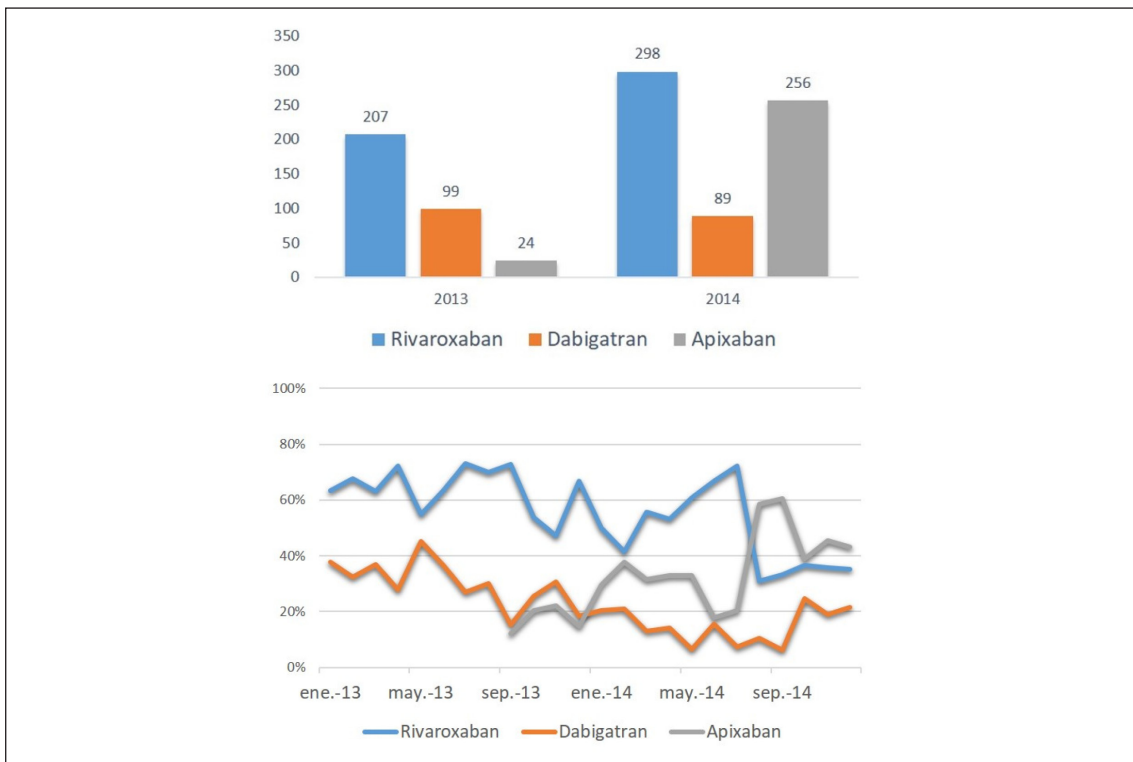


Figura 12. Patrón temporal en las prescripciones de los anticoagulantes orales directos

El análisis de las prescripciones según área de salud muestra que el Hospital de la Vega Baja inició ACODs en 634 pacientes lo que supuso el 65% respecto del total (382 rivaroxabán, 80 dabigatrán y 172 apixabán), el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca prescribió 301 nuevos anticoagulantes, que constituyó el 31% del total (109 rivaroxabán, 99 dabigatrán y 93 apixabán), y el Hospital de Caravaca contribuyó al estudio con 38 nuevas prescripciones, el 4% del total (14 rivaroxabán, 9 dabigatrán y 15 apixabán) (figura 13).

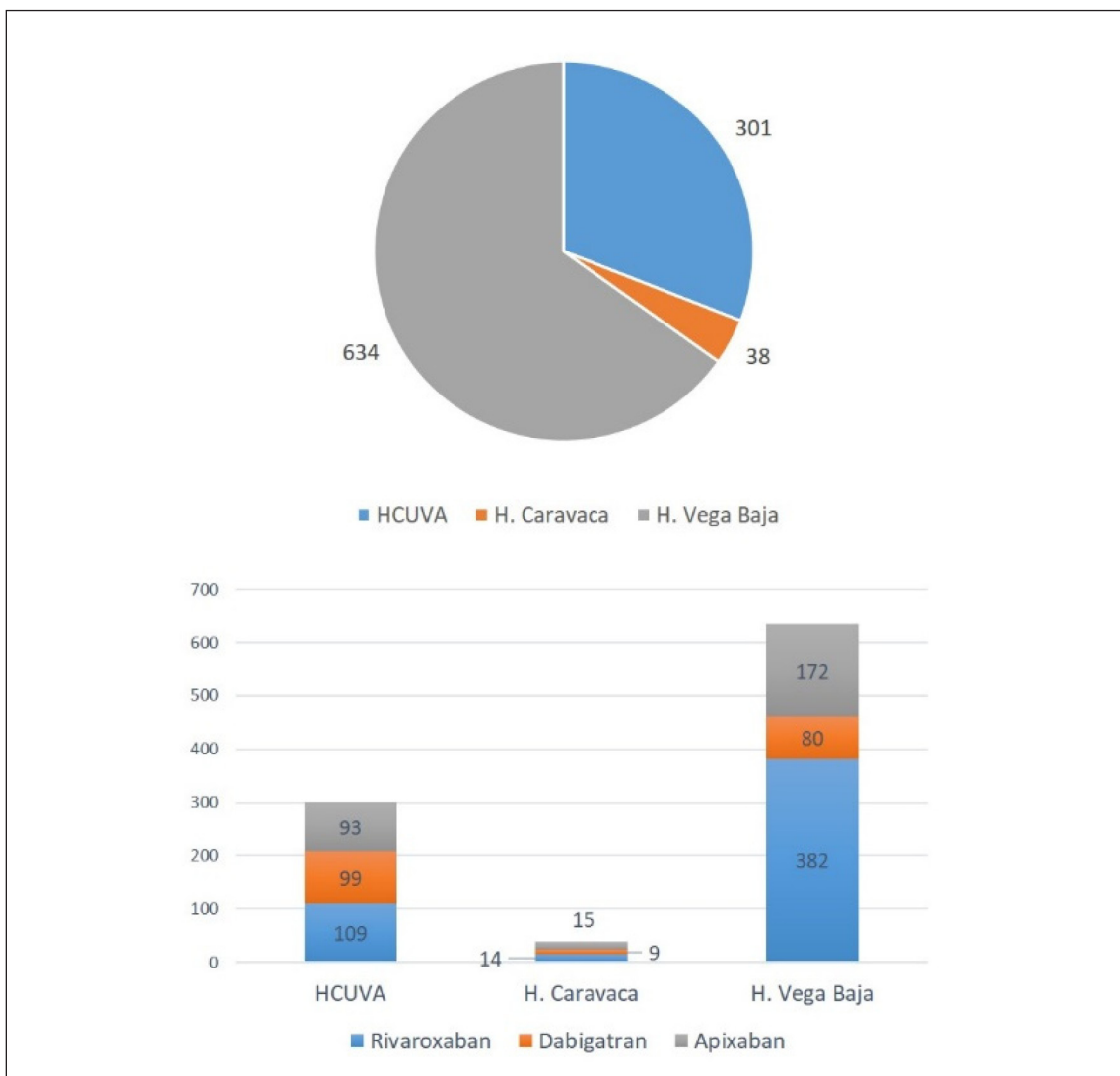


Figura 13. Prescripción de los anticoagulantes orales directos según el área de salud

La distribución de las prescripciones de acuerdo con el servicio médico se refleja en la figura 14. El servicio de Cardiología fue el principal prescriptor de los anticoagulantes orales directos, con casi tres cuartas partes de las nuevas prescripciones.

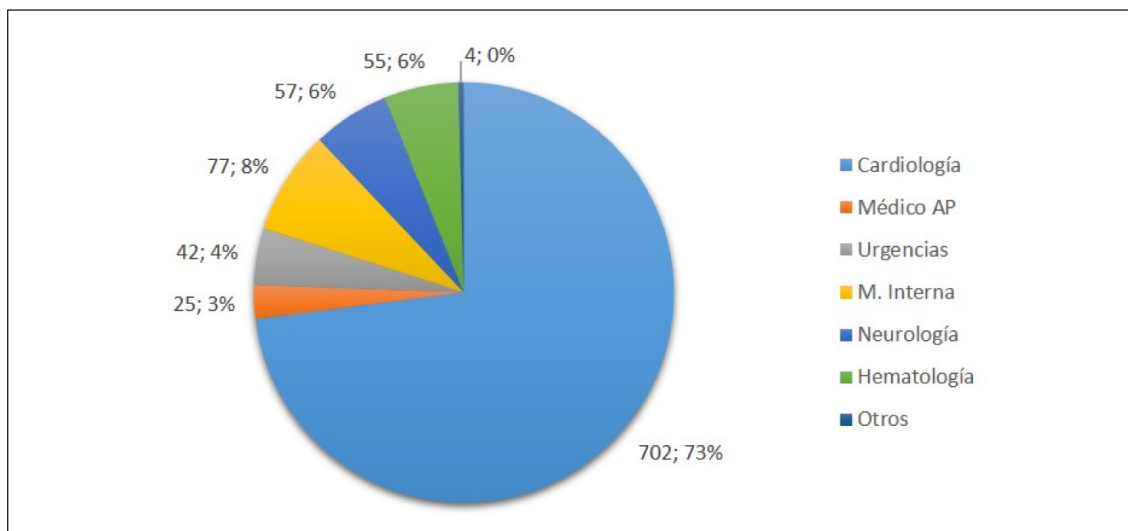


Figura 14. Prescripción de los anticoagulantes orales directos según el servicio médico

La figura 15 muestra la prescripción de ACODs en función de las dosis. En términos globales el 45,4% de los pacientes recibieron dosis bajas, mientras que el resto recibieron las dosis altas.

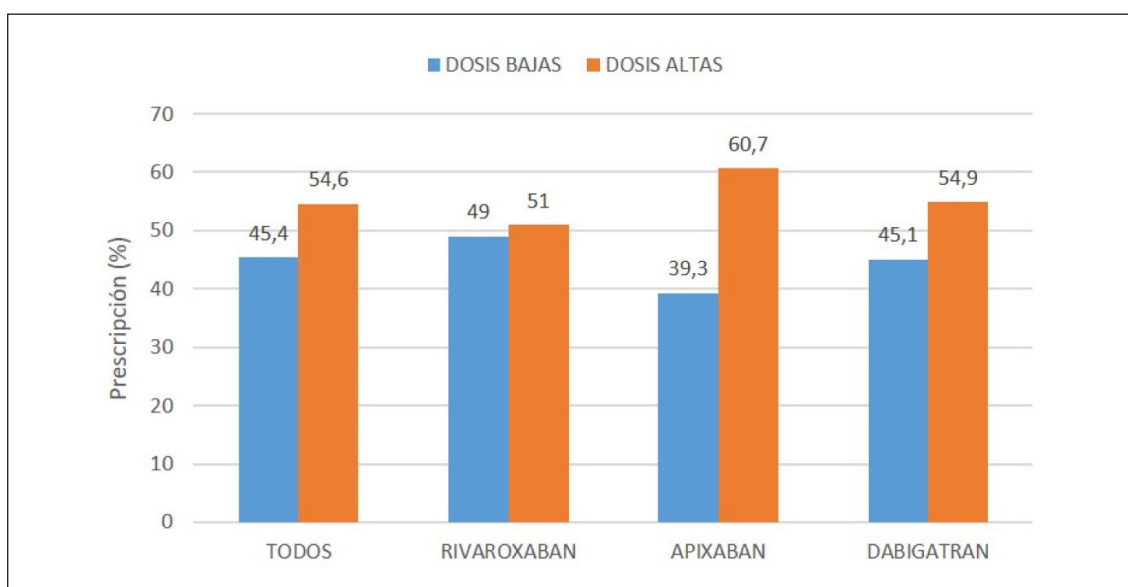


Figura 15. Prescripción de los anticoagulantes orales directos según la dosis empleada

## Características de los pacientes en función del anticoagulante oral

### *Características clínicas en función del tipo de anticoagulante oral directo*

Las características clínicas y demográficas de los pacientes acorde al tratamiento anticoagulante se muestran en la tabla 47. La edad de los pacientes que recibieron apixabán y rivaroxabán fue mayor respecto a los que recibieron dabigatrán ( $77 \pm 8$  años en apixabán frente a  $76 \pm 9$  años en rivaroxabán y  $74 \pm 9$  años en dabigatrán,  $p = 0,001$ ). Comparado con los pacientes que recibieron apixabán, aquellos que recibieron rivaroxabán y dabigatrán presentaron con menor frecuencia de enfermedad renal crónica, hemorragia mayor global o digestivo; y puntuaciones más bajas en las escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico. Por otro lado, los pacientes con rivaroxabán fueron los que presentaron con menores frecuencias antecedentes de DM, ictus y/o AIT, mientras que los que recibían dabigatrán fueron los más jóvenes y con mejor función renal.

Tabla 47. Características clínicas según el anticoagulante oral directo

	Rivaroxabán (n= 505)	Dabigatrán (n= 188)	Apixabán (n= 280)	p	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
<b>Características clínicas</b>							
Edad (años)	76 ± 9	74 ± 9	77 ± 8	0,001	0,002	0,491	0,001
Raza Caucásica	1 (0,2)	1 (0,5)	1 (0,4)	0,768	0,466	0,672	0,776
Sexo femenino	283 (56)	97 (51,6)	149 (53,2)	0,522	0,296	0,446	0,731
Peso (Kg)	79,8 ± 16,5	79,5 ± 16,5	78,6 ± 15,8	0,687	0,849	0,750	0,593
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	31,0 ± 5,7	30,7 ± 5,9	30,2 ± 5,4	0,305	0,572	0,120	0,472
Frecuencia cardiaca (lpm)	80 ± 22	82 ± 23	78 ± 19	0,120	0,260	0,204	0,034
TA sistólica (mmHg)	137 ± 21	137 ± 21	134 ± 18	0,173	0,999	0,07	0,153
TA diastólica (mmHg)	75 ± 12	77 ± 12	73 ± 12	0,003	0,009	0,195	0,001
Primer diagnóstico	157 (31,3)	55 (29,3)	84 (30,1)	0,861	0,609	0,735	0,843
Persistente-Permanente	303 (60,4)	121 (64,7)	178 (63,8)	0,466	0,297	0,343	0,841
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>							
Hipertensión arterial	442 (87,5)	151 (80,3)	232 (82,9)	0,036	0,016	0,072	0,485
Diabetes mellitus	133 (26,3)	60 (31,9)	98 (35)	0,032	0,145	0,011	0,489
Fumador activo	33 (6,5)	11 (5,9)	20 (7,1)	0,648	0,703	0,603	0,292
<b>Comorbilidades</b>							
Abuso de alcohol	7 (1,4)	6 (3,2)	4 (1,4)	0,242	0,119	0,961	0,196
EPOC y/o Asma	91 (18,2)	33 (17,6)	58 (20,7)	0,588	0,887	0,356	0,397
Ictus y/o AIT	79 (15,6)	46 (24,5)	72 (25,7)	0,001	0,007	0,001	0,761

	Rivaroxabán (n= 505)	Dabigatrán (n= 188)	Apixabán (n= 280)	p	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
Embolismo sistémico	4 (0,8)	3 (1,6)	2 (0,7)	0,561	0,347	0,905	0,363
Cardiopatía isquémica	54 (10,7)	23 (12,2)	41 (14,6)	0,272	0,572	0,106	0,457
Stent previo	33 (6,5)	10 (5,3)	25 (8,9)	0,274	0,555	0,219	0,146
Arteriopatía periférica	17 (3,4)	4 (2,1)	16 (5,7)	0,105	0,398	0,116	0,060
Enfermedad vascular	63 (12,5)	27 (14,4)	49 (17,5)	0,159	0,517	0,055	0,367
Insuficiencia cardíaca	79 (15,6)	30 (16)	55 (19,6)	0,335	0,920	0,154	0,311
Hepatopatía	2 (0,4)	2 (1,1)	3 (1,1)	0,464	0,302	0,255	0,994
Enfermedad renal crónica *	169 (33,5)	53 (28,3)	117 (41,8)	0,007	0,200	0,020	0,003
Trasplante renal/Hemodiálisis	3 (0,6)	0 (0)	1 (0,4)	0,546	0,290	0,655	0,412
Hemorragia intracraneal	10 (2,1)	6 (3,2)	11 (3,9)	0,261	0,345	0,105	0,676
Hemorragia mayor	31 (6,1)	13 (6,9)	38 (13,6)	0,001	0,709	<0,001	0,023
Hemorragia digestiva mayor	13 (2,6)	3 (1,6)	19 (6,8)	0,003	0,446	0,004	0,009
INR lábil previo	120 (67,4)	49 (59,2)	74 (65,5)	0,414	0,187	0,734	0,356
<b>Escalas de riesgo</b>							
CHADS <sub>2</sub>	2,2 ± 1,8	2,3 ± 1,4	2,5 ± 1,3	0,003	0,315	<0,001	0,086
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	3,8 ± 1,5	3,9 ± 1,8	4,2 ± 1,7	0,010	0,722	0,002	0,052
HAS-BLED	1,6 ± 0,9	1,6 ± 0,9	1,8 ± 0,9	0,041	0,909	0,018	0,051

IMC= Índice de masa corporal expresado en Kg/m<sup>2</sup>; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AIT= Accidente isquémico transitorio; INR= Razón normalizada internacional;

\* Enfermedad renal crónica se refiere a FG por CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;

a Comparación entre rivaroxabán y dabigatrán.

b Comparación entre rivaroxabán y apixabán.

c Comparación entre dabigatrán y apixabán.

