



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Evaluación Dinámica del Riesgo Tromboembólico
y Hemorrágico en Pacientes con Fibrilación Auricular
Anticoagulados con Acenocumarol.

D.^a María José Serna Muñoz

2022



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Evaluación Dinámica del Riesgo Tromboembólico y
Hemorrágico en Pacientes con Fibrilación Auricular
Anticoagulados con Acenocumarol

Memoria para optar al grado de Doctor presentada por:

María José Serna Muñoz

Directores:

Dra. Vanessa Roldán Schilling

Dr. José Miguel Rivera Caravaca

2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi reconocimiento, admiración y agradecimiento a la Dra. Vanessa Roldán y al Dr. José Miguel Rivera por brindarme la oportunidad de realizar este proyecto y apoyarme en su desarrollo. Os agradezco sinceramente todo lo aprendido en este periodo.

Gracias a mis amigas, porque siempre están cerca de mí. A Alicia, Cristina, Jara y Ana por creer en mí y por su apoyo incondicional. A Isa, Gema y Arantxa por ser mis compañeras en este camino que es la medicina. A Alejandra y María, por el aliento. Y a mis amigos scouts, porque el tiempo con ellos es vida.

Gracias a Isabel Esteban, por su interés en nuestro crecimiento profesional y su apoyo logístico.

Gracias a mis padres, Magdalena y Pedro, porque si estoy escribiendo estas líneas es por ellos. Porque habéis sido los mejores padres y abuelos. Porque esto ha sido posible gracias a vosotros.

Gracias a mis hermanos: Rubén, por estar siempre ahí y acudir al rescate sin dudar, a Pablo por su alegría y ánimo que me ayudan a relativizar, y a Clara, por escucharme, aconsejarme y comprenderme como nadie.

Por último, mi agradecimiento eterno a Dani, por estar siempre a mi lado, por impulsarme y animarme, y por transmitirme ese orden y equilibrio que tan bien me vienen. Por ponerme los pies en el suelo y a la vez hacerme sentir capaz de lograr lo que me proponga. Y por supuesto, gracias a Daniel, por una preciosa maternidad que me ha permitido compaginar con mi profesión.

RESUMEN

Introducción: El riesgo de sufrir un ictus isquémico y/o una hemorragia en los pacientes con fibrilación auricular (FA) a menudo se evalúa en el momento del diagnóstico de la arritmia o al inicio de la terapia anticoagulante, y este resultado se emplea para predecir eventos que ocurren muchos años después. Sin embargo, estos riesgos no son estáticos. Por ello, en el presente estudio investigamos si los cambios dinámicos del riesgo tromboembólico y hemorrágico, estimados mediante las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED respectivamente, modifican la predicción de ictus isquémico y hemorragia mayor.

Objetivos: Investigar las modificaciones en las puntuaciones totales de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED a lo largo del seguimiento; analizar si la adquisición de nuevos factores de riesgo y la edad modifican la categoría de riesgo asignada inicialmente a cada paciente según dichas escalas; comparar la capacidad predictiva de ictus isquémico/accidente isquémico transitorio (AIT) y sangrado mayor de las escalas calculadas de forma basal y de forma dinámica, cada dos años, desde la inclusión de los pacientes en el estudio; y evaluar la utilidad clínica y el beneficio neto de emplear las escalas de forma dinámica frente al cálculo basal para predecir futuros episodios de ictus isquémico/AIT y sangrado mayor para investigar si la evaluación dinámica del riesgo isquémico

y hemorrágico durante el seguimiento de los pacientes con FA mejora la capacidad predictiva de eventos adversos con respecto a la evaluación basal.

Métodos: Estudio de carácter observacional, con seguimiento longitudinal prospectivo en único centro (Hospital General Universitario Morales Meseguer). Del 1 de mayo de 2007 al 1 de diciembre de 2007 se reclutaron consecutivamente, pacientes ambulatorios con edad ≥ 18 años y con diagnóstico de FA permanente o paroxística que se encontraran en tratamiento estable con acenocumarol (INR 2,0-3,0) durante al menos los seis meses previos. Se excluyeron pacientes con válvulas reumáticas o protésicas, síndrome coronario agudo, ictus, intervención quirúrgica, hospitalización o cualquier inestabilidad hemodinámica en los seis meses previos. Durante seis años de seguimiento se registraron todos los ictus isquémicos/AITs y hemorragias mayores. Las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED fueron recalculadas cada dos años y se comprobaron los resultados clínicos en periodos de dos años.

Resultados: Se incluyeron 1361 pacientes (con una puntuación media en las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED de $4,0 \pm 1,7$ y $2,9 \pm 1,2$ respectivamente). Comparado con el CHA₂DS₂-VASc basal, el CHA₂DS₂-VASc recalculado a los dos años de iniciado el seguimiento, presentó mayor capacidad predictiva de ictus isquémico/AIT durante el periodo comprendido entre los 2 y los 4 años. El índice de mejoría de la discriminación integrada y el índice de mejoría de la reclasificación neta (IDI y NRI) mostraron mejoras en la sensibilidad y en la reclasificación. De forma similar, el CHA₂DS₂-VASc recalculado a los cuatro

años mostró mejor capacidad predictiva que el CHA₂DS₂-VASc basal durante el periodo de 4-6 años, con una mejora en el IDI, así como una mejoría importante en la reclasificación. Durante el periodo comprendido entre los 2 y los 4 años, el HAS-BLED recalculado a los dos años presentó mayor capacidad predictiva de sangrado mayor que el HAS-BLED basal, con mejoras significativas en términos de sensibilidad y reclasificación. Aunque el estadístico C de la puntuación HAS-BLED recalculada a los cuatro años no fue significativamente diferente al HAS-BLED basal, sí que se observó un ligero aumento en la sensibilidad. Por otra parte, los análisis de curvas de decisión mostraron que el uso de las puntuaciones dinámicas de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED proporcionó una mejora general en el beneficio neto y en la utilidad clínica para la predicción de ictus isquémico/AIT y hemorragias mayores, en comparación con el cálculo basal de los riesgos.

Conclusiones: Las variables que definen el riesgo isquémico y hemorrágico son de naturaleza dinámica. Por ello, la evaluación dinámica de estos riesgos mediante la reevaluación de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED conlleva modificaciones significativas de la puntuación total con respecto a la calculada de forma basal e implican un incremento en la puntuación de las escalas que se corresponde con un cambio en la categoría de riesgo asignada inicialmente. Esta recategorización del riesgo (tanto isquémico como hemorrágico), presenta una tendencia al aumento en el número de pacientes reclasificados dentro del grupo de alto riesgo, en detrimento de un descenso en la proporción de pacientes de

bajo y moderado riesgo. El cálculo dinámico de las escalas de riesgo CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, supone una mejora en la capacidad predictiva de eventos adversos con respecto a las escalas en su forma basal. Además, la evaluación dinámica fue clínicamente más útil que las escalas basales, proporcionando una mejora general en el beneficio neto para la predicción de ictus isquémico/AIT y hemorragia mayor. Todo ello conlleva que, en la práctica clínica, la evaluación más reciente del riesgo será la más fidedigna para estimar el riesgo real al que están expuestos los pacientes con FA.

Palabras clave: fibrilación auricular, ictus, sangrado, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, escalas de riesgo, estratificación del riesgo, riesgo dinámico, reevaluación del riesgo.

ABSTRACT

Background: The risk of suffering an ischemic stroke and/or hemorrhage in patients with atrial fibrillation (AF) is often assessed at the time of diagnosis or at the start of anticoagulation therapy, and this result is used to predict events that occur many years later. However, these risks are not static. Therefore, in the present study we investigate whether the dynamic changes in thromboembolic and hemorrhagic risk, estimated using the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores, respectively, modify the prediction of ischemic stroke and major bleeding.

Objectives: To investigate the changes of CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores during the follow-up; to analyze whether the acquisition of new risk factors and age modify the risk category initially assigned to each patient according to these scores; to compare the predictive ability for ischemic stroke/transient ischemic attack (TIA) and major bleeding of the scores calculated at baseline and dynamically, every two years from the inclusion of patients in the study; and to assess the clinical usefulness and net benefit of using the dynamic scores versus baseline scores to predict future episodes of ischemic stroke/TIA and major bleeding in order to evaluate if dynamic assessment of ischemic and bleeding risk during follow-up of patients with AF improves the predictive ability of adverse events regarding the baseline assessment.

Methods: Observational study, with prospective longitudinal follow-up in a single centre (Hospital General Universitario Morales Meseguer). From May 1, 2007, to December 1, 2007, outpatients aged ≥ 18 with permanent or paroxysmal AF who were stable on oral anticoagulation therapy with acenocoumarol (INR 2,0-3,0) in the preceding 6 months, were consecutively included. Patients with prosthetic valve or rheumatic AF were excluded, as well as those who had presented an acute coronary syndrome, stroke, surgical interventions, hospitalizations or any hemodynamic instability in the previous 6 months. During 6-years of follow-up, all ischemic strokes/TIAs, and major bleeding were recorded. CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores were recalculated every 2-years, and tested for clinical outcomes in periods of 2-years.

Results: We included 1361 patients (mean CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED of 4.0 ± 1.7 and 2.9 ± 1.2). Compared to the baseline CHA₂DS₂-VASc, the CHA₂DS₂-VASc re-calculated at 2-years presented higher predictive ability for stroke/TIA during the period from 2-4 years. Integrated discrimination improvement and net reclassification improvement (IDI and NRI) showed improvements in sensitivity and better reclassification. Similarly, the CHA₂DS₂-VASc re-calculated at 4-years yielded better predictive performance than the baseline CHA₂DS₂-VASc during the period from 4-6 years, with an improvement in IDI and an important enhance of the reclassification. The re-calculated HAS-BLED at 2-years presented higher predictive ability compared

to the baseline for major bleeding during the period from 2-4 years, with significant improvements in terms of sensitivity and reclassification. Although the c-index of the HAS-BLED score re-calculated at 4-years was non-significantly different than HAS-BLED at baseline, a slight enhance in the sensitivity was observed. On the other hand, the decision curve analysis demonstrated that using the dynamic CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores was clinical useful, and provided an overall improvement in the net benefit for the prediction of ischemic stroke/TIA and major bleeding, respectively, compared with the baseline estimate of risks.

Conclusions: The variables that define ischemic and bleeding risk have a dynamic nature. Therefore, the dynamic assessment of these risks, through the reassessment of CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores, entails significant modifications of total score regarding that calculate at baseline and implies an increase in the punctuation of the corresponding scores, with a change in the initially assigned risk category. This recategorization of risk (ischemic and bleeding), shows a trend towards an increase in the number of patients reclassified within the high-risk group, to the detriment of a decrease in the proportion of low and moderate-risk patients. The dynamic assessment of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores represents an improvement in the predictive ability of adverse events regarding baseline scores. Furthermore, the dynamic assessment was associated with a higher net benefit for the prediction of ischemic stroke/TIA and major bleeding, and therefore with

increased clinical usefulness than the baseline scores. Thus, in clinical practice, the most recent risk assessment will be the most reliable for estimating the real risk to which patients with AF are exposed.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, bleeding, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, risk scores, risk stratification, dynamic risk, risk reassessment.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	13
ÍNDICE DE TABLAS	15
SIGLAS Y ABREVIATURAS	16
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. LA FIBRILACIÓN AURICULAR	19
1.1.1. Epidemiología	21
1.1.2. Mecanismos y factores de riesgo para el desarrollo de la fibrilación auricular.....	23
1.1.3. Implicaciones clínicas de la fibrilación auricular: riesgo de ictus y morbimortalidad	27
1.2. EVALUACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y HEMORRÁGICO ASOCIADO A LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	30
1.2.1. Escalas para la estratificación del riesgo tromboembólico	30
1.2.2. Escalas para la estratificación del riesgo hemorrágico.....	36
1.3. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ICTUS Y HEMORRAGIA SEGÚN LAS GUÍAS DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA	41
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	45
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	45
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
3. MATERIAL Y MÉTODOS	47
3.1. DISEÑO, POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA	47
3.2. VARIABLES Y SEGUIMIENTO.....	48
3.2.1. Determinación de la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	49
3.2.2. Determinación de la escala HAS-BLED.....	51
3.2.3. Evaluación de los cambios dinámicos de las variables de riesgo tromboembólico y hemorrágico	52