Los valores expresan media ± desviación estándar y n (%).

La figura 16, muestra la distribución de los pacientes en función del tipo de ACOD y las puntuaciones obtenidas mediante las principales escalas de riesgo tromboembólico y hemorrágico.

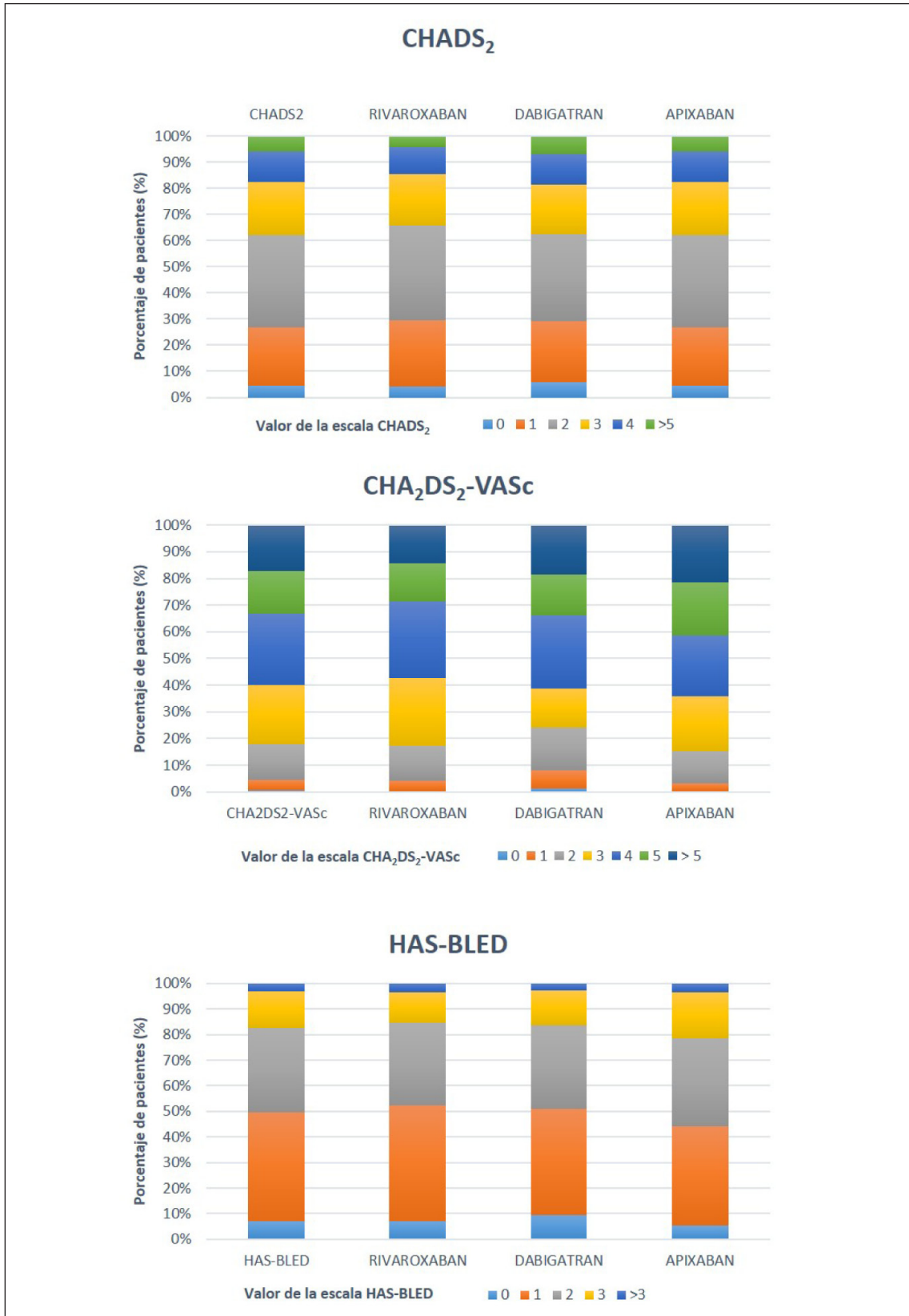


Figura 16. Distribución de las escalas de riesgo según el anticoagulante oral directo

### ***Características analíticas y ecocardiográficas en función del tipo de anticoagulante oral directo***

En relación a los parámetros analíticos los pacientes en el grupo de dabigatrán tuvieron mayores niveles de hemoglobina y filtrado glomerular estimado respecto a rivaroxabán y apixabán. Por otro lado, en relación a los parámetros ecocardiográficos los pacientes que recibieron apixabán presentaron más frecuentemente fracción de eyección de ventrículo izquierdo <50% frente a los que recibían rivaroxabán o dabigatrán, sin embargo no existieron diferencias en cuanto a la presencia de valvulopatías y el tipo de ACOD.

*Tabla 48. Características analíticas y ecocardiográficas según el anticoagulante oral directo*

	Rivaroxabán (n= 505)	Dabigatrán (n= 188)	Apixabán (n= 280)	p	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
FG (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	69 ± 20	73 ± 18	66 ± 20	0,001	0,043	0,016	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	13,6 ± 1,6	13,9 ± 1,7	13,5 ± 2	0,016	0,008	0,520	0,012
Prótesis valvular biológica	2 (0,4)	1 (0,5)	2 (0,7)	0,836	0,809	0,549	0,809
Enfermedad valvular significativa *	85 (18,6)	31 (17,7)	52 (19,5)	0,888	0,788	0,764	0,630
Insuficiencia mitral	58 (12,7)	18 (10,3)	33 (12,4)	0,696	0,400	0,903	0,496
Estenosis aórtica	20 (4,4)	7 (4)	12 (4,5)	0,966	0,830	0,937	0,796
Insuficiencia aórtica	19 (4,2)	8 (4,6)	17 (6,4)	0,400	0,822	0,185	0,419
FEVI ≤ 50%	40 (9,2)	19 (11,4)	38 (15,3)	0,043	0,373	0,012	0,259

FG= Filtrado glomerular; FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

\* Se refiere a valvulopatía de grado moderado-severo.

a Comparación entre rivaroxabán y dabigatrán.

b Comparación entre rivaroxabán y apixabán.

c Comparación entre dabigatrán y apixabán.

Los valores expresan media ± desviación estándar y n (%).

### ***Tratamiento médico en función del tipo de anticoagulante oral directo***

La tabla 49 muestra en detalle el tratamiento concomitante recibido en función del tipo de ACOD. Los pacientes con dabigatrán recibieron de forma menos frecuente amiodarona que los que estaban bajo tratamiento con apixabán y rivaroxabán. Respecto al resto de grupos farmacológicos apenas existieron diferencias estadísticamente significativas en función del tipo de ACODs.



Tabla 49. Tratamiento médico según el anticoagulante oral directo

	Rivaroxabán (n= 505)	Dabigatrán (n= 188)	Apixabán (n= 280)	p	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
AAS	47 (9,3)	12 (6,4)	25 (8,9)	0,466	0,220	0,860	0,317
Terapia antiagregante	50 (9,9)	14 (7,4)	28 (10)	0,577	0,321	0,965	0,343
AVK previo	179 (35,5)	85 (45,2)	113 (40,5)	0,053	0,019	0,167	0,312
Bloqueadores beta	272 (53,9)	113 (60,1)	156 (55,7)	0,339	0,141	0,617	0,346
IECA/ ARAII	353 (69,9)	120 (63,8)	168 (60,2)	0,016	0,127	0,005	0,404
Antialdosterónicos	23 (4,6)	16 (8,5)	27 (9,6)	0,014	0,045	0,005	0,678
Diuréticos de asa	155 (30,7)	57 (30,3)	103 (36,8)	0,173	0,924	0,082	0,148
Amiodarona	50 (9,9)	8 (4,3)	26 (9,3)	0,056	0,017	0,780	0,040
Dronedarona	8 (1,6)	4 (2,1)	8 (2,9)	0,483	0,626	0,227	0,625
ACA no hidropiridínicos	112 (22,2)	32 (17,3)	51 (18,2)	0,213	0,137	0,190	0,740
Corticoides	15 (3,0)	6 (3,2)	8 (2,9)	0,978	0,880	0,928	0,835
AINEs	12 (2,4)	1 (0,5)	10 (3,6)	0,105	0,112	0,331	0,033

AVK= Antagonistas de la vitamina K; AAS= Ácido acetilsalicílico; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos.

a Comparación entre rivaroxabán y dabigatrán.

b Comparación entre rivaroxabán y apixabán.

c Comparación entre dabigatrán y apixabán.

Datos expresados en número (%).

### Eventos clínicos en función del tipo del anticoagulante oral directo

Se analizó la tasa de eventos clínicos no ajustados en función del anticoagulante recibido. La tasa de eventos de ictus/AIT/embolismo sistémico fue superior en el grupo de apixabán (2,92%) frente al dabigatrán y apixabán (1,91 y 1,53%). Los episodios de HIC mostraron tasas similares de eventos entre los diferentes grupos, mientras que los pacientes que recibieron dabigatrán mostraron tasas inferiores de hemorragia mayor (1,92% vs 2,90% en apixabán y 3,01% en rivaroxabán). La hemorragia digestiva mayor fue la causa principal de sangrado (53,2%). La hemorragia menor relevante mostró tasas similares entre los diferentes fármacos. La mortalidad no ajustada, en el grupo de apixabán fue de 8,04%, fundamentalmente a expensas de la mortalidad no cardiovascular, seguido de aquellos que recibieron dabigatrán (5,94%) y de rivaroxabán (4,96%). En la tabla siguiente se detallan la incidencia en función del fármaco y evento.

Tabla 50. Eventos clínicos en función del anticoagulante oral directo

	Rivaroxabán (n= 505)		Dabigatrán (n= 188)		Apixabán (n= 280)		p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
	Eventos	Tasa	Eventos	Tasa	Eventos	Tasa			
<b>Eventos tromboembólicos</b>	15 (3,0)	1,53	7 (3,7)	1,91	11 (3,9)	2,92	0,743	0,385	0,297
<i>Ictus isquémico y/o AIT</i>	14 (2,8)	1,43	6 (3,2)	1,64	10 (3,6)	2,65	0,817	0,470	0,523
<i>Embolia sistémica</i>	1 (0,2)	0,10	1 (0,5)	0,27	1 (0,4)	0,27	0,768	0,469	0,584
<b>Hemorragia relevante</b>	61 (12,1)	6,59	17 (9,0)	4,78	23 (8,2)	6,19	0,193	0,161	0,060
<b>Hemorragia relevante digestiva</b>	24 (4,8)	2,47	9 (4,8)	2,47	7 (2,5)	1,83	0,281	0,563	0,086
<b>Hemorragia intracranial</b>	2 (0,4)	0,40	1 (0,5)	0,27	2 (0,7)	0,52	0,834	0,614	0,447
<i>Intracerebral/Intraventricular</i>	1 (0,2)	0,10	1 (0,5)	0,27	2 (0,7)	0,52	0,532	0,469	0,290
<i>Subdural</i>	1 (0,2)	0,10	0 (0)	--	0 (0)	--	0,629	0,729	0,644
<b>Hemorragia mayor</b>	29 (5,7)	3,01	7 (3,7)	1,92	11 (3,9)	2,90	0,388	0,193	0,178
<i>Digestiva</i>	14 (2,8)	1,44	5 (2,7)	1,38	6 (2,2)	1,57	0,542	0,251	0,500
<i>Hematoma/partes blandas</i>	5 (1,0)	0,51	1 (0,5)	0,27	1 (0,4)	0,26	0,810	0,671	0,464
<i>Otros</i>	10 (2,0)	1,06	1 (0,5)	0,27	4 (1,4)	1,07	0,552	0,291	0,596
<b>Hemorragia menor</b>	78 (15,4)	8,72	24 (12,8)	6,97	21 (7,6)	5,69	0,006	0,224	0,001
<i>Digestiva</i>	18 (3,6)	1,86	11 (5,9)	3,06	3 (1,1)	0,79	0,034	0,031	0,292
<i>ORL</i>	27 (5,3)	2,82	2 (1,1)	0,54	5 (1,8)	1,31	0,038	0,009	0,253
<i>Hematoma/partes blandas</i>	14 (2,8)	1,45	5 (2,7)	1,37	2 (0,7)	0,52	0,569	0,479	0,287
<i>Genitourinario</i>	10 (2,0)	1,03	4 (2,1)	1,10	4 (1,4)	1,05	0,736	0,427	0,339
<i>Pulmonar</i>	6 (1,2)	0,61	0 (0)	0	4 (1,4)	1,05	0,064	0,191	0,132
<i>Otros</i>	3 (0,6)	0,30	2 (1,1)	0,9	3 (1,1)	0,97	0,209	0,336	0,108
<b>Hemorragia menor relevante</b>	34 (6,7)	3,59	10 (5,3)	2,78	13 (4,7)	3,46	0,467	0,314	0,155
<b>Transfusión sin hemorragia</b>	18 (3,6)	1,85	4 (2,1)	1,09	8 (2,9)	2,10	0,604	0,243	0,384
<b>Cualquier hemorragia</b>	103 (20,4)	11,76	30 (16,0)	8,82	29 (10,4)	7,93	0,002	0,112	<0,001
<b>Mortalidad total</b>	49 (9,7)	4,96	22 (11,8)	5,94	31 (11,1)	8,04	0,680	0,254	0,306
<i>Mortalidad cardiovascular</i>	17 (3,4)	1,72	9 (4,8)	2,43	8 (2,9)	2,08	0,497	0,403	0,280
<i>Mortalidad causa no cardiovascular</i>	28 (5,5)	2,83	9 (4,8)	2,43	18 (6,4)	4,67	0,383	0,156	0,561
<i>Mortalidad de causa desconocida</i>	4 (0,8)	0,41	4 (2,1)	1,08	5 (1,8)	1,29	0,401	0,200	0,229

<sup>a</sup> Comparación entre rivaroxabán y dabigatrán. <sup>b</sup> Comparación entre rivaroxabán y apixabán. <sup>c</sup> Comparación entre dabigatrán y apixabán. Datos expresados en número (%) y tasa (100 personas-año).

Para evaluar el grado de asociación de cada uno de los fármacos con los principales eventos evaluados en la población (muerte, eventos tromboembólicos y eventos principales de hemorragia) se realizó el análisis riesgos de regresión de Cox. El análisis multivariado de los modelos para muerte y eventos tromboembólicos se ajustó por la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, mientras que los eventos de sangrado se ajustaron por la escala HAS-BLED. La comparación de los fármacos realizada 2 a 2 se refleja en las tablas 51-53. Como podemos observar ninguno de los fármacos predijo en el univariado o multivariado los eventos evaluados, al contrario que las escalas de riesgo que mostraron ser predictores en cada uno de los eventos.

*Tabla 51. Comparación de los eventos tromboembólicos, hemorrágicos y muerte entre pacientes con dabigatrán y rivaroxabán mediante análisis de riesgos de regresión de Cox*

	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Eventos tromboembólicos	0,82 (0,34-2,03)	0,674	0,95 (0,36-2,54)	0,926
Hemorragia relevante	1,43 (0,82-2,48)	0,207	1,45 (0,83-2,52)	0,189
Hemorragia digestiva relevante	1,06 (0,49-2,28)	0,881	1,12 (0,52-2,42)	0,775
Hemorragia mayor	1,48 (0,65-3,38)	0,356	1,50 (0,65-3,44)	0,337
Hemorragia digestiva mayor	1,04 (0,37-2,88)	0,947	1,06 (0,38-2,95)	0,908
Mortalidad total	0,85 (0,51-1,40)	0,515	1,03 (0,59-1,79)	0,923

*Modelos para mortalidad y eventos tromboembólicos ajustados por CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.*

*Modelos para los eventos hemorrágicos ajustados por HAS-BLED.*

*Tabla 52. Comparación de los eventos tromboembólicos, hemorrágicos y muerte entre pacientes con dabigatrán y apixabán mediante análisis de riesgos de regresión de Cox*

	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Eventos tromboembólicos	0,49 (0,17-1,43)	0,192	0,40 (0,12-1,27)	0,118
Hemorragia relevante	0,67 (0,34-1,33)	0,254	0,70 (0,35-1,38)	0,299
Hemorragia digestiva relevante	1,33 (0,48-3,70)	0,590	1,37 (0,49-3,84)	0,552
Hemorragia mayor	0,72 (0,27-1,87)	0,494	0,74 (0,28-1,94)	0,537
Hemorragia digestiva mayor	1,03 (0,31-3,41)	0,962	1,07 (0,32-3,57)	0,915
Mortalidad total	0,66 (0,37-1,20)	0,177	0,69 (0,36-1,31)	0,686

*Modelos para mortalidad y eventos tromboembólicos ajustados por CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.*

*Modelos para los eventos hemorrágicos ajustados por HAS-BLED.*

Tabla 53. Comparación de los eventos tromboembólicos, hemorrágicos y muerte entre pacientes con apixabán y rivaroxabán mediante análisis de riesgos de regresión de Cox

	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Eventos tromboembólicos	0,47 (0,21-1,05)	0,066	0,50 (0,21-1,17)	0,110
Hemorragia relevante	1,06 (0,65-1,74)	0,809	1,13 (0,69-1,85)	0,625
Hemorragia digestiva relevante	1,05 (0,43-2,56)	0,907	1,13 (0,46-2,76)	0,791
Hemorragia mayor	1,07 (0,53-2,18)	0,848	1,16 (0,57-2,35)	0,691
Hemorragia digestiva mayor	1,06 (0,40-2,81)	0,903	1,17 (0,44-3,09)	0,759
Mortalidad total	0,64 (0,40-1,02)	0,061	0,79 (0,48-1,30)	0,359

Modelos para mortalidad y eventos tromboembólicos ajustados por  $CHA_2DS_2-VASc$ .