3.3.	TÉCNICA DE RECOGIDA DE DATOS	53
3.4.	DEFINICIÓN DE EVENTOS DE VALORACIÓN PRIMARIOS.....	54
3.4.1.	Ictus isquémico/AIT	54
3.4.2.	Eventos de carácter hemorrágico	54
3.5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	55
3.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	55
4.	RESULTADOS.....	58
4.1.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	58
4.2.	MODIFICACIONES EN CHA ₂ DS ₂ -VASC Y HAS-BLED DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	60
4.3.	EVENTOS ADVERSOS Y CAPACIDAD PREDICTIVA	64
4.4.	UTILIDAD CLÍNICA Y BENEFICIO NETO.....	71
5.	DISCUSIÓN.....	74
5.1.	EVALUACIÓN DINÁMICA DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO.....	79
5.1.1.	Recomendaciones de las guías sobre la reevaluación del riesgo tromboembólico.....	83
5.2.	EVALUACIÓN DINÁMICA DEL RIESGO HEMORRÁGICO.....	87
5.2.1.	Recomendaciones de las guías sobre la reevaluación del riesgo hemorrágico	93
5.3.	LIMITACIONES.....	96
6.	CONCLUSIONES	99
7.	BIBLIOGRAFÍA	101

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incremento proyectado de la prevalencia de la FA en pacientes mayores en la Unión Europea entre 2016-2060.	22
Figura 2. Resumen de los factores de riesgo para la aparición de FA.	27
Figura 3. Efectos de la fibrilación auricular en los diversos elementos de la Triada de Virchow (hipercoagulabilidad, cambios estructurales y estasis sanguíneo).....	29
Figura 4. Gráfico aluvial que muestra la estratificación del riesgo de ictus basal (CHA ₂ DS ₂ -VASc basal) y la reclasificación en las diferentes categorías de riesgo a lo largo del seguimiento.	61
Figura 5. Gráfico aluvial que muestra la estratificación del riesgo hemorrágico basal (HAS-BLED basal) y la reclasificación en las diferentes categorías de riesgo a lo largo del seguimiento.	63
Figura 6. Área bajo la curva (AUC) de la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc basal y dinámica (a los dos y a los cuatro años) para la predicción de ictus isquémico/AIT.....	67
Figura 7. Área bajo la curva (AUC) de la escala HAS-BLED basal y dinámica (a los dos y a los cuatro años) para la predicción de hemorragia mayor.....	70

Figura 8. Análisis de curvas de decisión de las escalas CHA ₂ DS ₂ -VASc y HAS-BLED basales y dinámicas.....	72
Figura 9. Riesgo acumulado de los factores de riesgo incidentales.....	75
Figura 10. Abordaje integral de la fibrilación auricular.....	77
Figura 11. Factores de riesgo de sangrado modificables y no modificables.....	89
Figura 12. Tasa de incidencia y razón de tasas de incidencia de ictus isquémico y hemorragia mayor en diferentes periodos de tiempo tras el cambio de puntuación en las escalas CHA ₂ DS ₂ -VASc y HAS-BLED.....	93
Figura 13. Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la FA.....	95

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características basales generales.	58
Tabla 2. Estadístico C, comparación entre estadísticos C, IDI y NRI del CHA ₂ DS ₂ -VASc dinámico en comparación con el basal.	66
Tabla 3. Estadístico C, comparación entre estadísticos C, IDI y NRI del HAS-BLED dinámico en comparación con el basal.	69
Tabla 4. Beneficio neto de las escalas CHA ₂ DS ₂ -VASc y HAS-BLED calculadas de forma basal, a los dos años y a los cuatro años, en diferentes umbrales de probabilidad.	73

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ABC-pathway	Atrial fibrillation Better Care.
ACOD	anticoagulante oral de acción directa.
AFI	Atrial Fibrillation Investigators.
AINE	antiinflamatorio no esteroideo.
AIT	accidente isquémico transitorio.
ARA-II	antagonista de los receptores de angiotensina II.
ATRIA	Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation.
AUC	área bajo la curva.
AV	auriculoventricular.
AVK	antagonista de la vitamina K.
CHA₂DS₂-VASc	Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age (65-74), Sex category.
CHADS₂	Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke.
DE	desviación estándar.
ECG	electrocardiograma.
EHRA	European Heart Rhythm Association.
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESC	European Society of Cardiology.
FA	fibrilación auricular.
FAA	fármaco antiarrítmico.
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR; Elderly, Drugs/alcohol.
HEMORR₂HAGES	Hepatic or Renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older age, Reduced platelet count of function, Re-bleeding, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk, Stroke.
HIC	Hemorragia intracraneal.
IC	intervalo de confianza.
IDI	integrated discrimination improvement.
IECA	inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
INR	índice normalizado internacional.
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis.
mAFA-II	mobile Atrial Fibrillation Application.
NRI	net reclassification improvement.
NT-proBNP	porción N terminal del pro-péptido natriurético tipo B.
ORBIT	Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation.

RIC	rango intercuartílico.
ROC	receiver operating characteristic.
SMS	Servicio Murciano de Salud.
SPAF	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation.
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences.
TRT	tiempo en rango terapéutico.
4S-AF	Stroke Risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular consistente en un trastorno del sistema de conducción eléctrica del corazón, que concluye en una activación auricular rápida y descoordinada y, en consecuencia, una contracción auricular ineficaz (1,2). En la FA, las aurículas pueden latir 500-600 veces por minuto, y si hay pérdida de la función de marcapasos en el nodo sinusal, se pueden dar frecuencias ventriculares de 160 a 200 latidos por minuto o incluso mayores. De este modo, el ritmo irregular impide que los ventrículos ejerzan una eficiente función de bomba (3).

Para el diagnóstico de FA, es preciso documentar el ritmo cardiaco mediante un electrocardiograma (ECG) estándar de 12 derivaciones o un trazado de una derivación de al menos 30 segundos que confirmen la presencia de esta arritmia (4). La FA presenta un patrón electrocardiográfico típico, consistente en intervalos R-R completamente irregulares (siempre y cuando la conducción auriculoventricular [AV] no esté afectada), sin distinción de las ondas P y con una activación auricular irregular (1). Asimismo, en el ECG se observan oscilaciones rápidas u ondas fibrilatorias (ondas f), que varían en amplitud, forma e intervalo, sustituyendo a las ondas P. La respuesta ventricular depende de las propiedades electrofisiológicas del nodo AV y de

otros tejidos de conducción, del tono vagal y simpático, de la presencia o ausencia de vías accesorias y de la acción de fármacos (3).