Modelos para los eventos hemorrágicos ajustados por HAS-BLED.

---

## **DISCUSIÓN**

---



## DISCUSIÓN

Las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA son la principal causa de morbi-mortalidad, por lo que su prevención se ha convertido en un objetivo principal para la comunidad médica. La introducción reciente de los ACODs ha supuesto un avance en el tratamiento anticoagulante en pacientes con FANV, durante décadas limitada a los AVK. Aunque los resultados obtenidos en los ensayos clínicos y registros de vida real, sumadas a las ventajas que presentan, los han posicionado de elección en la anticoagulación oral en pacientes con FANV, consideramos primordial la evaluación de los resultados en nuestro medio y bajo condiciones de vida real. Por tanto, a través de nuestro estudio hemos pretendido analizar las características de los pacientes bajo tratamiento con ACODs, evaluar los principales eventos y la capacidad predictiva que poseen las escalas de riesgo más importantes.

Los resultados de nuestro estudio nos muestran que los pacientes que reciben los ACODs son de edad avanzada y con alta frecuencia de mujeres. Nuestra cohorte estuvo representada por un alto número de pacientes con factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, sobre todo con antecedentes de ictus y enfermedad renal crónica, de forma que el riesgo de tromboembolia medido por cualquiera de las escalas fue alto. Por el contrario, la presencia de pacientes con cardiopatía estructural (cardiopatía isquémica o ICC) o enfermedad arterial periférica fue menor.

El número de eventos tromboembólicos y hemorrágicos en nuestros pacientes ha mostrado ser bajo en comparación con la mortalidad, cuya principal causa fue debida a procesos no cardiovasculares. Mientras el ictus/AIT y la enfermedad vascular se han identificado como predictores independientes de tromboembolismo en nuestros pacientes, el tratamiento antiagregante y la presencia de valvulopatía significativa lo son en el caso de la hemorragia. La presencia de valvulopatía significativa, en especial la insuficiencia mitral y estenosis aórtica, no sólo se asocia a un incremento del riesgo hemorrágico sino que también ha mostrado estar ligada al aumento de la mortalidad.

El análisis de las escalas de riesgo nos muestra aspectos interesantes. En primer lugar, las escalas de riesgo tromboembólicas clasificaron de forma muy dispar a los pacientes en las distintas categorías de riesgo. En segundo lugar, la capacidad de predicción de los eventos (tromboembólicos y mortalidad) de cualquiera de las escalas tromboembólicas muestra una capacidad discriminativa razonablemente buena, sin diferencias entre ellas. Además, estas escalas muestran ser un instrumento útil en la predicción de los eventos adversos, más allá del riesgo tromboembólico. De forma contraria, la predicción de los eventos hemorrágicos mediante las escalas diseñadas a tal fin, sólo tuvo una capacidad discriminativa modesta, sin tampoco encontrar diferencias entre ellas.

Hemos comprobado el incremento en el uso de los ACODs a lo largo del tiempo en nuestro entorno, con una elevada utilización de dosis bajas en cualquiera de los fármacos, especialmente en el grupo de rivaroxabán. Mientras éste ha sido el fármaco más empleado durante el periodo analizado, se aprecia un descenso paulatino a favor del apixabán a lo largo de 2014.

Para finalizar, comprobamos que las características clínicas de los pacientes difieren para cada fármaco, de forma que aquellos de edad más avanzada o mayor comorbilidad e índices más elevados en las escalas de riesgo, recibieron de forma más frecuente apixabán, mientras el dabigatrán se reservó para pacientes jóvenes y con mejor función renal. A pesar de las diferencias en sus características basales no hemos podido apreciar diferencias significativas en los principales eventos entre los distintos ACODs, debido probablemente al reducido tamaño muestral e insuficiente potencia estadística.

### **Descripción de la población**

Nuestra población de estudio estuvo constituida por sujetos de edad avanzada y elevada representación de mujeres. Además, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades también fue muy elevada, lo que conllevó un alto riesgo trombótico y hemorrágico. En contraposición, los antecedentes de cardiopatía y



enfermedad arterial periférica no fueron tan frecuentes en comparación con otras series de FA.

Un registro danés ha descrito recientemente los predictores de uso de ACODs frente a AVK en una población de más de 18.000 pacientes con FANV<sup>101</sup>. Los autores encontraron que la edad avanzada, el sexo femenino, el antecedente de ictus/AIT y de hemorragia se asociaron al uso de ACODs, mientras la presencia de cardiopatía estructural (infarto de miocardio o ICC) y enfermedad renal crónica a la utilización de AVK. En esta misma línea, un subestudio del registro español FANTASIA ha mostrado que el antecedente de hemorragia y HIC, junto con el mal control tensional y mejor filtrado glomerular fueron variables asociadas al uso de ACODs frente a AVK<sup>102</sup>. A pesar de que nuestro trabajo no incluye un grupo control bajo tratamiento con AVK, consideramos que las características de nuestra población están en consonancia con los resultados de estos dos estudios previos, y probablemente ejemplifican el perfil clínico de los individuos que actualmente reciben ACODs en la práctica clínica.

La comparación de las características clínicas de nuestros pacientes con las de los incluidos en registros contemporáneos de FANV, donde hay un bajo de uso de ACODs (<9%), muestra una edad más avanzada, antecedentes de ictus/AIT y hemorragia mayor entre nuestra población<sup>103-106</sup>. Además, estas diferencias son más acusadas si realizamos la comparación con registros históricos de pacientes con FANV bajo tratamiento con AVK. Las razones que pueden justificar estos hallazgos son diversas, como el mejor perfil de seguridad de los ACODs frente a AVK y la existencia de visados locales. Además es probable que muchos de los pacientes que actualmente reciben ACODs son los que hasta hace unos años recibían AAS para prevenir eventos tromboembólicos por miedo a la aparición de complicaciones hemorrágicas. En la actualidad, las guías de práctica clínica desaconsejan el uso de AAS en este contexto clínico, y a su vez enfatizan la importancia de la anticoagulación oral crónica en los pacientes ancianos con FANV, lo que probablemente justifique el mayor grado de discordancia entre el perfil clínico del paciente anticoagulado actualmente con ACODs y el que recibía AVK hace años.

Nuestros pacientes presentaron una elevada prevalencia de enfermedad renal crónica, de la misma forma que los pacientes de práctica clínica habitual. La importancia de la enfermedad renal crónica en este escenario es incuestionable y viene determinada por diversos factores, entre los que destacan su asociación con mayor número de complicaciones hemorrágicas y su implicación en el ajuste de dosis de los distintos ACODs. Nuestro grupo de trabajo ha demostrado recientemente que la función renal de los pacientes con FA es un proceso dinámico (especialmente en ancianos con enfermedad renal crónica) y que precisa de un seguimiento adecuado para dosificar de forma correcta estos fármacos<sup>107</sup>. El hecho de que la enfermedad renal crónica sea tan prevalente en nuestros pacientes resalta la importancia del seguimiento adecuado.

Por otro lado encontramos una menor prevalencia de cardiopatía estructural en nuestra población frente a la mayoría de registros que incluyen mayoritariamente pacientes bajo tratamiento con AVK y que puede ser explicada por el posible efecto vasculoprotector de warfarina frente a ACODs, la falta de evidencia del uso de estos agentes en pacientes con síndrome coronario agudo y/o la necesidad de uso concomitante antiagregación<sup>108-111</sup>. Finalmente, en relación al riesgo tromboembólico y hemorrágico medido por las escalas de riesgo diseñadas para tal fin nuestros pacientes presentan un riesgo elevado y similar al descrito en este contexto clínico. Las características clínicas de los principales registros actuales de FA se incluyen en el anexo 1.

### **Análisis de los eventos tromboembólicos y sus factores predictores**

En la presente tesis hemos encontrado que la tasa de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs en nuestro medio es baja (1,92/100 personas-año) y similar a la registrada en otros registros de FANV bajo tratamiento anticoagulante. Además, los predictores independientes de los eventos tromboembólicos fueron la edad, el antecedente de ictus y/o AIT y la enfermedad vascular.

La efectividad de la anticoagulación oral con AVK en la prevención de los eventos tromboembólicos en pacientes con FA es bien conocida, con una reducción

en el riesgo tromboembólico de hasta un 64% en pacientes con FANV<sup>23</sup>. Diversos ensayos clínicos y registros han mostrado que los ACODs tienen un perfil de efectividad similar comparado con AVK, con tasas de eventos iguales o inferiores en la prevención de eventos tromboembólicos. Sin embargo, las tasas de eventos globales de ictus y tromboembolismo pueden diferir entre poblaciones como consecuencia del diseño del estudio, origen y comorbilidades así como del plan de atención médica de la población<sup>112</sup>. Es por ello, que la comparación de los eventos con otras poblaciones puede ser difícil y en algunos casos inferir en juicios erróneos. Comparado con nuestros resultados, los ensayos clínicos muestran unas cifras ligeramente inferiores del evento combinado de ictus y embolismo sistémico<sup>79,81,83</sup>. Sin embargo los registros que incluyen pacientes con FANV bajo tratamiento con ACODs muestran resultados similares a los nuestros. Maura et al.<sup>91</sup> en una cohorte nacional francesa de pacientes con FA que iniciaron ACODs, publicó una tasa de eventos tromboembólicos combinados de 2,0/100 personas-año en los pacientes con dabigatrán mientras la tasa en pacientes con rivaroxabán fue algo inferior, 1,4/100 personas-año. El registro alemán ha mostrado también una tasa de eventos tromboembólicos muy parecidos a los obtenidos por nosotros, 1,9 y 1,7/100 personas-año para dabigatrán y rivaroxabán respectivamente, similar también al publicado por tres centros suecos, con una tasa de ictus/AIT de 1,9/100 personas-año en pacientes anticoagulados con dabigatrán y rivaroxabán<sup>89,90,113</sup>.

La FA incrementa el riesgo de ictus y embolismo sistémico hasta 5 veces, si bien, este riesgo no es homogéneo y se ve alterado por la presencia de diversos factores de riesgo. En nuestra población, la edad, el antecedente de ictus/AIT y la presencia de enfermedad vascular fueron predictores independientes de los eventos tromboembólicos. La edad avanzada y el antecedente de ictus/AIT son factores de riesgo reconocidos y representan dos de los pilares básicos empleados en práctica clínica para la estratificación del riesgo trombótico. En otro lado, la enfermedad vascular confiere un peor pronóstico en los pacientes con FA, con un incremento de la mortalidad, eventos cardiovasculares e ictus<sup>114,115</sup>. Diversos estudios han mostrado que la angina sintomática o antecedente de infarto de miocardio son factores de riesgo independientes para ictus en pacientes con FA<sup>116,117</sup>. Además, entre otros, nuestro grupo de trabajo recientemente demostró que la

presencia de enfermedad arterial periférica se asocia con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con FA<sup>118</sup>. Por ello las guías europeas de cardiología en 2010 incluyeron la enfermedad vascular como parte de la estratificación del riesgo trombótico incluida en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>41</sup>.

### **Análisis de los eventos hemorrágicos relevantes y sus factores predictores**

El estudio de los eventos hemorrágicos durante el seguimiento nos ha permitido determinar la tasa de sangrado de los pacientes con FANV que inician ACODs en nuestro medio, siendo del 0,29/100 personas-año para el caso de la HIC y del 2,76/100 personas-año para la hemorragia mayor. De acuerdo con los resultados de otros estudios la localización más frecuente fue la gastrointestinal (53,2%). Por otro lado, en este trabajo identificamos como predictores de hemorragia relevante la edad avanzada, presencia de valvulopatía significativa y el tratamiento antiagregante concomitante.

La incidencia de hemorragia mayor descritas entre pacientes con FA bajo tratamiento con AVK varían de forma amplia en un rango de 1,3-7,2/100 personas-año, lo que refleja la variabilidad en las características de los pacientes y la metodología empleada<sup>25,82,119-123</sup>. En nuestra serie encontramos una tasa de hemorragia mayor e intracraneal similar a la de los ensayos clínicos en los que se han testado los diferentes ACODs (RELY: 2,71 y 3,11/100 personas-año para dabigatrán 110 y 150 mg respectivamente; ROCKET-AF: 3,6/100 personas-año en los pacientes asignados a rivaroxabán; ARISTOTLE: 2,13/100 personas-año en los pacientes asignados a apixabán) y HIC (RELY: 0,23/100 personas-año ROCKET-AF: 0,5/100 personas-año, ARISTOTLE: 0,33/100 personas-año)<sup>79,81,83</sup>. El registro alemán también ha mostrado tasas similares (tasa anual de hemorragia mayor con dabigatrán del 2,3/100 personas-año y del 3,0/100 personas-año con rivaroxabán) lo que nos hace pensar que nuestros resultados son concordantes con lo descrito hasta el momento<sup>89,90</sup>.

La revisión reciente de las guías NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) identifica la edad avanzada, la HTA mal controlada, los antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, anemia, sangrado y uso concomitante

de antiagregantes como factores de riesgo asociados a hemorragia mayor<sup>124</sup>. De esta forma, muchos de los factores de riesgo de sangrado son también factores tromboembólicos. En nuestra población encontramos como predictores independientes de hemorragia la edad, el tratamiento antiagregante y la presencia de valvulopatía significativa. La edad constituye el factor de riesgo hemorrágico más claramente establecido<sup>121,123,125-127</sup>. El riesgo relativo de HIC es 2,5 en pacientes > 85 años frente a los pacientes con edades comprendidas entre 70 y 74 años<sup>125,126</sup>. En el estudio AFFIRM, el riesgo de hemorragia mayor se incrementó aproximadamente un 5% por cada año de edad<sup>123</sup>. Nuestros resultados apoyan los hallazgos de los estudios previos y remarcan la importancia de la edad como factor de riesgo hemorrágico en pacientes bajo tratamiento con ACOs.

La sobrecarga de presión y/o volumen generada por la afectación valvular favorece la aparición de FA. Esto apoya el hecho de que en nuestra población hayamos encontrado una elevada prevalencia de valvulopatía significativa (19%), muy similar a la descrita en los ensayos ROCKET-AF (14%) y ARISTOTLE (26%)<sup>128,129</sup>. Nuestra población al igual que la de los ensayos muestra la insuficiencia mitral como la forma más frecuente de presentación. El análisis de las características clínicas de estos pacientes en los ensayos clínicos, muestran una mayor edad y frecuencia de comorbilidades (ICC, enfermedad coronaria, enfermedad renal y FA persistente) entre los pacientes con valvulopatías frente a los que no<sup>128,129</sup>. Sin embargo, al igual que el subestudio del ensayo ROCKET-AF, encontramos que la presencia de valvulopatía significativa fue predictora independiente de hemorragia relevante. El mecanismo por el cual existe asociación entre la enfermedad valvular y el riesgo de hemorragia es desconocido y probablemente multifactorial. La asociación de estenosis aórtica y sangrado digestivo es conocida desde hace años, planteándose a menudo como un problema relevante por el deterioro en la calidad de vida, ingresos y aumento de la mortalidad. Esta relación fue descrita por primera vez en 1958 por Edward J. Heyde<sup>130</sup>, y de acuerdo a diferentes fuentes, los pacientes con sangrado gastrointestinal secundaria a angiodisplasia y estenosis aórtica se encuentran entre 7-29%<sup>131</sup>. El cizallamiento del flujo sanguíneo sobre la superficie de la válvula aórtica calcificada genera un déficit del factor de von Willebrand, lo que favorece la predisposición al sangrado gastrointestinal<sup>132</sup>. La sustitución de la válvula

aórtica resulta en la desaparición de hasta el 95%, de los episodios de sangrado tras el procedimiento, por lo que es considerado como el tratamiento de elección<sup>133</sup>. Sin embargo, el recambio valvular no evitaría la necesidad de anticoagulación en pacientes con FA que presentan alto riesgo trombótico, por lo que la elección de un anticoagulante con bajo riesgo hemorrágico a nivel digestivo es ineludible. El apixabán ha mostrado presentar menor riesgo de hemorragia digestiva frente a AVK o en comparaciones indirectas con rivaroxabán o dabigatrán, perfilándose como anticoagulante de elección en este tipo de pacientes<sup>86,92,94,134</sup>.

Por último, el uso concomitante de antiagregantes o antiinflamatorios no esteroideos se ha relacionado con un incremento del riesgo de sangrado. En este sentido, dos metaanálisis recientes encontraron un riesgo relativo de 2,4 para HIC y 2,5 para hemorragia mayor en los pacientes que recibían asociación de AAS y AVK<sup>135,136</sup>. Acorde con estos resultados en nuestra población el uso concomitante de antiagregantes y ACODs se asoció con un riesgo relativo de 1,8 de hemorragia relevante, lo que amplía los resultados a pacientes bajo tratamiento con ACODs en práctica clínica habitual.

### **Análisis de la mortalidad en la población y sus factores predictores**

En nuestro medio los pacientes con FANV bajo tratamiento con ACODs presentaron una elevada tasa de mortalidad (5,85/100 personas-año). El estudio de las causas nos muestra que los pacientes fallecieron frecuentemente por neoplasias, ICC o infecciones, mientras que las muertes por eventos embólicos y/o hemorrágicos fueron poco frecuentes. Además, los predictores de muerte identificados son marcadores y factores de riesgo modificables, por lo que deben ser tenidos en cuenta a la hora de mejorar el manejo y el pronóstico de este tipo de pacientes.