Se han propuesto diferentes clasificaciones de la FA, pero tradicionalmente se distinguen 5 patrones basados en la presentación, la duración y la resolución espontánea de los episodios de FA (FA de primer diagnóstico, paroxística, persistente, persistente de larga duración y permanente). Todo paciente que presenta una FA por primera vez se considera como FA de primer diagnóstico o de novo, independientemente de la posible duración del episodio, o de la presencia o severidad de los síntomas derivados de la misma. La FA paroxística, por definición, es autolimitada, revirtiendo los episodios en menos de 7 días. La FA persistente se define como aquella que el episodio se prolonga más allá de 7 días. Se incluyen los episodios que se terminan mediante cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica, después de 7 días o más. Se considera FA persistente de larga duración, aquella de más de un año, tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardiaco. Finalmente, la FA permanente es aquella que ha sido aceptada y para la que no se intenta un control del ritmo (5, 6).

Por otro lado, la clasificación de la FA en “valvular o no valvular” en función de la presencia de estenosis mitral moderada/grave o válvulas mecánicas se desaconseja actualmente porque puede ser confusa, razón por la cual ha sido eliminada de las últimas guías y documentos de consenso (1, 6, 7).

1.1.1. Epidemiología

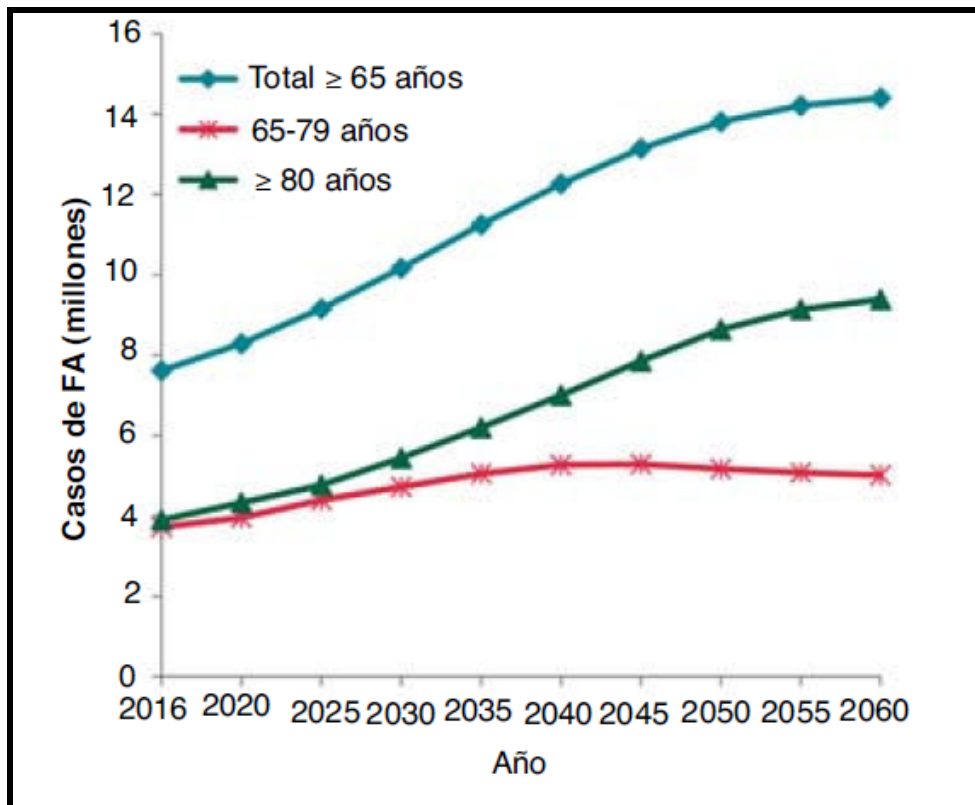
La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en todo el mundo, y su incidencia y prevalencia están aumentando a nivel mundial. Actualmente, la prevalencia estimada de la FA en adultos es de un 2-4% (46,3 millones de personas en 2016 tenían FA o flutter auricular) (8), y se anticipa que aumente 2,3 veces (9-11) debido a la mayor longevidad de la población y la intensificación de la búsqueda de FA no diagnosticada (5, 12, 13).

Según los datos del Estudio Framingham, la prevalencia de la FA se triplicó en los últimos 50 años (14). Aunque el riesgo de desarrollar FA a lo largo de la vida se estimó aproximadamente en una de cada cuatro personas (15, 16), esta estimación ha variado y es ahora de uno de cada tres individuos blancos y uno de cada cinco afroamericanos, a una edad índice de 55 años (17-19).

Todo ello indica un crecimiento en la prevalencia e incidencia de FA en los próximos años, especialmente ligado al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de los factores de riesgo relacionados con FA, así como al desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas para la detección de la misma (20, 21). Según los datos de un reciente estudio europeo publicado por Di Carlo y colaboradores, se estima un aumento del 22% en la prevalencia de FA en pacientes europeos por encima de 65 años para 2060. En el caso de los pacientes con edad superior a 80 años, se espera un incremento constante de la

prevalencia de FA hasta 2060, momento en el que se estima que este grupo represente el 65,2% de los casos de FA en Europa. Estos datos indican una mayor prevalencia de FA en las próximas décadas, especialmente entre los más ancianos, que, a su vez, presentan un mayor riesgo de ictus y otras complicaciones asociadas a la FA (22).

Figura 1. Incremento proyectado de la prevalencia de la FA en pacientes mayores en la Unión Europea entre 2016-2060.



Fuente: adaptado de Di Carlo *et al.*; Europace, 2019 (22).

Este hecho se ha puesto ya de manifiesto en países con poblaciones envejecidas como España, en el que la prevalencia de FA se sitúa en el 4,4% de

la población mayor de 40 años, llegando al 17,7% en los mayores de 80 años (21, 23).

Adicionalmente, se ha de considerar que aproximadamente un tercio de la población con FA es asintomático, por lo que la prevalencia real está subestimada (24). En los países desarrollados, el uso de dispositivos, como marcapasos o de monitorización ambulatoria avanzados, demuestra que la FA se infradiagnostica con las técnicas habituales, por lo que, el desarrollo de estas tecnologías de monitorización también repercutirá en el aumento de la prevalencia y la incidencia de la enfermedad en los próximos años (25, 26).

1.1.2. Mecanismos y factores de riesgo para el desarrollo de la fibrilación auricular

Pese a que la FA fue descrita hace más de 100 años por Lewis (27), su mecanismo sigue siendo desconocido. En 1914, Garrey postuló por primera vez que la FA podría deberse a un fenómeno de reentrada (28). En 1962, Gordon Moe estableció la primera teoría de FA más unánimemente seguida, basada en la coexistencia de múltiples frentes de reentrada funcional (29). Esta hipótesis fue cuestionada por el grupo de Jalife en Estados Unidos, con estudios experimentales de cartografía óptica en animales, y en su lugar, se propuso la existencia de rotores, definidos como una forma peculiar de reentrada en espirales (30). En 1998, Haissaguerre y colaboradores demostraron que la FA se

inicia por extrasístoles que, en la mayoría de ocasiones, provienen de las venas pulmonares, actuando como gatillos (31). Más recientemente, los trabajos del grupo de Narayan, realizados en humanos, han permitido encontrar en la mayoría de los pacientes circuitos de movimiento circular en ambas aurículas, más frecuentemente en la izquierda, que los autores han denominado también rotores (32, 33). Pese a todo ello, la fisiopatología del mecanismo de la FA continúa sin ser plenamente conocida.

En relación al mecanismo, es importante diferenciar los fenómenos que llevan al desencadenamiento de la FA (gatillos o iniciadores), de los que llevan a su mantenimiento y perpetuación, dadas sus importantes implicaciones clínicas y terapéuticas. El inicio y el mantenimiento de la FA dependen de la presencia tanto del desencadenante como del sustrato auricular vulnerable, que promueve la perpetuación de la FA al estabilizar la reentrada (12, 34).

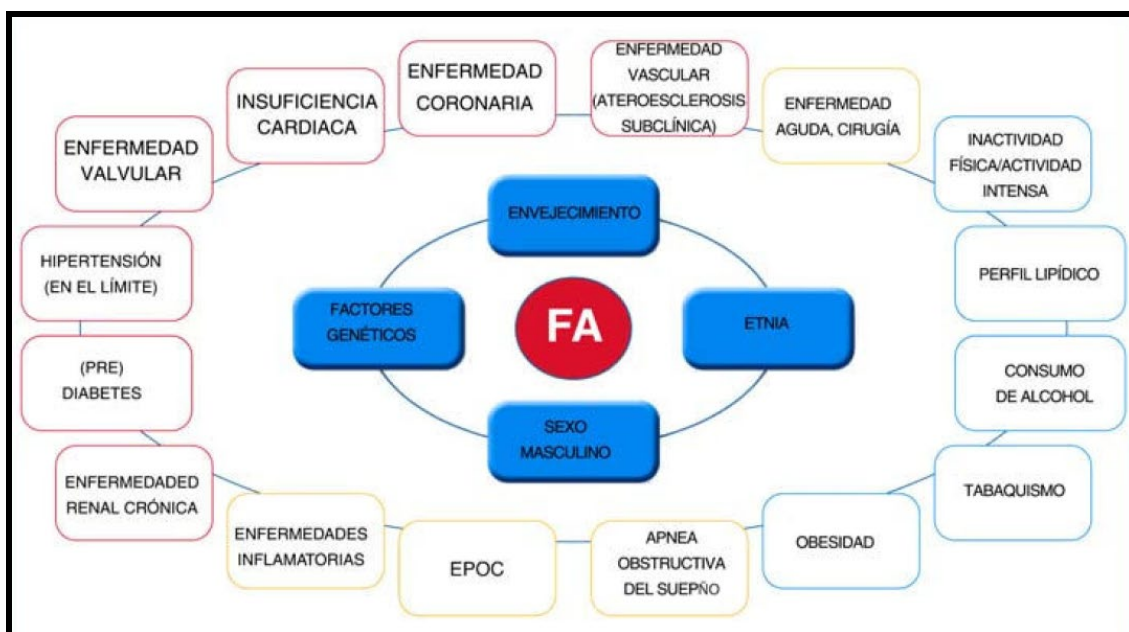
Los mecanismos de mantenimiento y perpetuación de la FA se relacionan con diversos factores, tales como los procesos inflamatorios, la disfunción o daño endotelial o los procesos de fibrosis muscular, que pueden causar alteraciones auriculares complejas que agraven las alteraciones de la conducción, aumenten la propensión auricular a desarrollar y mantener la FA y faciliten el estado de hipercoagulabilidad asociado a esta arritmia. A su vez, la propia FA agrava estos mecanismos, lo que explica su carácter progresivo (12, 35). Por tanto, pese a que la FA puede ocurrir en ausencia de anomalías estructurales o electrofisiológicas conocidas, los estudios de asociación

epidemiológica están identificando cada vez más condiciones asociadas, muchas de las cuales se ha demostrado que causan cambios estructurales e histopatológicos que forman un sustrato único de FA o miocardiopatía auricular (12, 36). Así, existen múltiples factores de riesgo modificables y no modificables que contribuyen significativamente a la aparición y progresión de la FA, y cada vez se le concede más importancia a la identificación de dichas entidades, su prevención y tratamiento a la hora de prevenir el desarrollo de FA y sus complicaciones (1, 37, 38). De entre los factores de riesgo modificables, la insuficiencia cardiaca (39, 40), la diabetes mellitus (41), la obesidad (20), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de apnea e hipopnea (41, 42), la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria (43), la enfermedad valvular (20, 41) y la insuficiencia renal crónica (44, 45), son las entidades clínicas más frecuentemente asociadas a la FA (1, 12). Otras comorbilidades como el hipertiroidismo, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el estilo de vida sedentario u otros factores no modificables como genéticos, raciales o de género, se han relacionado con el desarrollo de la FA (12, 17, 46-48).

Si al envejecimiento poblacional, añadimos el aumento de la prevalencia de los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la FA, este aumento se hace más patente. La elevada prevalencia de hipertensión arterial o la epidemia de obesidad en los países desarrollados van ligadas al incremento de la FA. Es indudable la relación epidemiológica y fisiopatológica entre ambas

enfermedades, así como que la modificación de estos factores de riesgo puede repercutir en la reducción de FA (21, 22, 49-52). Por ello, mientras que entre los factores de riesgo no modificables la edad es el factor más importante para el desarrollo de la FA (más del 70% de los pacientes con esta arritmia en Europa, América del Norte y Australia son mayores de 65 años [9, 22]), la hipertensión arterial es la comorbilidad más comúnmente asociada a la FA, constituyendo el principal factor de riesgo en todo el mundo para el desarrollo de la misma. Se ha llegado a estimar que la hipertensión arterial aumenta hasta casi dos veces el riesgo de presentar FA de nueva aparición, y que la presión arterial elevada no controlada aumenta el riesgo de ictus y complicaciones hemorrágicas (9, 14, 43, 53). Además, dada su elevada prevalencia, ambas entidades coexisten con frecuencia, dado que suelen compartir factores de riesgo y condiciones comunes que aumentan la incidencia de ambas. La hipertensión se asocia con hipertrofia ventricular izquierda, alteración del llenado ventricular, aumento auricular izquierdo y disminución de la velocidad de conducción auricular. De este modo, la hipertensión arterial se comporta tanto como factor de riesgo asociado al desarrollo de la FA, como perpetuador de la misma (14, 46, 54).