Las características clínicas de nuestros pacientes (edad avanzada, alto índice de comorbilidades y elevado riesgo trombótico y hemorrágico) muestran un perfil clínico desfavorable. Este perfil se encuentra en consonancia con estudios previos que han comparado las características de los pacientes que reciben ACODs frente a AVK, lo que justifica que la mortalidad entre nuestros pacientes sea elevada y más frecuente que los

ictus o los eventos relacionados con el sangrado<sup>98,101</sup>. De la misma forma otros registros contemporáneos de FA, han descrito también una elevada tasa de mortalidad<sup>68,137-140</sup>. Sin embargo, las causas de muerte de nuestros pacientes no son las mismas que las de otras series de FA<sup>68,104,138,141-143</sup>. En este sentido, la mayoría de sujetos que inician ACODs en nuestro medio mueren por neoplasias, infecciones e insuficiencia cardiaca, siendo poco frecuentes las muertes por complicaciones tromboembólicas y/o hemorrágicas. Por contra, hasta hace unos años, la mortalidad derivada de estas complicaciones superaba el 15% de las causas de muerte en pacientes con FA<sup>144</sup>. Es probable que la mejoría en el control de la tensión arterial y los avances en el tratamiento del ictus, junto con el incremento del uso de anticoagulantes con un mejor perfil de seguridad-efectividad puedan justificar la tendencia de estas complicaciones.

Hasta el momento, los estudios que han evaluado las causas de muerte en pacientes con FA bajo tratamiento con ACODs sólo incluyen pacientes pertenecientes a ensayos clínicos por lo que la evidencia en práctica clínica real es muy escasa o nula. La principal causa de muerte en los ensayos clínicos pivotaes que han testado la seguridad y efectividad de los diferentes ACODs, es la de origen cardiovascular con cifras que oscilan entre el 65-70%<sup>141-143</sup>. Sin embargo, en nuestra población las causas más frecuentes de muerte fueron las de origen no cardiovascular. En particular, las muertes debidas a neoplasias e infecciones fueron especialmente frecuentes lo que probablemente refleja el peor perfil clínico de los pacientes de práctica clínica diaria frente a los incluidos en ensayos clínicos. Tal y como se ha señalado anteriormente, nuestros pacientes presentaron una edad más avanzada y mayor número de comorbilidades asociadas. La mayor incidencia de muertes de causas infecciosas también podría estar en relación con el hecho de que los sujetos ancianos suelen presentar cierto grado de inmunosupresión que a su vez predispone a la aparición de infecciones graves. El diagnóstico adecuado y el tratamiento antibiótico empírico precoz de las mismas podrían reducir la mortalidad en estos pacientes<sup>145</sup>. Por otro lado, al igual que en nuestro estudio, los pacientes incluidos en los ensayos clínicos fallecen por causas no relacionadas con eventos tromboembólicos y/o hemorrágicos lo que enfatiza la necesidad de idear otro tipo de intervenciones para reducir la mortalidad de estos pacientes que vayan más allá de una correcta anticoagulación.

Hemos identificado diversos predictores de muerte que deberían ser tenidos en cuenta a la hora de diseñar estrategias encaminadas a la mejoría pronóstica de los pacientes con FA que inician ACODs. Los predictores de muerte identificados fueron por un lado “marcadores de riesgo” como la edad avanzada y el sexo femenino; y por otro “factores de riesgo modificables” como la DM, la ICC, la insuficiencia renal, la anemia, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las valvulopatías sobre los que se puede actuar desde un punto de vista preventivo y terapéutico. De este modo, la mejoría en el control de los factores de riesgo cardiovascular y el adecuado cumplimiento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre el manejo de las comorbilidades asociadas a la FA deben ser el objetivo primordial a la hora de intentar mejorar el pronóstico de estos pacientes. En este sentido, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo de FA dedican un apartado al tratamiento de las comorbilidades en pacientes con FA, y de forma análoga otras guías como la de insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica resaltan la importancia de la presencia de FA en el manejo de los pacientes<sup>1</sup>. La incorporación a nuestro arsenal terapéutico de nuevos fármacos con resultados pronósticos positivos en pacientes con DM y enfermedad cardiovascular o ICC (tales como inhibidores de SGLT2 y sacubutril), podría mejorar la mortalidad en pacientes con FA a pesar de una adecuada anticoagulación oral<sup>146,147</sup>. Lamentablemente, cerca del 60% de los pacientes con FA y enfermedad arterial periférica, DM o ICC, no reciben un tratamiento adecuado<sup>148</sup>. Tal y como se ha mencionado anteriormente, la aparición de nuevas guías de práctica clínica en las que se resalta la importancia del abordaje integral de los pacientes en lugar del abordaje de entidades clínicas aisladas puede ser útil a la hora de mejorar el pronóstico de estos pacientes.

### **Escalas de riesgo tromboembólico**

El análisis de las escalas de riesgo tromboembólico en nuestra población nos muestra varios aspectos interesantes. En primer lugar, las escalas CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y ATRIA clasificaron de forma muy diferente a los pacientes en las categorías de riesgo. Además estas escalas son predictoras independientes y poseen una buena



capacidad discriminativa tanto de los eventos tromboembólicos como de mortalidad entre pacientes con FANV que inician ACODs (estadístico C para ictus/AIT/embolismo sistémico entre 0,75-0,77 y de mortalidad entre 0,71 y 0,73), sin mostrar diferencias entre ellas.

En los últimos años el objetivo principal de la estratificación del riesgo de ictus en pacientes con FANV se ha centrado en la búsqueda de pacientes que no se beneficien del tratamiento anticoagulante. La introducción de los ACODs ha cambiado el planteamiento del tratamiento antitrombótico en relación a la efectividad, seguridad y comodidad que generan estos fármacos. Es por ello que la indicación de iniciar tratamiento anticoagulante se ha desplazado hacia pacientes con menor riesgo tromboembólico. Las últimas guías europeas de FA recomiendan la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en la estimación del riesgo de ictus por su valor en la identificación de los pacientes considerados de bajo riesgo, siendo igual de eficaz en la identificación de los pacientes de mayor riesgo<sup>137,149-151</sup>. Por el contrario, las escalas CHADS<sub>2</sub> y ATRIA identifican un grupo amplio de pacientes que, aunque globalmente presentan un riesgo bajo/intermedio de ictus, la realidad es que incluyen un grupo muy heterogéneo de pacientes, con pacientes que podrían beneficiarse de la anticoagulación y por tanto la utilización de ambas escalas conllevaría a la infrutilización de la anticoagulación. Ejemplo de ello es que sólo el 0,5% de nuestros pacientes fueron clasificados de bajo riesgo a través de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, mientras que las escalas CHADS<sub>2</sub> y ATRIA lo hicieron en el 26,7% y 30,1% respectivamente. Estos hallazgos son consistentes con la literatura, que identifica a la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc como la mejor en la identificación de pacientes de verdadero bajo riesgo y que por tanto no precisan terapia antitrombótica<sup>42,43,152-154</sup>. Por el contrario, la escala CHADS<sub>2</sub>, con ausencia de factores de riesgo importantes, clasifica frecuentemente a los pacientes en riesgo intermedio, grupo sin acuerdo acerca de la decisión de la anticoagulación. En nuestro estudio más de la mitad de los pacientes fueron clasificados en este grupo. Coppens et al.<sup>155</sup> mostró que hasta el 26% de los pacientes con CHADS<sub>2</sub> 1 no precisan anticoagulación por presentar un riesgo de tromboembolia inferior al 1%, cifra en la que se considera lógica no anticoagular. En el otro lado la escala ATRIA dicotomiza principalmente a los pacientes en bajo y alto riesgo<sup>47</sup>. En nuestra cohorte, el 30,1% de los pacientes fueron clasificados como bajo

riesgo. Sin embargo se ha demostrado que los pacientes categorizados como tal no lo son necesariamente y podrían beneficiarse de la anticoagulación. A modo de ejemplo, la aplicación de esta escala en una cohorte de pacientes con FA mostró que hasta el 53,6% de los pacientes correspondían a la categoría de alto riesgo según la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>156</sup>. La diferencia en las definiciones de los ítems usadas con una mayor inclusión de factores de riesgo tromboembólicos en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ha sido una de las razones de esta discrepancia.

En nuestra población las 3 escalas discriminaron los eventos tromboembólicos de forma razonablemente buena y sin evidenciar diferencias entre ellas. Sin embargo, los estudios que han comparado de forma directa las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, muestran una amplia variedad en las poblaciones incluidas, duración del seguimiento y evaluación de los resultados, lo que genera diferencias en los resultados. Cuando se compara el estadístico C, tres estudios no encontraron diferencias entre CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, un estudio favoreció al CHADS<sub>2</sub> y dos al CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>42-45,157,158</sup>. La capacidad predictiva de las dos escalas en estos estudios, que incluyeron pacientes con y sin tratamiento anticoagulante, varió para la escala CHADS<sub>2</sub> entre 0,58 y 0,81 y para el esquema de riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc entre 0,52 y 0,89. No obstante, estudios recientes han descrito la superioridad de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en el grupo de pacientes de bajo riesgo<sup>149,156</sup>.

En otro lado, la comparación de las 3 escalas de riesgo se ha realizado en varios estudios y en alguno se ha mostrado la mejor capacidad predictiva de la escala ATRIA frente a los otros dos<sup>47,152,153</sup>. Una de las razones por las que la escala ATRIA podría tener ventajas sobre las otras dos escalas ha sido el mayor peso asignado a la edad y al antecedente de ictus, dos características que poseen un alto valor en la predicción de eventos tromboembólicos.

Las escalas de riesgo tromboembólico fueron desarrolladas para mejorar la estratificación pronóstica del ictus isquémico en pacientes con FA. No obstante, los componentes de las escalas son, a su vez, importantes factores de riesgo y pronósticos en la enfermedad vascular y por ello estas escalas presentan una buena capacidad

discriminativa en la predicción de mortalidad. En este sentido, la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ha mostrado ser buen predictor de la mortalidad, tanto en FA o fuera de este contexto como: ICC, diabéticos con síndromes coronarios agudos con elevación ST e incluso tras angioplastia<sup>71,73,159</sup>. Incremento en las puntuaciones de las escalas de riesgo CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc se asociaban a un peor pronóstico en la enfermedad cardiovasculares. En nuestro estudio los pacientes que presentaron puntuaciones de 0 en cualquiera de las escalas no fallecieron durante el seguimiento y el aumento de 1 unidad en la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc se asoció de manera significativa a un incremento en el riesgo de mortalidad en 1,19.

### **Escalas de riesgo hemorrágico**

La capacidad predictiva en nuestra población de las escalas HAS-BLED, ORBIT y ATRIA en la predicción de complicaciones hemorrágicas en pacientes con FA bajo tratamiento con ACODs fue similar y modesta (estadístico C en torno a 0,60). No obstante, la predicción de hemorragias de origen digestivo en cualquiera de las escalas mencionadas fue mejor (estadísticos C que superan el punto de 0,70).

El trabajo inicial en el que se validó la escala ORBIT mostró superioridad de ésta frente a las escalas HAS-BLED y ATRIA en la predicción de las complicaciones hemorrágicas<sup>55</sup>. Sin embargo estudios recientes entre pacientes con FA bajo tratamiento con AVK muestran resultados discordantes, con igual resultado o superioridad de la escala HAS-BLED frente a las otras<sup>160,161</sup>. Dado el uso creciente de ACODs consideramos de relevancia clínica la validación y comparación de estas escalas en pacientes de nuestro entorno que inician tratamiento con ACODs. En nuestro estudio, las tres escalas hemorrágicas presentaron una capacidad discriminativa similar y modesta para la hemorragia relevante y mayor, con estadísticos C en torno a 0,60, cifra similar a lo descrito en la literatura. El análisis de más de 7.000 pacientes con FANV mostró índices similares para las escalas de riesgo ATRIA y HAS-BLED (estadísticos C ~ 0,60), y un metaanálisis reciente muestra la baja sensibilidad en la predicción de la hemorragia mayor en pacientes identificados de alto riesgo<sup>162,163</sup>. La escala ORBIT también se ha

validado en población bajo tratamiento con ACOD, en concreto en la población del ensayo clínico ROCKET-AF, mostrando valores del estadístico C para cada una de las escalas en torno a 0,60<sup>55</sup>.

La estimación del riesgo de sangrado es de ayuda en la identificación de pacientes con alto riesgo de sangrado lo que nos ayuda a distinguir a quienes necesitan un seguimiento más estrecho. La escala HAS-BLED se ha situado como referencia en la práctica clínica diaria, dado que presenta varias ventajas respecto a otras escalas publicadas. La validación previa en una amplia variedad de población, con o sin FA, pacientes sin terapia antitrombótica, con antiagregación oral o anticoagulación oral, ya sea con AVK o ACODs, establece que sea una escala aplicable para una población heterogénea. Además, la presencia de factores de riesgo hemorrágico reversibles, tales como HTA no controlada, mal control de anticoagulación y fármacos concomitantes (antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes) o abuso de alcohol, que puedan ser objetos de modificación por parte del clínico, permite que el manejo del riesgo hemorrágico del paciente no sea considerado un proceso estático, al contrario que otras escalas que carecen de estos factores potencialmente modificables. Recientemente, se han publicado unas nuevas guías de práctica clínica para el manejo de FA por la Sociedad Europea de Cardiología<sup>1</sup>. En ella, a diferencia de las anteriores guías no se recomienda el uso de una escala de riesgo hemorrágico en particular, sino que se hace hincapié en el uso de cualquiera de ellas para identificar y rectificar aquellos factores de riesgo hemorrágico potencialmente modificables.

### **Pautas de utilización de los anticoagulantes orales de acción directa**

El uso de los ACODs en la práctica clínica diaria se ha incrementado desde su introducción<sup>101</sup>. Durante los últimos años, 4 nuevos anticoagulantes han sido incluidos en la guía farmacoterapéutica en España para pacientes con FANV: dabigatrán en noviembre de 2011, rivaroxabán en julio 2012, apixabán en julio 2013 y edoxabán en septiembre 2016. Aunque las guías actuales recomiendan el uso preferente de los ACODs sobre los AVK en pacientes con FA y riesgo de ictus, el uso de estos fármacos

ha sido limitado debido a diversas razones, entre las que destacan las económicas. En los registros actuales podemos observar desigualdades en el uso de los ACODs. Mientras el registro EORP-AF más de la mitad de los pacientes siguen tratados con AVK, el registro GLORIA-AF cuenta con hasta un 47,7% de pacientes bajo tratamiento con ACODs<sup>106,164</sup>. Esta diferencia podría ser explicada por el hecho de que los pacientes del EORP-AF fueron incluidos en la fase temprana de la introducción de los ACODs y muchos de los pacientes fueron tratados con AVK. Además, hay que tener en cuenta las limitaciones en el uso de estos fármacos debido a razones económicas de los países participantes. No obstante, en los próximos años se prevé un incremento progresivo en su indicación y uso, debido a los resultados positivos en condiciones reales de efectividad y seguridad.

Dabigatrán fue el primer ACOD introducido como alternativa a la AVK en pacientes en FA y por ello, en muchos países, resultó en una adopción rápida como anticoagulante entre pacientes con primer diagnóstico de FA y por ende, el más prescrito. Sin embargo, en 2014, los datos provenientes de EEUU, mostraron que al rivaroxabán como el ACOD más prescrito, con el 47,9% de las prescripciones totales, seguido del apixabán (26,5%) y dabigatrán (25,5%)<sup>165</sup>. Recientemente, se ha publicado las tendencias de prescripción de ACO en FA a partir del registro nacional danés en más de 43.000 pacientes que inician por primera vez la anticoagulación oral<sup>166</sup>. Las conclusiones del estudio muestran el incremento de la anticoagulación oral a expensas del uso de los ACODs y el descenso de las prescripciones en el dabigatrán desde 2014, especialmente entre pacientes de edad avanzada, a cambio del mayor uso de apixabán entre los pacientes de esta edad. En nuestra población, rivaroxabán fue el ACOD más empleado durante el periodo de estudio. Ello puede distar de registros y atender a varias razones. La reserva en el inicio de nuevas terapias, la falta de experiencia, la mayor facilidad en la administración del rivaroxabán, con una dosis única diaria, los efectos secundarios gastrointestinales relacionados con el dabigatrán o las preferencias personales en la elección del tipo de NACO, han podido ser causas. Las restricciones en la prescripción de los ACODs, limitados a escenarios clínicos específicos, han dificultado la introducción de estos fármacos, pudiendo ser causa del

bajo número de dispensaciones de dabigatrán al inicio, cuando éste aún se encontraba huérfano. No obstante, desde mediados de 2014, se aprecia un descenso paulatino en las prescripciones de rivaroxabán a expensas del incremento en el apixabán. Es probable que los datos publicados acerca de la seguridad y efectividad del apixabán, puede ser la causa de este cambio de tendencia.

Nuestros datos revelan un alto uso de dosis bajas (45,4% del total), especialmente en el grupo de rivaroxabán (49%). De la misma forma, otros registros han mostrado la elevada frecuencia de utilización de las dosis bajas que contrasta con el utilizado en los ensayos clínicos. El registro alemán de Dresden comunicó un 31,8% de pacientes tratados con dosis bajas de rivaroxabán y 53,7% con dosis bajas de dabigatrán<sup>89,90</sup>. El 21% de los pacientes en el estudio XANTUS estaban tratados con dosis bajas de rivaroxabán, y en el registro danés un 40,5%, 29,5% y 36,9% de los pacientes con dosis bajas de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán respectivamente<sup>166,167</sup>. El registro alemán ha estudiado las diferencias en las características de los pacientes en función de la dosis recibida, mostrando un mayor uso de la dosis bajas en pacientes mayores, mujeres y en aquellos con comorbilidades que incrementan el riesgo de complicaciones. Aunque la frecuencia de enfermedad renal crónica es superior en los pacientes asignados a dosis bajas, estas dosis también están presentes en pacientes con función renal normal, ya que la reducción en las dosis no sólo se encuentra condicionada por éste sino que se ve influenciada por otros factores como las características clínicas y sobre todo por la evaluación del riesgo hemorrágico. Es importante comprender que mientras los episodios de hemorragia mayor y fatales son raramente observados, los episodios de hemorragia menor son frecuentemente observados y éstos pueden tener un impacto relevante en el clínico y en el paciente, con una prescripción de menor dosis que la que le pueda corresponder o una menor adherencia.