Figura 2. Resumen de los factores de riesgo para la aparición de FA.



Fuente: Tomado de la adaptación al castellano de Hindricks *et al.*; Rev Esp Cardiol, 2021 (5).

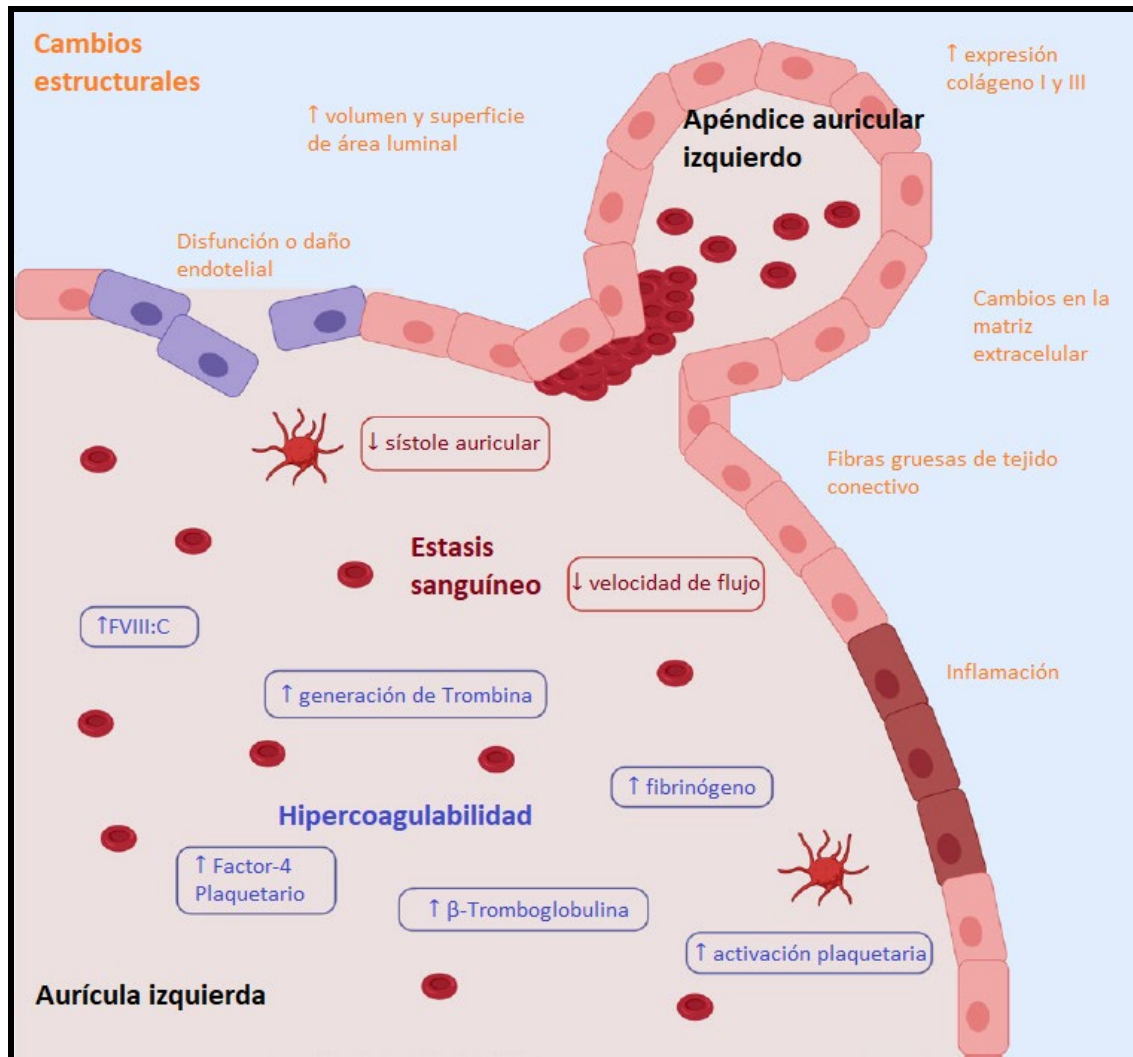
1.1.3. Implicaciones clínicas de la fibrilación auricular: riesgo de ictus y morbimortalidad

La FA se asocia a un aumento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, tales como la insuficiencia cardiaca o el infarto agudo de miocardio (55). La coexistencia de FA e insuficiencia cardiaca es un problema de magnitud epidemiológica importante: se estima que una de cada tres de personas padecerá FA a lo largo de su vida y uno de cada cuatro pacientes con FA sufrirá insuficiencia cardiaca en un periodo de 6 años desde el diagnóstico (1, 16, 56). La FA y la insuficiencia cardiaca están interrelacionadas de tal forma que la FA promueve la aparición de insuficiencia cardiaca y ésta la de FA (55,

57). A su vez, la FA se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad de entre 1,5-2,0 veces (27, 40, 57). De este modo, la alta morbimortalidad asociada a la FA implica una carga importante tanto en términos de calidad de vida de los pacientes como en gasto sanitario, ya que entre el 10 y el 40% de los pacientes con FA requieren hospitalización cada año (5, 58).

Pero sin duda, el ictus es la complicación más devastadora asociada a la FA, y la presencia de FA se asocia a un aumento de hasta cinco veces el riesgo de ictus y eventos tromboembólicos (59). Debido a la falta de contractilidad auricular efectiva, se produce estasis sanguínea que favorece la formación de trombos. Por otro lado, la FA se asocia a un estado protrombótico que incrementa el riesgo de ictus con respecto a la población general ajustada por edad (60). Este estado de hipercoagulabilidad asociado a la FA se da incluso en ausencia de cardiopatía estructural (61). Además, numerosos estudios plantean un estado de inflamación sistémica que contribuye a la formación del trombo en los pacientes con FA. Todo ello, asociado entre sí de forma sinérgica, justifica la trombogénesis según la tríada descrita por Virchow en 1856: alteraciones vasculares o disfunción de la pared endotelial, estasis del flujo sanguíneo e hipercoagulabilidad (61-66).

Figura 3. Efectos de la fibrilación auricular en los diversos elementos de la Triada de Virchow (hipercoagulabilidad, cambios estructurales y estasis sanguínea).