### **Características de los pacientes en función del anticoagulante oral de acción directa**

La comparación de las características de los pacientes en función del anticoagulante recibido, en nuestro estudio, muestra que los pacientes que recibieron apixabán, fueron

más mayores, diagnosticados de mayor comorbilidad y tuvieron mayores índices de riesgo tromboembólico y hemorrágico, comparados con los que recibieron dabigatrán o rivaroxabán. Estos datos sugieren que el apixabán es más frecuentemente prescrito a pacientes de edad más avanzada y más enfermos, con mayores índices de riesgo hemorrágico, al contrario de los pacientes que reciben dabigatrán, más jóvenes y con menor riesgo. Las observaciones en vida real, publicadas previamente, coinciden con esta observación, aunque extienden también este hallazgo al rivaroxabán<sup>86,98,101</sup>. El motivo de la elección de apixabán en sujetos de mayor riesgo puede estar relacionado con los datos publicados acerca de la seguridad y efectividad en este grupo. En otro lado, la selección de pacientes más jóvenes y de menor riesgo puede reflejar la reacción a los casos observados y publicados de hemorragias y la preocupación acerca de las dosis en pacientes de mayor edad y la función renal, lo que puede conllevar a la reserva y preferencia de penetración del dabigatrán en determinadas poblaciones<sup>80</sup>. En el ORBIT-AF, la adopción del dabigatrán sobre la warfarina fue asociada con menor edad y menor comorbilidad, de modo que los pacientes en el grupo de dabigatrán presentaron un menor riesgo hemorrágico y tromboembólico<sup>168</sup>. La prescripción de rivaroxabán en pacientes añosos y con características similares a los de apixabán en los registros puede estar influenciada por las características clínicas basales de los pacientes incluidos en el ROCKET-AF, en su mayoría población mayor y de alto riesgo tromboembólico.

### **Eventos clínicos en función del anticoagulante oral de acción directa**

El análisis de los eventos relacionados con la efectividad y seguridad de los ACODs en nuestra población no ha evidenciado diferencias entre los tres fármacos estudiados. Sin embargo, el bajo tamaño muestral que limita la potencia estadística no nos permite tomar este hallazgo como una conclusión definitiva, más aún cuando existen datos recientes de registros en vida real que sugieren la existencia de diferencias entre ellos. No obstante los registros publicados en vida real presentan limitaciones que dificultan las comparaciones entre los ACODs, tales como registros acerca de un único ACOD, comparaciones en poblaciones de pequeño tamaño o corto seguimiento, así como la variabilidad en las características, seguimiento y variables finales estudiadas<sup>91,93-95,134,140</sup>.

Los datos publicados de los ACODs en vida real muestran una efectividad igual o superior en la reducción del riesgo de ictus o embolismo sistémico del apixabán comparado con AVK y razones similares para el dabigatrán y rivaroxabán<sup>86,87,91,94,169</sup>. Estos resultados son consistentes a los mostrados en el ARISTOTLE y ROCKET-AF<sup>81,83</sup>. Mientras el primero mostró la superioridad del apixabán frente a AVK en la reducción del ictus o embolismo sistémico, el rivaroxabán no fue inferior. Recientemente se han publicado los resultados de efectividad y seguridad en más de 45.000 pacientes con FANV bajo tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán frente a AVK, tras la realización de 3 cohortes apareadas<sup>87</sup>. Los datos muestran una reducción del riesgo de ictus o embolismo sistémico del apixabán comparado con AVK, con razones similares para el dabigatrán y rivaroxabán. En este sentido, el análisis en una cohorte francesa que iniciaron rivaroxabán no mostró diferencia en los eventos tromboembólicos frente a AVK<sup>91</sup>. Por otro lado, la efectividad de la dosis de 150 mg de dabigatrán mostrada en el RE-LY parece atenuarse en la práctica real. De esta forma, estudios observacionales que han comparado dabigatrán y warfarina muestran una efectividad similar y un metaanálisis reciente coincide con estos resultados<sup>86,87,91,95,170</sup>.

Los eventos hemorrágicos en pacientes bajo tratamiento con ACODs han sido ampliamente investigados y es motivo de cuantiosas publicaciones. Los resultados en vida real sugieren la disminución del riesgo de hemorragia de apixabán y dabigatrán frente a AVK, mientras el rivaroxabán muestra razones similares. El ensayo pivotal del apixabán mostró superioridad de éste frente a la warfarina en la disminución del riesgo de hemorragia y los estudios poblacionales han confirmado posteriormente este hallazgo<sup>86,87,171,172</sup>. Los eventos de hemorragia relevante o mayor del rivaroxabán en su ensayo pivotal fueron similares frente a AVK y, aunque los resultados de vida real concuerdan con estos hallazgos, se ha evidenciado un mayor riesgo de hemorragia digestiva mayor en los pacientes tratados con rivaroxabán<sup>86,173</sup>. Se ha postulado que el aumento de los episodios de hemorragia digestiva con rivaroxabán (y dabigatrán) podrían ser debidas a la presencia de anticoagulante activo en la superficie del intestino<sup>174</sup>. En el caso del dabigatrán y a pesar de no encontrar diferencias en los eventos hemorrágicos en



su ensayo clínico pivotal, los resultados de este evento en vida real son menos claros. Si bien, la mayoría de los estudios han encontrado un riesgo similar de hemorragia mayor entre dabigatrán y warfarina, varios encontraron un menor riesgo significativo asociado al dabigatrán<sup>87,91,93,96,97,171</sup>. Las inconsistencias en los resultados podrían ser debidas a las diferencias en las características de la población, seguimiento y tamaño muestral de los estudios. Además, los estudios poblacionales y el RE-LY sugieren que el dabigatrán se asocia a un mayor riesgo de hemorragia digestiva en edades superiores a 75 años<sup>80,95</sup>.

La HIC es uno de los pilares en las ventajas de los ACODs frente a AVK. Cada uno de ellos demostró en sus respectivos ensayos clínicos la disminución significativa de este evento comparado con warfarina y los resultados en vida real han confirmado este hallazgo inicial<sup>86,87,93,94,134,175</sup>. La causa de esta disminución se cree que es debida a un efecto de clase en los ACODs frente a AVK dado que no afectan al factor VII, con una mayor cantidad de éste factor en el lecho vascular cerebral que podría modular la actividad hemostática vascular intracerebral, y por tanto ser un factor protector.

La mortalidad es uno de los puntos relevantes dentro de los estudios clínicos en prevención de ictus. La inclusión de los ACODs en práctica clínica incluso ha mostrado una disminución mayor de la mortalidad frente a AVK, que alcanza hasta un 10%<sup>84</sup>. El análisis de más de 61.000 pacientes con FANV en una cohorte danesa confirma estos resultados, aunque la disminución significativa de la mortalidad frente a AVK se muestra sólo para dabigatrán y apixabán, sin diferencias en los pacientes tratados con rivaroxabán<sup>87</sup>. Estos resultados se muestran concordantes con los mostrados en los ensayos clínicos en cada uno de los fármacos. Mientras que el ROCKET-AF no apreció diferencias en la mortalidad del rivaroxabán frente a AVK, el apixabán mostró una reducción significativa del 11% y el dabigatrán una reducción en el límite de la significación para la dosis de 150 mg comparados con AVK en sus respectivos ensayos clínicos<sup>79,81,83</sup>.



---

## **LIMITACIONES**

---



Una de las principales limitaciones de este trabajo reside en su carácter observacional lo que no nos permite establecer relaciones de causalidad y hace que los resultados deban ser valorados con precaución. Debido a su diseño retrospectivo y a que la información del estudio se basó en las historia clínicas, algunas de las variables no pudieron ser registradas en todos los pacientes y las definiciones de las variables independientes no fueron del todo homogéneas. El tamaño muestral reducido y el hecho de que solo se incluyeran pacientes de tres áreas de salud españolas limitan la validez externa de los resultados. No obstante, al tratarse de un registro de práctica clínica real y multicéntrico consideramos que su validez en nuestro entorno es elevada. Respecto al método empleado para la selección de los pacientes, debemos mencionar que no es capaz de identificar a aquellos pacientes que adquirieron ACODs a través de medios privados sin uso del sistema público de receta electrónica. Es por esto que la información referida a estos pacientes no ha quedado recogida en este trabajo. Por otro lado, el seguimiento de los pacientes asignados a cada ACOD fue diferente. De esta forma los pacientes que iniciaron apixabán presentaron menos tiempo, dada su inclusión más tardía en la guía farmacoterapéutica. Por tanto, los resultados observados en frecuencia y gravedad de los eventos pueden estar influenciados. No obstante los eventos han sido referidos a porcentaje por año y el análisis estadístico se ha realizado por regresión de Cox, con el objetivo de ajustar las diferencias. Hay que mencionar además, que hemos asumido un uso continuado y adecuado de los fármacos por parte del paciente. No obstante, se trata de un registro de ACODs en vida real y durante la prescripción de un anticoagulante al paciente se le informa de forma extensa sobre la importancia de la adherencia. Mencionar también que no se tuvo en cuenta la discontinuación, cambios de dosis o de tratamiento en el seguimiento, lo que podría afectar a los resultados de los eventos. Aunque una limitación de los estudios retrospectivos suele ser la pérdida de seguimiento de algunos de los pacientes incluidos, en nuestro caso, éstas fueron muy reducidas.

En este trabajo se ha considerado ictus tromboembólico como sinónimo de ictus isquémico, siendo posible que no todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos que tuvieron lugar fueran de etiología cardioembólica. Sin embargo, la mayoría de las publicaciones consideran de ictus isquémico y tromboembólico de forma indistinta. A su

vez, los episodios de AIT pueden ser subjetivos o no diagnosticarse por pasar inadvertidos o imitar a otros procesos. Hemos evaluado los episodios de hemorragia, sin embargo los episodios de hemorragia menor y clínicamente no relevantes pueden estar infraestimados por no encontrarse reflejados en la historia clínica, dado su carácter irrelevante en ocasiones. El número de eventos tromboembólicos y hemorrágicos fue relativamente bajo, pero nuestros resultados están en consonancia con los de otros estudios, por lo que pensamos que hemos podido recoger la mayoría de los eventos. La atribución de las causas de la muerte en ocasiones es un reto, ya que varios factores pueden contribuir a la muerte, los datos no siempre están disponibles y las autopsias se realizan con poca frecuencia. Es por ello que resaltamos el número no despreciable de muertes de origen indeterminado recogidas en nuestro trabajo. Por otra parte, hemos evaluado las causas de muerte en una cohorte de pacientes con FANV que inician tratamiento con ACODs, sin embargo en ausencia de un grupo control, no es posible concluir que las causas de muerte y sus predictores son específicos de este tipo de pacientes.

Los resultados con respecto a la ausencia de diferencias en los eventos entre los grupos de tratamiento deben ser tomados con cautela. Una de las limitaciones más importantes de los estudios observacionales es que la asignación del tratamiento no se realiza de forma aleatoria. Este sesgo de selección hace que el efecto del tratamiento observado pueda estar relacionado con las diferencias en las características basales de los pacientes. En nuestro estudio hemos intentado controlar los factores de confusión a través de análisis de regresión de Cox multivariante pero debido al diseño retrospectivo siempre queda la posibilidad de que no se hayan tenido en cuenta todos los factores de confusión necesarios. Futuros estudios con mayor número de pacientes y de carácter experimental serían necesarios para resolver este asunto.

---

## **CONCLUSIONES**

---





1. Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician anticoagulantes orales directos en nuestro medio presentan una edad avanzada, frecuentes comorbilidades y elevado riesgo tromboembólico y hemorrágico, lo que sugiere un perfil clínico diferente frente a las poblaciones bajo tratamiento con AVK descritas en la literatura.
2. La tasa de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas en nuestros pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician anticoagulantes orales directos es baja y comparable a la de otros registros internacionales de pacientes tratados con estos fármacos.
3. El ictus/ accidente isquémico transitorio y la hemorragia digestiva son las formas de presentación predominantes de este tipo de complicaciones, mientras que el embolismo sistémico y la hemorragia intracraneal son raros.
4. En nuestra cohorte encontramos una elevada tasa de mortalidad, siendo las causas de muerte más frecuentes las neoplasias, las infecciones y la insuficiencia cardiaca.
5. Los predictores de eventos tromboembólicos en este tipo de pacientes son la edad, antecedente de ictus y/o accidente isquémico transitorio y la enfermedad vascular, mientras que los predictores de hemorragia relevante son la edad, la presencia de valvulopatía significativa y el tratamiento antiagregante concomitante.
6. La edad, la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia cardiaca y la anemia son los predictores de mortalidad por cualquier causa en este tipo de pacientes.
7. Los predictores de muerte identificados son marcadores y factores de riesgo modificables, por lo que deben ser tenidos en cuenta a la hora de mejorar el manejo y el pronóstico de este tipo de pacientes.

8. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician anticoagulantes orales directos, las escalas que hemos evaluado para predecir eventos tromboembólicos, complicaciones hemorrágicas y muerte muestran una capacidad de discriminación modesta y similar a la descrita en pacientes bajo tratamiento con AVK.
9. En nuestra población hemos observado un alto uso de dosis bajas para todos los anticoagulantes orales directos.
10. La prescripción de los anticoagulantes orales directos en pacientes con fibrilación auricular no valvular difiere en función de las características clínicas basales. De este modo, los pacientes con mayor edad, comorbilidad y por tanto, mayor riesgo tromboembólico y hemorrágico reciben apixabán, mientras que los más jóvenes y con mejor función renal dabigatrán.
11. En nuestra población no se evidenciaron diferencias en cuanto a la efectividad y seguridad de los diferentes anticoagulantes orales directos estudiados, sin embargo estos hallazgos deben interpretarse con cautela dado que no fue un objetivo principal de esta tesis.

---

## **BIBLIOGRAFÍA**

---



1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.
2. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001486.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
4. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1807-24.
5. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):2N-9N.
6. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2412-20.
7. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):616-24.
8. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(4):259-69.

9. Lip GY, Kakar P, Watson T. Atrial fibrillation--the growing epidemic. *Heart Br Card Soc.* 2007;93(5):542–3.
10. Moro Serrano C, Hernández-Madrid A. Atrial fibrillation: are we faced with an epidemic?. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(1):10–4.
11. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M, Primary Care Group in the Clinical Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(1):47–53.
12. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H-C, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2007;28(22):2803–17.
13. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002;113(5):359–64.
14. 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;98(10):946–52.
15. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):371–8.
16. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(1):29–35.
17. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):107–14.

18. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-146.
19. 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(11):840-4.
20. Winter Y, Wolfram C, Schaeg M, Reese J-P, Oertel WH, Dodel R, et al. Evaluation of costs and outcome in cardioembolic stroke or TIA. *J Neurol*. 2009;256(6):954-63.
21. Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet*. 1995;346(8986):1313-4.
22. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-66.
23. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
24. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:344-51.
25. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154(13):1449-57.
26. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med*. 1992;116(1):1-5.
27. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial

- fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006;8(9):651–745.
28. Soldevila JG, Martínez Ruíz MD, Robert ID, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13:9–13.
  29. 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;99(2):295–304.
  30. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546–54.
  31. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):183–7.
  32. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1505–11.
  33. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991;84(2):527–39.
  34. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial



- fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(20):1406–12.
35. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet.* 1989;1(8631):175–9.
  36. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(2):349–55.
  37. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA.* 1998;279(16):1273–7.
  38. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet.* 1996;348(9028):633–8.
  39. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke.* 2008;39(6):1901–10.
  40. 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;285(22):2864–70.
  41. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12(10):1360–420.

42. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. 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(12):2731–8.
43. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–72.
44. 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;9(1):39–48.
45. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
46. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.
47. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3):e000250.
48. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med*. 1999;131(9):688–95.
49. Howitt A, Armstrong D. Implementing evidence based medicine in general practice: audit and qualitative study of antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ*. 1999;318(7194):1324–7.

50. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007;120(8):700–5.
51. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN, American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):257S–298S.
52. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost.* 2012;107(6):1053–65.
53. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace.* 2011;13(5):723–46.
54. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692–4.
55. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3258–64.
56. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093–100.
57. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA

- (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395–401.
58. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR 2 HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in nonwarfarin anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):386–7.
59. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a “real-world” population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest*. 2013;143(1):179–84.
60. Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE, Rasmussen LH, Lip GY. Balancing bleeding and thrombotic risk with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(12):1619–29.
61. Omran H, Bauersachs R, Rübenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER). *Thromb Haemost*. 2012;108(1):65–73.
62. Lip GY, Lin H-J, Hsu H-C, Su T-C, Chen M-F, Lee Y-T, et al. Comparative assessment of the HAS-BLED score with other published bleeding risk scoring schemes, for intracranial haemorrhage risk in a non-atrial fibrillation population: the Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):1832–6.
63. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):572–84.
64. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98(5):476–84.

65. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004;109(16):1973–80.
66. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey J-Y, Vardas PE, Aliot E, Santini M, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(9):1181–9.
67. Bassand J-P, Accetta G, Camm AJ, Cools F, Fitzmaurice DA, Fox KAA, et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2882-9.
68. Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, Bernard A, Pierre B, Angoulvant D, et al. Causes of Death and Influencing Factors in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2016;129(12):1278-87.
69. Jover E, Roldán V, Gallego P, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, et al. Predictive value of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in atrial fibrillation patients at high risk for stroke despite oral anticoagulation. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(7):627–33.
70. Chan Y-H, Yiu K-H, Lau K-K, Yiu Y-F, Li S-W, Lam T-H, et al. The CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores predict adverse vascular function, ischemic stroke and cardiovascular death in high-risk patients without atrial fibrillation: role of incorporating PR prolongation. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):504–13.
71. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GY. Assessment of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score in Predicting Ischemic Stroke, Thromboembolism, and Death in Patients With Heart Failure With and Without Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2015;314(10):1030–8.
72. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler M, Day JD, et al. The impact of risk score (CHADS<sub>2</sub> versus CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) on long-term outcomes after atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):681–6.

73. Orvin K, Bental T, Assali A, Lev EI, Vaknin-Assa H, Kornowski R. Usefulness of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score to Predict Adverse Outcomes in Patients Having Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2016;117(9):1433–8.
74. Onuk T, Karataş MB, İpek G, Güngör B, Akyüz Ş, Çanga Y, et al. Higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score Is Associated With Increased Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016. [Consultado 13 diciembre 2016]. Disponible en <http://doi: 10.1177/1076029615627341>
75. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S–94S.
76. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S–75S.
77. Heneghan C, Ward A, Perera R, Self-Monitoring Trialist Collaboration, Bankhead C, Fuller A, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2012;379(9813):322–34.
78. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002–12.
79. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51.
80. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–72.

81. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91.
82. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–17.
83. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92.
84. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–62.
85. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AGG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation*. 2012;126(20):2381–91.
86. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6):e003725.
87. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.
88. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(11):1236-44.
89. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, Gelbricht V, Michalski F, Köhler C, et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1247–57.

90. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2016;115(5):939–49.
91. Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation.* 2015;132(13):1252–60.
92. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh Y-H, Izem R, Southworth MR, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2016;176(11):1662-71.
93. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, Siu K, Reynolds MW, Collins J, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost.* 2015;114(6):1290–8.
94. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(4):e001798.
95. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Behlouli H, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2016;115(1):152–60.
96. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, Huybrechts K, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015;114(6):1277–89.



97. Korenstra J, Wijtvliet EPJ, Veeger NJGM, Geluk CA, Bartels GL, Posma JL, et al. Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in “real-world” patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(9):1319–27.
98. Giustozzi M, Vedovati MC, Verdecchia P, Pierpaoli L, Verso M, Conti S, et al. Vitamin K and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation in real-life. *Eur J Intern Med*. 2016;33:42–6.
99. Cannon CP, Brindis RG, Chaitman BR, Cohen DJ, Cross JT, Drozda JP, et al. 2013 ACCF/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes and coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease Clinical Data Standards). *Circulation*. 2013;127(9):1052–89.
100. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2119–26.
101. Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naïve atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace*. 2015;17(2):187–93.
102. Moreno-Arribas J, Bertomeu-González V, Anguita-Sanchez M, Cequier Á, Muñoz J, Castillo J, et al. Choice of New Oral Anticoagulant Agents Versus Vitamin K Antagonists in Atrial Fibrillation: FANTASIIA Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(2):150–6.
103. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey J-Y, Schilling RJ, et al. 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;16(1):6–14.
104. Lip GY, Laroche C, Dan G-A, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. 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;16(3):308–19.
105. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PloS One*. 2013;8(5):e63479.
106. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med*. 2015;128(12):1306–1313.
107. Andreu-Cayuelas JM, Pastor-Pérez FJ, Puche CM, Mateo-Martínez A, García-Alberola A, Flores-Blanco PJ, et al. Impact of Variations in Kidney Function on Nonvitamin K Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Recent Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(2):134–40.
108. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(5):397–402.
109. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125(5):669–76.

110. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127(5):634–40.
111. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE, Schlitt A, Marín F, Bhatt DL, et al. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview. *Thromb Haemost*. 2014;112(6):1080–7.
112. Nielsen PB, Chao T-F. The risks of risk scores for stroke risk assessment in atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1170–3.
113. Labaf A, Carlwe M, Svensson PJ. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in clinical practice: a report from three centers in Sweden. *Thromb J*. 2014;12(1):29.
114. Conway DSG, Lip GY. Comparison of outcomes of patients with symptomatic peripheral artery disease with and without atrial fibrillation (the West Birmingham Atrial Fibrillation Project). *Am J Cardiol*. 2004;93(11):1422–5.
115. Goto S, Bhatt DL, Röther J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J*. 2008;156(5):855–863, 863.
116. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation*. 1995;92(8):2178–82.
117. Petersen P, Kastrup J, Helweg-Larsen S, Boysen G, Godtfredsen J. Risk factors for thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Arch Intern Med*. 1990;150(4):819–21.
118. Gallego P, Roldán V, Marín F, Jover E, Manzano-Fernández S, Valdés M, et al. Ankle brachial index as an independent predictor of mortality in anticoagulated atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(12):1302–8.

119. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*. 1994;343(8899):687–91.
120. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med*. 1989;87(2):144–52.
121. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689–96.
122. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med*. 1993;153(13):1557–62.
123. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149(4):650–6.
124. Hughes M, Lip GY, Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM*. 2007;100(10):599–607.
125. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging*. 1999;14(4):303–12.
126. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):745–52.
127. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(11):999–1002.

- 
128. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Lokhnygina Y, et al. Native valve disease in patients with non-valvular atrial fibrillation on warfarin or rivaroxaban. *Heart*. 2016;102(13):1036–43.
  129. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2015;132(8):624–32.
  130. Shoenfeld Y, Eldar M, Bedazovsky B, Levy MJ, Pinkhas J. Aortic stenosis associated with gastrointestinal bleeding. A survey of 612 patients. *Am Heart J*. 1980;100(2):179–82.
  131. Heyde E. Gastrointestinal Bleeding in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 1958;259(4):196.
  132. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet*. 1992;340(8810):35–7.
  133. Anderson RP, McGrath K, Street A. Reversal of aortic stenosis, bleeding gastrointestinal angiodysplasia, and von Willebrand syndrome by aortic valve replacement. *Lancet*. 1996;347(9002):689–90.
  134. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157–64.
  135. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9(4):215–7.

136. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med.* 2005;143(4):241–50.
137. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J.* 2014;35(47):3365–76.
138. Fauchier L, Samson A, Chaize G, Gaudin A-F, Vainchtock A, Bailly C, et al. Cause of death in patients with atrial fibrillation admitted to French hospitals in 2012: a nationwide database study. *Open Heart.* 2015;2(1):e000290.
139. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Hernandez AF, Walkey AJ, Benjamin EJ, et al. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J.* 2014;35(4):250–6.
140. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2264–73.
141. Marijon E, Le Heuzey J-Y, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.* 2013;128(20):2192–201.
142. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, Patel MR, Pieper KS, Halperin JL, et al. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002197.

143. Giugliano RP, Ruff CT, Wiviott SD, Nordio F, Murphy SA, Kappelhof JAN, et al. Mortality in Patients with Atrial Fibrillation Randomized to Edoxaban or Warfarin: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Am J Med.* 2016;129(8):850–857.
144. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(9):986–92.
145. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1749–55.
146. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004.
147. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28.
148. Hess PL, Kim S, Piccini JP, Allen LA, Ansell JE, Chang P, et al. Use of evidence-based cardiac prevention therapy among outpatients with atrial fibrillation. *Am J Med.* 2013;126(7):625–632.
149. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, et al. Using the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score for refining stroke risk stratification in “low-risk” Asian patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(16):1658–65.
150. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS<sub>2</sub> score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012 Jun;107(6):1172–9.

151. Chao T-F, Lin Y-J, Tsao H-M, Tsai C-F, Lin W-S, Chang S-L, et al. CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(23):2380–5.
152. van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HGM, van Staa TP. Comparative Performance of ATRIA, CHADS<sub>2</sub>, and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(17):1851–9.
153. Asperg S, Chang Y, Atterman A, Bottai M, Go AS, Singer DE. Comparison of the ATRIA, CHADS<sub>2</sub>, and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3203-10.
154. Esteve-Pastor MA, Marín F, Bertomeu-Martinez V, Roldán-Rabadán I, Cequier-Fillat Á, Badimon L, et al. Do physicians correctly calculate thromboembolic risk scores? A comparison of concordance between manual and computer-based calculation of CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores. *Intern Med J.* 2016;46(5):583–9.
155. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GY, Dorian P, et al. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS<sub>2</sub> score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J.* 2013;34(3):170–6.
156. Lip GY, Nielsen PB, Skjøth F, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB. The value of the European society of cardiology guidelines for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation categorized as low risk using the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation stroke score: a nationwide cohort study. *Chest.* 2014;146(5):1337–46.
157. Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke risk stratification in a “real-world” elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(1):25–30.



- 
158. Boriani G, Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke*. 2011;42(6):1768–70.
159. Hudzik B, Szkodziński J, Hawranek M, Lekston A, Poloński L, Gąsior M. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score is useful in predicting poor 12-month outcomes following myocardial infarction in diabetic patients without atrial fibrillation. *Acta Diabetol*. 2016;53(5):807–15.
160. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GY. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am J Med*. 2016;129(6):600–7.
161. Abumuaileq RR-Y, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Rodríguez-Mañero M, Peña-Gil C, González-Juanatey JR, et al. Comparison Between 3 Bleeding Scoring Systems in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. What Can the New ORBIT Score Provide? *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(11):1112–4.
162. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;40(3):277–84.
163. Lip GY, Banerjee A, Lagrenade I, Lane DA, Taillandier S, Fauchier L. Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation project. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(5):941–8.
164. Proietti M, Laroche C, Opolski G, Maggioni AP, Boriani G, Lip GY, et al. “Real-world” atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace*. 2016. [Consultado 13 diciembre 2016]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euw112>.

165. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med.* 2015;128(12):1300–1305.
166. Staerk L, Fosbøl EL, Gadsbøll K, Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Lamberts M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation usage according to age among patients with atrial fibrillation: Temporal trends 2011-2015 in Denmark. *Sci Rep.* 2016;6:31477.
167. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1145–53.
168. Steinberg BA, Holmes DN, Piccini JP, Ansell J, Chang P, Fonarow GC, et al. Early adoption of dabigatran and its dosing in US patients with atrial fibrillation: results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000535.
169. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350:h1857.
170. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9(2):126–34.
171. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost.* 2016;116(5):975–86.
172. Lip GY, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a “real-world” observational study in the United States. *Int J Clin Pract.* 2016;70(9):752–63.

- 
173. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh E-Y, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2271–81.
  174. Weitz JI. New oral anticoagulants: a view from the laboratory. *Am J Hematol*. 2012;87 Suppl 1:S133-136.
  175. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GY, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2016. [Consultado 13 diciembre 2016]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw496> .



---

# **ANEXOS**

---

Anexo 1. Características clínicas de los principales registros de fibrilación auricular

	POBLACIÓN DE ESTUDIO (n=973)	PREFER-AF <sup>1</sup> (n=7 243)	GLORIA-AF <sup>2</sup> (n= 10 675)	GARFIELD <sup>3</sup> (n=17 162)	EORP-AF <sup>4</sup> (n=3 049)	ORBIT-AF <sup>5</sup> (n= 10 087)	FANTASIA <sup>6</sup> (n= 1 318)
<b>Características clínicas</b>							
Edad	76 ± 9	71,5 ± 11	71 (64-78)	69,8 ± 11,4	68,8	75 (67-87)	73,8 ± 9
Sexo femenino	529 (54,4)	2890 (39,9)	4862 (45,5)	7518(43,8)	1232 (40,4)	4273 (42,4)	560 (42,5)
Primer diagnóstico	296 (30,5)	7243 (100)	10675 (100)	7906 (46,1)	923 (30,3)	477 (4,7)	66 (5,0)
Paroxística	366 (37,8)	2173 (30,0)	5818 (54,5)	4332 (25,2)	808 (26,5)	5096 (50,5)	367 (28,0)
Persistente-Permanente	602 (61,9)	5070 (70)	4857 (55,5)	7695 (28,7)	2241 (73,5)	4514 (44,8)	946 (72,0)
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>							
Hipertensión arterial	825 (84,8)	5215 (72,0)	7993 (74,9)	13 396 (78,1)	2162 (70,9)	8373 (83,0)	1068 (81,0)
Diabetes mellitus	291 (29,9)	1622 (22,4)	2454 (23,0)	3750 (21,9)	628 (20,6)	2963 (29,4)	386 (29,3)
<b>Comorbilidades</b>							
Abuso alcohol	17 (1,7)	181 (2,5)	--	378 (2,6)	58 (1,9)	407 (4,0)	--
Ictus y/o AIT	197 (20,2)	608 (8,4)	999 (9,4)	2186 (12,7)	320 (10,5)	1520 (15,1)	210 (15,9)
Cardiopatía isquémica	118 (12,1)	1840 (23,4)	2195 (20,6)	3416 (19,9)	2642 (36,4)	3619 (35,9)	245 (18,6)
Arteriopatía periférica	37 (3,8)	319 (4,4)	--	--	342 (11,2)	1344 (13,3)	92 (7,0)
Insuficiencia cardiaca	164 (16,9)	1543 (21,3)	2530 (23,7)	3532 (20,6)	1382 (47,5)	3275 (32,5)	376 (28,5)
Enfermedad renal crónica *	339 (34,9)	724 (10,0)	--	1760 (10,3)	403 (13,2)	--	251 (19,0)
Hemorragia mayor	82 (8,4)	529 (7,3)	608 (5,7)	497 (2,9)	180 (5,9)	--	44 (3,3)

<b>Escalas de riesgo</b>									
CHADS <sub>2</sub>	2,3 ± 1,3	--	1,9 ± 1,1	--	1,9 ± 1,3	2,3 ± 1,3	2,32		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	3,9 ± 1,6	3,4 ± 1,8	3,2 ± 1,5	3,3 ± 1,6	3,2 ± 1,8	3,9 ± 1,8	3,79		
HASBLED	1,6 ± 0,9	2,0	1,4 ± 0,9	1,5 ± 0,9	1,4 ± 1,1	--	1,99		
ATRIA	2,9 ± 1,9	--	--	--	--	2,8 ± 2	--		
<b>Tratamiento médico</b>									
Terapia antiagregante	92 (9,4)	1601 (22,1)	--	4627 (27,4)	1259 (41,3)	4757 (47,2)	130 (9,9)		
AAS	84 (8,6)	1436 (19,8)	--	--	936 (30,7)	--	95 (7,4)		
Bloqueadores beta	541 (55,6)	--	--	--	2110 (69,2)	6448 (63,9)	793 (60,2)		
IECA/ ARA II	641 (65,9)	--	--	--	1979 (64,9)	5367 (53,2)	951 (72,2)		
Antidosteroicos	66 (6,8)	--	--	--	750 (24,6)	555 (5,5)	--		
Amiodarona	84 (8,6)	1746 (24,1)	--	--	656 (21,5)	--	166 (12,6)		
Dronedarona	20 (2,1)	291 (4,0)	--	--	9 (0,3)	--	30 (2,3)		
Calcio antagonistas no hidropiridínicos	195 (20)	--	--	--	189 (6,2)	3038 (30,1)	141 (10,7)		

AIT= Accidente isquémico transitorio; AAS= Ácido acetilsalicílico; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

\* Enfermedad renal crónica se define como filtrado glomerular estimado por CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Los valores expresan media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartil) y n (%).

<sup>1</sup> Kirchhof P et al. *Europace*. 2014;16(1):6–14.

<sup>2</sup> Huisman MV et al. *Am J Med*. 2015;128(12):1306–1313.

<sup>3</sup> Bassand JP et al. *Eur Heart J*. 2016; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw233>

<sup>4</sup> Lip GY et al. *Europace*. 2014;16(3):308–19.

<sup>5</sup> Freeman JV et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):393–402.

<sup>6</sup> Roldán Rabadán I et al. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(1):54–60.

## Anexo 2. Informe clínico para la prescripción y visado de dabigatrán en el Servicio Murciano de Salud.



**Región de Murcia**  
Consejería de Sanidad y Política Social  
Dirección General de Atención al Ciudadano  
y Drogodependencias



### Informe clínico para la Prescripción y Visado de DABIGATRÁN (Pradaxa 110 mg y 150mg)

#### Filiación del paciente

Nombre y apellidos	
N.º Afiliación SS	
Fecha nacimiento (edad)*	_____ (____)

Tratamiento indicado <sup>1</sup>  Dabigatrán 150 mg 1cáps/12 h durante \_\_\_\_\_  Dabigatrán 110 mg 1cáps/12 h durante \_\_\_\_\_

Otros tratamientos <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Indicar principio activo / dosis/ frecuencia dosis

<sup>2</sup> **Contraindicado** con ketoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona. Pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

<sup>3</sup> INTERACCIONES:

Inhibidores potentes de la glicoproteína-P (gp-P), p.ej. amiodarona, quinidina, verapamilo\*... (Incrementan niveles plasmáticos Dabigatran).

Estrecha monitorización clínica si se combina dabigatran con claritromicina, especialmente en caso de insuficiencia renal.

Inductores de la glicoproteína-P: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan... (Disminuyen niveles Dabigatran).