Fuente: adaptado de Ding *et al.*, *Heart*, 2020 (66).

Así, hasta el 30% de los ictus son de origen cardioembólico, y se estima que hasta un 60-70% son debidos a FA (en muchas ocasiones secundarios a una FA silente, no diagnosticada previamente) (55, 58). De hecho, los ictus que se producen a consecuencia de la FA se asocian con mayor mortalidad e

incapacidad, con estancias hospitalarias más largas y con menores tasas de alta hospitalaria con derivación al domicilio del paciente (6, 58, 67). Por este motivo, el tratamiento anticoagulante continúa siendo un pilar fundamental en el manejo de la FA (68). Sin embargo, la decisión sobre la prescripción de anticoagulantes orales debe basarse en una apropiada evaluación del riesgo, de forma que se pueda identificar con la mayor claridad posible a los pacientes con verdadero bajo riesgo y aquellos que se beneficiarían de la anticoagulación oral (69).

1.2. EVALUACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y HEMORRÁGICO ASOCIADO A LA FIBRILACIÓN AURICULAR

1.2.1. Escalas para la estratificación del riesgo tromboembólico

A lo largo de los años, se ha identificado una serie de variables que son capaces de predecir el riesgo de sufrir un evento tromboembólico en pacientes con FA. La combinación de estos factores se ha utilizado para elaborar escalas de estratificación del riesgo tromboembólico con el objetivo inicial de identificar aquellos pacientes candidatos a iniciar terapia anticoagulante oral, tratando de alcanzar un equilibrio entre la simplicidad y el pragmatismo frente a la precisión (68, 70).

La escala de riesgo CHADS₂ es una de las más simples, y ha sido usada clásicamente para guiar la terapia antitrombótica desde que fue propuesta y validada en 2001 en los estudios “*AF Investigators*” (AFI) y “*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*” (SPAF) (71, 72). Esta escala se elaboró con el fin de identificar a aquellos pacientes con un alto riesgo de sufrir una complicación tromboembólica, y asigna 1 punto si el paciente tiene insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad mayor o igual a 75 años o diabetes, y 2 puntos si hay antecedente de ictus. Así, nos permite clasificar el riesgo tromboembólico en bajo (CHADS₂ = 0), moderado (CHADS₂ = 1) y alto (CHADS₂ ≥ 2) riesgo (73). La accesibilidad de sus parámetros ha permitido su difusión y fácil aplicación en la práctica clínica. Sin embargo, mientras la escala CHADS₂ clasifica bien a los pacientes de alto riesgo, tiene deficiencias a la hora de identificar a los pacientes de bajo riesgo, ya que los pacientes con CHADS₂ = 0, presentan aún un riesgo anual de ictus del 1,9% (72). Además, no incluye otros factores de riesgo que favorecen la aparición de eventos tromboembólicos. Por ello, el enfoque se ha ido modificando y se centra, desde hace años, en la elaboración de escalas que identifiquen de forma más precisa a aquellos pacientes con un “verdadero bajo riesgo” tromboembólico, y que puedan prescindir de iniciar la profilaxis anticoagulante (74-76).

Teniendo en cuenta esto, el grupo de Birmingham, liderado por el Profesor Gregory Lip, propuso en 2010 la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc, derivada de la población del “*Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*” (77). La

escala CHA₂DS₂-VASc modifica el peso asignado a la edad en la escala CHADS₂, asignando 2 puntos a los pacientes con FA y edad ≥ 75 años y 1 punto a la edad entre 65-74 años. Además, añade dos factores de riesgo adicionales, asignando 1 punto a la presencia de enfermedad vascular (infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, y/o placa aórtica complicada), y otro punto si el sexo es femenino (no puntuando éste último si es el único factor de riesgo presente).

La escala CHA₂DS₂-VASc ha demostrado en numerosos estudios una alta capacidad predictiva de ictus, además de una superioridad respecto a CHADS₂ para la identificación de pacientes con verdadero bajo riesgo (CHA₂DS₂-VASc = 0 en hombres y 1 en mujeres) (74, 78-80). Así, en un estudio de validación de la escala CHA₂DS₂-VASc en 4670 pacientes liderado por Coppens y colaboradores, se demostró que tan solo un 26% de los pacientes con CHADS₂ = 1 mantuvo una puntuación CHA₂DS₂-VASc = 1, con un riesgo anual de ictus del 0,9%, mientras que un 74% de los pacientes fueron reclasificados en una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , con un riesgo anual de ictus o embolismo sistémico del 2,1% (75).

Como cualquier escala basada en factores de riesgo clínicos, el rendimiento de la escala CHA₂DS₂-VASc es discreto a la hora de identificar a los pacientes con riesgo alto que pueden sufrir complicaciones tromboembólicas, pero los pacientes identificados como riesgo bajo, presentarán una tasa pronóstica de ictus inferior al 1%/año y no requerirán tratamiento para la

prevención del ictus, mientras que en todos los pacientes con una puntuación igual o superior a 2 se recomienda el uso de anticoagulación oral (1).

Posteriormente, se desarrolló la escala ATRIA, una escala de riesgo tromboembólico derivada de la cohorte con el mismo nombre (81, 82), y validada por Singer y colaboradores en 2013 (83). Este esquema divide a los pacientes dependiendo de si han presentado previamente un ictus isquémico o no, y a partir de ello, añade puntos en función de los diferentes factores de riesgo presentes. De este modo, asigna 1 punto a la presencia de insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus, proteinuria, filtrado glomerular <45 ml/min o enfermedad renal terminal o sexo femenino, y los puntos asignados en función de la edad varían si el paciente ya ha tenido un ictus anteriormente. De 0 a 5 puntos corresponde a bajo riesgo (tasa de eventos tromboembólicos <1% anual); 6 puntos a riesgo moderado (1-2% anual), y 7-15 puntos alto riesgo ($\geq 2\%$ anual). Los autores concluyen que la escala ATRIA clasifica mejor a los pacientes con FA y tiene mayor poder predictivo de ictus isquémico que las escalas preexistentes, con un estadístico C de 0,76 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 0,74-0,79) en comparación con 0,72 (IC 95%, 0,70-0,75) para el esquema CHADS₂ y 0,73 (IC 95%, 0,71-0,75) para el esquema CHA₂DS₂-VASc. Pese a que Van den Ham y colaboradores (84), analizaron y demostraron que la escala ATRIA identificaba de forma más precisa a los pacientes de bajo riesgo tromboembólico que la escala CHA₂DS₂-VASc, también se observó que las tasas de eventos para las categorías de moderado y alto

riesgo tromboembólico de la escala CHA₂DS₂-VASc, fueron más bajas que con el esquema ATRIA (84). Más tarde, tres estudios con cohortes de validación de Dinamarca (85), Taiwán (76) y España (86) demostraron que el esquema CHA₂DS₂-VASc era superior a la escala ATRIA para clasificar correctamente a los pacientes de bajo riesgo, con mayor poder predictivo y asociación con los eventos tromboembólicos, tanto en los pacientes anticoagulados como en los no anticoagulados (86).