Inhibidores de proteasa VIH (ritonavir) (No se recomienda)

Interacciones farmacodinámicas (AAS, AINES, Clopidogrel, ISRSs o ISRSNs, medicamentos deterioren hemostasia). Aumentan riesgo sangrado

Tratamiento/s previo/s con AVK (especificar medicamento, posología y duración del tratamiento)

Fecha analítica: _____	<b>Peso: _____ Kg (&lt;50kg*, estrecha monitorización clínica)</b>
Aclaramiento de Creatinina: _____ ml/min	(Contraindicado < 30ml/min, IR grave)
Niveles GOT :	Pacientes con enzimas hepáticas elevadas (GOT/GPT>2xLSN).
Niveles GPT :	No se recomienda su uso

#### Indicación para DABIGATRÁN (Pradaxa 110 mg y 150mg)

Prevención ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con  $\geq 1$  factores de riesgo:

- Ictus, ataque isquémico transitorio previos.
- Insuficiencia cardíaca sintomática mayor/igual Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA).
- Edad  $\geq 75$  años.
- Diabetes mellitus,
- Hipertensión.

#### Criterios de inclusión (marcar al menos 1 )

- Hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina.
- Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) en los que los beneficios de la anticoagulación superen el riesgo hemorrágico.
- Ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC
- Tratamiento con AVK y episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR
- Tratamiento con AVK e imposibilidad de control de INR dentro de rango (2-3) (<65% de controles en rango durante 6 meses)
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional (Justificar).





Región de Murcia  
Consejería de Sanidad y Política Social

Dirección General de Atención al Ciudadano  
y Drogodependencias



### Ausencia de contraindicaciones específicas:

- Alergia al principio activo o excipientes (colorante amarillo anaranjado E-110)
- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min.)
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, otros) excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia.
- Administración concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona.
- Pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

### SITUACIONES QUE REQUIEREN AJUSTE DE DOSIS

#### Ajuste de dosis 110 mg/12 h:

- Edad  $\geq$  80 años.
- Tratamiento con verapamilo.

#### Ajuste de dosis:

- Edad 75-80 años
- Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min.)
- Gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico.

- AAS, AINES, clopidogrel.
- Pacientes de bajo peso (< 50 kg)
- Pacientes con mayor riesgo de hemorragia
- Medicación concomitante con inhibidores de gp-P (amiodarona, quinidina.)

Valoración de otros factores de riesgo de hemorragia y seguir las precauciones de empleo del medicamento:	
Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	<input type="checkbox"/> Edad $\geq$ 75 años o pacientes con insuficiencia renal moderada o leve (evaluar la función renal al menos una vez al año)
Factores que alteran los niveles plasmáticos de dabigatrán	<input type="checkbox"/> Insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min ACR) <input type="checkbox"/> Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P (algunos contraindicados y otros con precaución) , p.ej. amiodarona, quinidina, verapamilo... (Incrementan niveles plasmáticos dabigatran) <input type="checkbox"/> Medicación concomitante con inductores de la gp-P: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan...(disminuyen niveles dabigatran) <input type="checkbox"/> Inhibidores de proteasa VIH (ritonavir) <input type="checkbox"/> Bajo peso corporal (< 50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	<input type="checkbox"/> AAS <input type="checkbox"/> AINES <input type="checkbox"/> Clopidogrel <input type="checkbox"/> ISRSs o ISRSNs <input type="checkbox"/> Otros medicamentos que pueden deteriorar la hemostasia
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<input type="checkbox"/> Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas. <input type="checkbox"/> Enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa. <input type="checkbox"/> Hemorragia gastrointestinal reciente. <input type="checkbox"/> Biopsia reciente o trauma mayor. <input type="checkbox"/> Hemorragia intracraneal (HIC) reciente. <input type="checkbox"/> Cirugía cerebral, espinal u oftálmica. <input type="checkbox"/> Endocarditis bacteriana.

#### SELLO CON CIAS

..... de ..... de 201.....  
Firma del facultativo.

### EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

- Siempre antes de iniciar el tratamiento evaluar la función renal en todos los pacientes
- En todos los pacientes cuando durante el tratamiento se sospeche una disminución de la función renal (hipovolemia, deshidratación, determinadas medicaciones concomitantes)
- En pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se evaluará mínimo una vez al año o cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse.

**INDICAR a los pacientes que no saquen la capsula del blister hasta el momento de la toma ya que el riesgo de hemorragia puede aumentar.**

### Anexo 3. Informe clínico para la prescripción y visado de rivaroxabán en el Servicio Murciano de Salud.



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad y Política Social  
Dirección General de Atención al Ciudadano  
y Drogodependencias



#### Informe clínico para la Prescripción y Visado de RIVAROXABÁN (Xarelto 15 mg y 20 mg)

##### Filiación del paciente

Nombre y apellidos	
N.º Afiliación SS	
Fecha nacimiento (edad)	_____ (___)

Tratamiento indicado <sup>1</sup>  Rivaroxaban 20 mg 1 comp/día durante \_\_\_\_\_  Rivaroxabán \*15 mg 1 comp/día durante \_\_\_\_\_

Otros tratamientos <sup>2</sup> \_\_\_\_\_

<sup>1</sup> indicar principio activo / dosis/ frecuencia dosis

<sup>2</sup> Medicamentos afectan la hemostasia: AAS, AINES, antiagregantes (usar con precaución)

No se recomienda con inhibidores potentes del CYP3A4 y P-gp: Antimicóticos azólicos sistémicos, inhibidores proteasa de VIH (ritonavir)

Precaución en caso de insuficiencia renal e inhibidores potentes CYP3A4 (ej: claritromicina y telitromicina)

Precaución con inductores potentes del CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan,...

Dronedarona (evitar administración concomitante con rivaroxaban)

Tratamiento previo con AVK (especificar medicamento, posología y duración del tratamiento)

_____
-------

Fecha analítica: _____	
Aclaramiento de Creatinina: _____ ml/min	(No recomendado <15ml/min. Precaución: *16-49 ml/min, dosis reducida)

##### Indicación para RIVAROXABÁN (Xarelto 15 mg y 20 mg)

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular,  $\geq 1$  factores de riesgo:
- Ictus, ataque isquémico transitorio previo.
  - Insuficiencia cardíaca congestiva.
  - Edad  $\geq 75$  años.
  - Diabetes mellitus.
  - Hipertensión.

**INDICACIÓN NO FINANCIADA POR EL SNS PARA RIVAROXABAN:** Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de la TVP recurrente y de la embolia pulmonar (EP) después de una TVP aguda en pacientes adultos. (Días 1-21: 15 mg/12h; desde día 22: 20 mg/día)

##### Criterios de inclusión (marcar al menos 1 )

- Hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina.
- Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) en los que los beneficios de la anticoagulación superen al riesgo hemorrágico.
- Ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC.
- Tratamiento con AVK y episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR
- Tratamiento con AVK e imposibilidad de control de INR dentro de rango (2-3) (<65% de controles en rango durante 6 meses)
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional (Justificar)

##### Ausencia de contraindicaciones específicas:

- Alergia al principio activo o excipientes (lactosa monohidrato).
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Embarazo y lactancia
- Hepatopatía asociada a coagulopatía con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, otros) excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.



**Región de Murcia**  
Consejería de Sanidad y Política Social

Dirección General de Atención al Ciudadano  
y Drogodependencias



<b>Valoración de otros factores de riesgo de hemorragia y seguir las precauciones de empleo del medicamento:</b>	
Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	<input type="checkbox"/> Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de rivaroxaban	<input type="checkbox"/> Insuficiencia renal moderada- grave (15-50 ml/min ACr) <input type="checkbox"/> Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P o potentes inductores de CYP 3A4
Interacciones farmacodinámicas	<input type="checkbox"/> AAS <input type="checkbox"/> AINES <input type="checkbox"/> Otros antiagregantes
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<input type="checkbox"/> Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas. <input type="checkbox"/> Enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa. <input type="checkbox"/> Hemorragia gastrointestinal reciente. <input type="checkbox"/> Biopsia reciente o trauma mayor. <input type="checkbox"/> Hemorragia intracraneal (HIC) reciente. <input type="checkbox"/> Cirugía cerebral, espinal u oftálmica. <input type="checkbox"/> Endocarditis bacteriana.

**\*Ajuste de dosis 15 mg/24 h**

- Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min).
- Insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min)

**SELLO CON CIAS**



..... de ..... de 201.....  
**Firma del facultativo.**

## Anexo 4. Informe clínico para la prescripción y visado de apixabán en el Servicio Murciano de Salud.



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad y Política Social  
Dirección General de Atención al Ciudadano  
y Drogodependencias



### Informe clínico para la Prescripción y Visado de APIXABAN (Eliquis 5 mg y 2.5 mg)

#### Filiación del paciente

Nombre y apellidos	
N.º Afiliación SS	
Fecha nacimiento (*edad)	_____ (____)

Tratamiento indicado <sup>1</sup>  Apixaban 5 mg 1comp/12 horas durante \_\_\_\_\_  Apixaban 2. 5 mg 1comp/12 horas durante \_\_\_\_\_

Otros tratamientos <sup>2</sup>

<sup>1</sup> indicar principio activo / dosis/ frecuencia dosis

<sup>2</sup> Medicamentos afectan la hemostasia:

Precaución con AAS, AINES

No se recomienda con medicamentos asociados a sangrados graves: tienopiridinas (clopidogrel), agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextrano y sulfpirazona.

No se recomienda con inhibidores potentes del CYP3A4 y P-gp: Antimicóticos azólicos sistémicos, inhibidores proteasa de VIH (ritonavir),...

Precaución con inductores potentes del CYP3A4 y P-gp: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan,...

Tratamiento previo con AVK (especificar medicamento, posología y duración del tratamiento)

Fecha analítica: _____	*Peso: _____ Kg ( $\leq 60$ kg, posible ajuste de dosis)
Aclaramiento de Creatinina: _____ ml/min	(No recomendado $< 15$ ml/min. Precaución: 16-29 ml/min, dosis reducida)
Creatinina sérica: _____ mg/dl	* Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l) posible ajuste dosis
Niveles GOT :	No se recomienda en insuficiencia hepática grave.
Niveles GPT :	Emplear con precaución enzimas hepáticas elevadas (GOT/GPT $> 2 \times$ LSN)
Bilirrubina total:	Emplear con precaución Bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN.

#### Indicación para APIXABAN (Eliquis 5 mg y 2.5 mg)

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular,  $\geq 1$  factores de riesgo:
- Ictus, ataque isquémico transitorio previo.
  - Insuficiencia cardíaca sintomática ( $\geq$  Clase 2 escala NYHA).
  - Edad  $\geq 75$  años.
  - Diabetes mellitus.
  - Hipertensión.

#### Criterios de inclusión (marcar al menos 1 )

- Hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina.
- Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) en los que los beneficios de la anticoagulación superen al riesgo hemorrágico.
- Ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC.
- Tratamiento con AVK y episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR
- Tratamiento con AVK y episodios hemorrágicos graves (salvo hemorragia gastrointestinal) pese a buen control de INR
- Tratamiento con AVK e imposibilidad de control de INR dentro de rango (2-3) ( $< 65\%$  de controles en rango durante 6 meses)
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional (Justificar)

**Ausencia de contraindicaciones específicas:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (lactosa)
- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante
- Lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia.
- Alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.

Valoración de otros factores de riesgo de hemorragia y seguir las precauciones de empleo del medicamento:	
Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	<input type="checkbox"/> Pacientes con insuficiencia renal grave (15-29 ml/min ACr)
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de apixaban	<input type="checkbox"/> Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l) <input type="checkbox"/> Peso corporal (< 60 kg) <input type="checkbox"/> Edad $\geq 80$ año
Interacciones farmacodinámicas	<input type="checkbox"/> AAS <input type="checkbox"/> AINES
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<input type="checkbox"/> Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas. <input type="checkbox"/> Enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa. <input type="checkbox"/> Hemorragia gastrointestinal reciente. <input type="checkbox"/> Biopsia reciente o trauma mayor. <input type="checkbox"/> Hemorragia intracraneal (HIC) reciente. <input type="checkbox"/> Cirugía cerebral, espinal u oftálmica. <input type="checkbox"/> Endocarditis bacteriana.

**SITUACIONES QUE REQUIEREN AJUSTE DE DOSIS**

**\*Ajuste de dosis 2.5 mg/12 h**

-Pacientes insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min)

-Pacientes con FANV y  $\geq 2$  de las siguientes características:

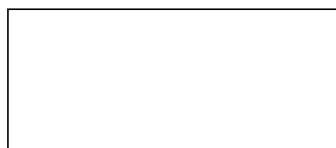
- Edad  $\geq 80$  años
- Peso corporal  $\leq 60$  kg
- Creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromoles/l)

**Apixaban deberá emplearse con precaución en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia:**

Trastornos de la coagulación, congénitos o adquiridos  
Hipertensión arterial grave no controlada  
Enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa.  
Hemorragia gastrointestinal reciente.  
Retinopatía vascular.

Hemorragia intracraneal (HIC) reciente.  
Cirugía cerebral, espinal u oftálmica.  
Anomalías vasculares intramedulares o intracerebrales  
Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

**SELLO CON CIAS**



..... de ..... de 201.....

**Firma del facultativo.**

## Anexo 5. Informe clínico para la prescripción y visado de dabigatrán en el Servicio Valenciano de Salud.



CONSELLERIA DE SANITAT

Instrucción: 2/2015/23/15

### **ANEXO II** INFORME FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE DABIGATRÁN (PRADAXA®) **ANTICOAGULACIÓN POR FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR**

 INICIO DE TRATAMIENTO  RENOVACIÓN<sup>Ⓞ</sup>

Etiqueta identificativa del paciente

#### I.-IDENTIFICACIÓN DE PACIENTE Y PRESCRIPTOR (Cumplimentar sólo lo que omita la etiqueta identificativa).

<b>PACIENTE</b>	APELLIDOS:	
	NOMBRE:	FECHA DE NACIMIENTO (EDAD): ___/___/19___ (___)
	N.º DE IDENTIFICACIÓN (TSI / SS / DNI):	<input type="checkbox"/> ACTIVO <input type="checkbox"/> PENSIONISTA
	DOMICILIO:	TELÉFONO:
<b>FACULTATIVO PRESCRIPTOR</b>	NOMBRE Y APELLIDOS:	
	CENTRO SANITARIO:	SERVICIO - ESPECIALIDAD:

#### II.-INFORMACIÓN CLÍNICA<sup>Ⓞ</sup> (Adaptada a las indicaciones autorizadas).

 Aclaramiento de Creatinina: \_\_\_\_\_ ml/min (no puede ser menor de 30 ml/min).  Peso > 40Kg

##### Indicación Clínica

**Fibrilación auricular no valvular con  $\geq 1$  factores riesgo** (prevención ictus y embolia sistémica). (Marcar al menos 1 ):

- Ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos.
- Insuficiencia cardíaca mayor o igual a Clase 2 escala NYHA (New York Heart Association).
- Edad  $\geq 75$  años.
- Diabetes mellitus
- Hipertensión

##### Criterios de inclusión (Marcar al menos 1 ):

- Contraindicación, alergia o intolerancia a los antagonistas de la Vitamina K.
- Pacientes mal controlados con antagonistas de la Vitamina K (<60% de controles en rango anticoagulación durante 6 meses).
- Imposibilidad de acceso al control convencional del INR (Requiere justificación).
- Antecedente de AVC hemorrágico o riesgo elevado de hemorragia intracranial
- Pacientes que con INR correcto presenten complicaciones tromboembólicas.

#### III.-PRESCRIPCIÓN: Marcar presentación y cumplimentar posología (duración).

- Dabigatrán 110 mg 1cáps/12h durante \_\_\_\_\_.
- Dabigatrán 150 mg 1cáps/12h durante \_\_\_\_\_ (NO si existe alto riesgo de hemorragia intracranial)

COMENTARIOS - JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO:

FECHA ACTUAL:

\_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

FIRMA - SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO:

IDENTIFICACIÓN - FIRMA RESPONSABLE VISADO:

FECHA DE REVISIÓN:

\_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

#### IV.-RESOLUCIÓN DEL VISADO: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

- Autorización definitiva hasta \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_  Autorización provisional [ver notas].  Denegación [ver notas].

→Notas (en caso de autorización provisional o denegación):

NOTAS: Ⓞ La validez máxima del informe es anual, salvo un plazo menor, por necesidades clínicas, de que debiera renovarse antes. Ⓞ La no cumplimentación de los datos necesarios (procedentes de la historia clínica) para la valoración del visado conllevará su denegación.

## Anexo 6. Informe clínico para la prescripción y visado de rivaroxabán en el Servicio Valenciano de Salud.



Instrucción: 2/2015/23/18

### **ANEXO V** INFORME FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE RIVAROXABÁN (XARELTO®) ANTICOAGULACIÓN POR FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

 INICIO DE TRATAMIENTO RENOVACIÓN<sup>Ⓞ</sup>Etiqueta Identificativa  
del paciente

#### I.-IDENTIFICACIÓN DE PACIENTE Y PRESCRIPTOR (Cumplimentar sólo lo omitido por *etiqueta* identificativa y *sello* médico).

<b>PACIENTE</b>	APELLIDOS:	NOMBRE:
	N.º DE IDENTIFICACIÓN (TSI / SS / DNI):	FECHA DE NACIMIENTO (EDAD): ___/___/19___ (___)
	DOMICILIO:	TELÉFONO:
<b>FACULTATIVO PRESCRIPTOR</b>	NOMBRE Y APELLIDOS:	CIAS - N.º COLEG.
	CENTRO SANITARIO:	SERVICIO - ESPECIALIDAD:

#### II.-INFORMACIÓN CLÍNICA<sup>Ⓞ</sup> (Adaptada a las indicaciones autorizadas).

→ **Aclareamiento de Creatinina:** \_\_\_ ml/min (No recomendado: <15 ml/min. Precaución: 16-29 ml/min.).

**Fibrilación auricular no valvular** con ≥ 1 factores riesgo (prevención ictus y embolia sistémica). Marcar Ⓞ:

[Dosis: 15-20 mg/día]       Insuficiencia cardíaca congestiva.       Hipertensión.  
 Edad ≥ 75 años.       Diabetes Mellitus.       Ictus o ataque isquémico transitorio previos.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN (MARCAR AL MENOS 1 ):**

Contraindicación, alergia o intolerancia a los antagonistas de la Vitamina K.  
 Pacientes mal controlados con antagonistas de la Vitamina K (<60% de controles en rango anticoagulación, 6 meses).  
 Imposibilidad de acceso al control convencional del INR (Requiere justificación).  
 Antecedente de AVC hemorrágico o riesgo elevado de hemorragia intracraneal.  
 Pacientes que con INR correcto presenten complicaciones tromboembólicas.

#### III.-PRESCRIPCIÓN: Marcar presentación y cumplimentar posología (comps./horas, comps./día; duración).

<input type="checkbox"/> Rivaroxabán 15 mg: 1 comp./ día durante _____ <input type="checkbox"/> Rivaroxabán 20 mg: 1 comp./día durante _____	COMENTARIOS - JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO <sup>Ⓞ</sup> :
---	--

FECHA ACTUAL:

\_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

FIRMA Y SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO:

IDENTIFICACIÓN Y FIRMA RESPONSABLE VISADO:

FECHA DE REVISIÓN:

\_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

#### IV.-RESOLUCIÓN DEL VISADO: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

 Autorización definitiva hasta \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_ .  Autorización provisional [ver notas].  Denegación [ver notas].

→ **Notas (especialmente, en caso de autorización provisional o denegación):**

**NOTAS:** Ⓞ La validez máxima del informe es anual, salvo un plazo menor, por necesidades clínicas, de que debiera renovarse antes. Ⓞ La no cumplimentación de los datos necesarios (*procedentes de la historia clínica*) para la valoración del visado conllevará su denegación. Ⓞ Algunas CC AA podrían exigir justificación por no utilizar Acenocumarol (Sintrom®) en Fibrilación Auricular No Valvular (FANV)

## Anexo 7. Informe clínico para la prescripción y visado de apixabán en el Servicio Valenciano de Salud.



CONSELLERIA DE SANITAT

Instrucción: 2/2015/23/20

### **ANEXO VII** INFORME FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE APIXABÁN (ELIQUIS®) ANTICOAGULACIÓN POR FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

 INICIO DE TRATAMIENTO RENOVACIÓN<sup>Ⓞ</sup>Etiqueta  
Identificativa  
del paciente

#### I.-IDENTIFICACIÓN DE PACIENTE Y PRESCRIPTOR (Cumplimentar sólo lo omitido por *etiqueta* identificativa y *sello* médico).

<b>PACIENTE</b>	APELLIDOS:	NOMBRE:	
	Nº DE IDENTIFICACIÓN (TSI / SS / DNI):	FECHA DE NACIMIENTO (EDAD): ___/___/19___ (___)	
	DOMICILIO:	TELÉFONO:	
<b>FACULTATIVO PRESCRIPTOR</b>	NOMBRE Y APELLIDOS:	CIAS - Nº COLEG.	
	CENTRO SANITARIO:	SERVICIO - ESPECIALIDAD:	

#### II.-INFORMACIÓN CLÍNICA<sup>Ⓞ</sup> (Adaptada a las indicaciones autorizadas).

➔ **Aclaramiento de Creatinina:** \_\_\_ ml/min (No recomendado: <15 ml/min. Precaución: 16-29 ml/min.).

 No hay insuficiencia hepática grave

**Fibrilación auricular no valvular con ≥ 1 factores riesgo** (prevención ictus y embolia sistémica). **Marcar** Ⓞ:

[Dosis: 5-10 mg/día]

 Insuficiencia cardíaca sintomática Hipertensión. Edad ≥ 75 años. Diabetes Mellitus. Ictus o ataque isquémico transitorio previos.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN (MARCAR AL MENOS 1 ):

- Contraindicación, alergia o intolerancia a los antagonistas de la Vitamina K.
- Pacientes mal controlados con antagonistas de la Vitamina K (<60% de controles en rango anticoagulación, 6 meses).
- Imposibilidad de acceso al control convencional del INR (Requiere justificación).
- Antecedente de AVC hemorrágico o riesgo elevado de hemorragia intracranial.
- Pacientes que con INR correcto presenten complicaciones tromboembólicas.

#### III.-PRESCRIPCIÓN: Marcar presentación y cumplimentar posología (comps./horas, comps./día; duración).

 Apixabán 2,5 mg: 1 comp./ 12 h. durante \_\_\_\_\_ Apixabán 5 mg: 1 comp./ 12 h durante \_\_\_\_\_COMENTARIOS - JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO<sup>Ⓞ</sup>:

FECHA ACTUAL:

\_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

FIRMA Y SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO:

IDENTIFICACIÓN Y FIRMA RESPONSABLE VISADO:

FECHA DE REVISIÓN:

\_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

#### IV.-RESOLUCIÓN DEL VISADO: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

Autorización definitiva hasta \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_.  Autorización provisional [ver notas].  Denegación [ver notas].

➔ **Notas** (especialmente, en caso de autorización provisional o denegación):

**NOTAS:** ⓄLa validez máxima del informe es anual, salvo un plazo menor, por necesidades clínicas, de que debiera renovarse antes. ⓄLa no cumplimentación de los datos necesarios (*procedentes de la historia clínica*) para la valoración del visado conllevará su **denegación**. ⓄAlgunas CC AA podrían exigir justificación por no utilizar Acenocumarol (Sintrom<sup>®</sup>) en Fibrilación Auricular No Valvular (FANY).



## Anexo 8. Carta científica Revista Española de Cardiología

## ARTICLE IN PRESS

Rev Esp Cardiol. 2016;xx(x):xxx-xxx

## Carta científica

**Comparación de escalas de riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician anticoagulantes orales de acción directa**

**Comparison of Bleeding Risk Scores in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Starting Direct Oral Anticoagulants**

## Sr. Editor:

Hemos leído con interés el trabajo de Riziq-Yousef Abumuaileq et al.<sup>1</sup> en el que muestran una capacidad predictiva similar de las escalas HAS-BLED, ORBIT y ATRIA para predecir complicaciones hemorrágicas en pacientes con fibrilación auricular (FA) en tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, el trabajo inicial en el que se validó<sup>2</sup> la escala ORBIT mostró superioridad de esta frente a las otras 2 escalas. Con base en estos resultados aparentemente discordantes, y teniendo en cuenta el creciente uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), con las particularidades que este tiene en nuestro medio, consideramos de relevancia clínica la validación y comparación de estas escalas en pacientes de nuestro entorno que inician tratamiento con ACOD.

Para ello se realizó un estudio retrospectivo en 3 hospitales españoles. Desde enero de 2013 a diciembre de 2014, se incluyó a 973 pacientes con FA no valvular consecutivos que iniciaron tratamiento con ACOD. Se excluyó a los pacientes con indicación de anticoagulación temporal o diferente de la FA y aquellos con miocardiopatía hipertrófica, estenosis mitral reumática moderada/grave, portadores de prótesis valvular mecánica o que ya tomaban ACOD previamente. Se pudo calcular la puntuación de las 3 escalas

de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, ATRIA y ORBIT) de 970 pacientes (99,7%). Durante el seguimiento (media, 646 [470-839] días), se recogieron las complicaciones hemorrágicas a través de la revisión de historias clínicas electrónicas y contacto telefónico de un 99,8% de los pacientes. Las complicaciones hemorrágicas se clasificaron según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*<sup>3,4</sup>.

Las características de la población se muestran en la tabla. Un total de 505 pacientes (51,9%) recibieron rivaroxabán; 188 (19,3%), dabigatrán y 280 (28,8%), apixabán. Durante el seguimiento, se produjeron 101 hemorragias clínicamente relevantes (6,11/100 personas-año), 47 episodios de hemorragia mayor (2,76/100 personas-año), 40 de hemorragia relevante de origen digestivo (2,33/100 personas-año), 25 de hemorragia digestiva mayor (1,46/100 personas-año), 5 hemorragias intracraneales (0,29/100 personas-año) y 102 muertes (5,85/100 personas-año), de las que 34 fueron de causa cardiovascular (1,95/100 personas-año). La tasa de hemorragias aumentó conforme aumentaban las puntuaciones de las escalas (tabla 1, tabla 2, tabla 3 y tabla 4 del material suplementario). Todas las escalas de riesgo presentaron moderada capacidad de discriminación (figura), tanto para la hemorragia mayor —HAS-BLED, 0,62 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,59-0,65); ATRIA, 0,61 (IC95%, 0,58-0,64) y ORBIT, 0,59 (IC95%, 0,56-0,62)— como para hemorragia relevante —HAS-BLED, 0,59 (IC95%, 0,56-0,62); ATRIA, 0,58 (IC95%, 0,55-0,61) y ORBIT, 0,57 (IC95%, 0,54-0,60)—. La capacidad discriminativa fue algo superior para la hemorragia de origen digestivo —hemorragia digestiva mayor: HAS-BLED, 0,74 (IC95%, 0,71-0,76); ATRIA, 0,71 (IC95%, 0,68-0,74) y ORBIT, 0,69 (IC95%, 0,66-0,72); hemorragia digestiva relevante: HAS-BLED, 0,69

**Tabla**  
Características basales de la población

Variables	Todos (n = 973)	Rivaroxabán (n = 505)	Dabigatrán (n = 188)	Apixabán (n = 280)	p	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>
Edad (años)	76 ± 9	76 ± 9	74 ± 9	77 ± 8	0,001	0,002	0,491	0,001
Sexo (mujer)	529 (54,4)	283 (56)	97 (51,6)	149 (53,2)	0,522	0,296	0,446	0,731
Hipertensión arterial	825 (84,8)	442 (87,5)	151 (80,3)	232 (82,9)	0,036	0,016	0,072	0,485
Diabetes mellitus	291 (29,9)	133 (26,3)	60 (31,9)	98 (35)	0,032	0,145	0,011	0,489
Ictus y/o AIT previo	197 (20,2)	79 (15,6)	46 (24,5)	72 (25,7)	0,001	0,007	0,001	0,761
Insuficiencia cardiaca	164 (16,9)	79 (15,6)	30 (16)	55 (19,6)	0,335	0,920	0,154	0,311
Filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	339 (34,9)	169 (33,5)	53 (28,3)	117 (41,8)	0,007	0,200	0,020	0,003
AVK previo	377 (38,8)	179 (35,5)	85 (45,2)	113 (40,5)	0,053	0,019	0,167	0,312
INR lábil previo <sup>d</sup>	243 (65,0)	120 (67,4)	49 (59,0)	74 (65,5)	0,414	0,119	0,415	0,373
CHADS <sub>2</sub> (puntos)	2,3 ± 1,3	2,2 ± 1,8	2,3 ± 1,4	2,5 ± 1,3	0,003	0,315	< 0,001	0,086
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC (puntos)	3,9 ± 1,6	3,8 ± 1,5	3,9 ± 1,8	4,2 ± 1,7	0,010	0,722	0,002	0,052
HAS-BLED (puntos)	1,6 ± 0,9	1,6 ± 0,9	1,6 ± 0,9	1,8 ± 0,9	0,041	0,909	0,018	0,051
ATRIA (puntos)	2,9 ± 1,9	2,9 ± 1,8	2,5 ± 1,7	3,1 ± 2,1	0,004	0,014	0,148	0,002
ORBIT (puntos)	1,7 ± 1,5	1,6 ± 1,5	1,4 ± 1,3	2,0 ± 1,7	< 0,001	0,070	0,002	< 0,001

AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; INR: razón internacional normalizada.

Los valores expresan media ± desviación estándar y n (%).

<sup>a</sup> Comparación entre rivaroxabán y dabigatrán.

<sup>b</sup> Comparación entre rivaroxabán y apixabán.

<sup>c</sup> Comparación entre dabigatrán y apixabán.

<sup>d</sup> Datos referidos a pacientes con uso de AVK previo y control de INR conocido (n = 374).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.10.029>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Caro Martínez C, et al. Comparación de escalas de riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician anticoagulantes orales de acción directa. *Rev Esp Cardiol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.10.029>

## ARTICLE IN PRESS

2

Carta científica / Rev Esp Cardiol. 2016;xx(x):xxx-xxx

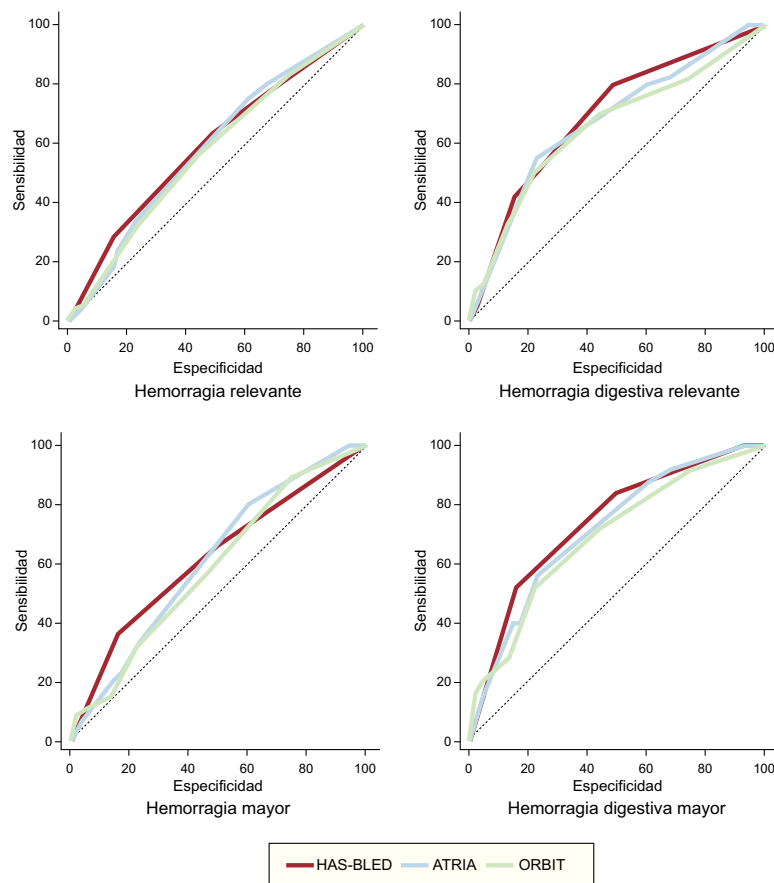


Figura. Discriminación de las escalas de riesgo en función de los eventos.

(IC95%, 0,66-0,72), ATRIA, 0,67 (IC95%, 0,64-0,70) y ORBIT, 0,65 (IC95%, 0,62-0,69)—. La comparación de curvas ROC de las escalas de riesgo hemorrágico no mostró diferencias significativas en ningún tipo de evento, en la población general, ni tras estratificar por el tipo de ACOD (todas  $p > 0,05$ ) (tabla 5 del material suplementario).

Los resultados de este estudio muestran que las 3 escalas evaluadas presentan moderada capacidad, sin diferencias significativas en la discriminación de hemorragias en pacientes con FA no valvular que inician tratamiento con ACOD. Nuestros resultados confirman los hallazgos de Riziq-Yousef Abumuailleq et al.<sup>1</sup> y además amplían su aplicación a pacientes con FA en tratamiento con ACOD. Debido al uso creciente de estos agentes anticoagulantes en la práctica clínica diaria, consideramos que nuestros hallazgos son de relevancia clínica. En este sentido, el uso de las escalas de riesgo hemorrágico es de gran ayuda para identificar a los pacientes con alto riesgo de hemorragia que probablemente se beneficien de un seguimiento más estrecho. Entre las diferentes escalas disponibles, la HAS-BLED se ha situado como referencia en la práctica clínica diaria, dado que presenta varias ventajas respecto a otras escalas publicadas. La validación previa en

diversas poblaciones con diversos regímenes antitrombóticos hace que sea una escala aplicable a un amplio grupo poblacional. Además, la presencia de factores de riesgo hemorrágico reversibles y modificables por el clínico permite que el tratamiento del riesgo hemorrágico del paciente no se considere un proceso estático, al contrario que otras escalas que carecen de estos factores potencialmente modificables. Recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología ha publicado una nueva guía de práctica clínica para el tratamiento de la FA<sup>5</sup>. En ella, a diferencia de las anteriores guías, no se recomienda el uso de una escala de riesgo hemorrágico en particular, sino que se hace hincapié en el uso de cualquiera de ellas para identificar y rectificar los factores de riesgo hemorrágico potencialmente modificables.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2016.10.029](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.10.029).

Cómo citar este artículo: Caro Martínez C, et al. Comparación de escalas de riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician anticoagulantes orales de acción directa. *Rev Esp Cardiol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.10.029>

## ARTICLE IN PRESS

Carta científica / Rev Esp Cardiol. 2016;xx(x):xxx-xxx

3

César Caro Martínez<sup>a\*</sup>, José Manuel Andreu Cayuelas<sup>b</sup>,  
Pedro José Flores Blanco<sup>b</sup>, Mariano Valdés<sup>b</sup>,  
José Luis Bailén Lorenzo<sup>a</sup> y Sergio Manzano Fernández<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de La Arrixaca-IMIB, El Palmar, Murcia, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [ccaro1980@gmail.com](mailto:ccaro1980@gmail.com) (C. Caro Martínez).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Riziq-Yousef Abumuailleq R, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Rodríguez-Mañero M, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Comparison between 3 bleeding scoring systems

in nonvalvular atrial fibrillation patients. What can the new ORBIT score provide? *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:1112-1114.

2. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36:3258-3264.
3. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3:692-694.
4. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13:2119-2126.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.

Cómo citar este artículo: Caro Martínez C, et al. Comparación de escalas de riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician anticoagulantes orales de acción directa. *Rev Esp Cardiol.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2016.10.029>