Por otro lado, diversos factores clínicos presentan una estrecha relación con el riesgo tromboembólico, como la insuficiencia renal, el síndrome de apnea/hipopnea del sueño o la dilatación auricular izquierda (87-91), pero su evaluación (e inclusión) no mejora el valor predictivo de ictus de la escala CHA₂DS₂-VASc. Del mismo modo, varios biomarcadores como las troponinas, los péptidos natriuréticos o el factor de von Willebrand, han mostrado un buen rendimiento en las escalas de riesgo basadas en biomarcadores, comparadas con las escalas clínicas para evaluar el riesgo de ictus en los pacientes con FA no anticoagulados (92). Sin embargo, hasta el momento, el uso sistemático de escalas de riesgo basadas en biomarcadores tiene poca utilidad en la toma de decisiones sobre el tratamiento anticoagulante debido a la falta de sencillez en la práctica clínica diaria y a un aumento de gasto sanitario (93-95). En este caso, los biomarcadores podrían refinar el riesgo de ictus en pacientes inicialmente en bajo riesgo y aquellos con un único factor de riesgo, no relacionado con el sexo en la escala CHA₂DS₂-VASc (96).

En relación al uso de biomarcadores, en 2016 se presentaron las dos primeras escalas que incluyeron biomarcadores en su descripción inicial: la escala *ABC-stroke* y la escala *ABC-bleeding* (para la evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico, respectivamente) (97, 98). La escala *ABC-stroke*, se diseñó con el objetivo de predecir el riesgo de ictus y tiene en cuenta la edad, biomarcadores cardiacos (porción N terminal del pro-péptido natriurético tipo B [NT-proBNP] y troponinas de alta sensibilidad), y la historia clínica (antecedentes de ictus isquémico/accidente isquémico transitorio [AIT]) (97). Aunque mostró una capacidad de predicción superior a CHA_2DS_2-VASc , entre sus inconvenientes destacan que para estimar el riesgo de ictus es necesario completar un complejo nomograma, lo que limita su sencillez y practicidad. Al mismo tiempo, ambas derivaron del ensayo ARISTOTLE y se validaron externamente en cohortes de otros ensayos clínicos (STABILITY y RE-LY). En cambio, un estudio disponible de validación externa en vida real no demuestra un beneficio del uso de la escala *ABC-stroke* sobre CHA_2DS_2-VASc (93).

De esta manera, aunque la medición de algunos biomarcadores pueda ayudar a mejorar la predicción de los pacientes de alto riesgo y a refinar la estratificación, puede ser a costa de agregar complejidad, mayor gasto y menor sentido práctico (99). Además, los biomarcadores están sujetos a la variabilidad del laboratorio y algunos tienen una fluctuación diurna en los niveles, al tiempo que su capacidad predictiva de eventos a largo plazo es aún cuestionable (93, 100-102). Por todas las razones anteriores, la escala CHA_2DS_2-VASc es la escala

más frecuentemente recomendada por las diferentes guías para la estratificación del riesgo tromboembólico en pacientes con FA (1, 103-109), gracias a los buenos resultados obtenidos en múltiples estudios de validación (74, 76, 78-80, 85, 86), y a su sencilla aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

1.2.2. Escalas para la estratificación del riesgo hemorrágico

El riesgo hemorrágico constituye uno de los principales efectos secundarios adversos derivados del tratamiento anticoagulante. Entre los pacientes con FA es común la presencia de comorbilidades que, sumado al tratamiento antitrombótico que reciban, supone un elevado riesgo de hemorragia mayor, siendo la hemorragia intracraneal (HIC) su expresión más grave (110, 111).

El riesgo hemorrágico, así como los propios eventos hemorrágicos, suponen uno de los principales factores que dificultan el inicio y la adherencia del tratamiento anticoagulante en pacientes con FA, lo que conlleva una inadecuada terapia anticoagulante y una subestimación del riesgo tromboembólico en la práctica clínica (112, 113). Sin embargo, mientras que el riesgo de HIC asociado al uso de antagonistas de la vitamina K (AVKs) es similar al de la aspirina (114), el riesgo asociado a los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) es significativamente menor, y el riesgo de ictus en

pacientes no anticoagulados es muy superior al riesgo de sangrado asociado al tratamiento anticoagulante (115).

Durante mucho tiempo, se han empleado diversos factores clínicos para la estimación del riesgo hemorrágico, tales como la hipertensión arterial mal controlada, la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o el consumo excesivo de alcohol. No fue hasta más tarde que diseñaron escalas para la estratificación del riesgo hemorrágico, que incluían algunos de los factores clínicos empleados tradicionalmente. No obstante, estas escalas de riesgo han tenido una aceptación limitada en la valoración de los pacientes con FA hasta recientemente, debido a su complejidad o porque no eran específicas para FA (116). En la práctica clínica diaria, es relevante que las escalas de predicción de riesgo resulten sencillas de emplear, y que incluyan variables fácilmente obtenibles de forma rutinaria, de modo que no supongan un retraso en la identificación de aquellos pacientes que puedan presentar un riesgo elevado de sangrado.

De entre las principales escalas para evaluar el riesgo hemorrágico en pacientes con FA e identificar aquellos pacientes que muestren un riesgo elevado de sangrado mayor, destacan las escalas HEMORR₂AGES, HAS-BLED, ATRIA, ORBIT y ABC-Bleeding.

La escala HEMORR₂AGES fue propuesta en 2006 por Gage y colaboradores (117). Esta escala considera diversos factores de riesgo a los que otorga un punto (enfermedad renal o hepática, consumo excesivo de alcohol,

enfermedad neoplásica asociada, edad >75, trombocitopenia o disfunción plaquetaria, hipertensión arterial no controlada, anemia, diversos factores genéticos, riesgo elevado de caídas e ictus previo), otorgando dos puntos a la historia de sangrado previa. Pese a los buenos resultados que mostró en la cohorte de validación, el principal problema que atañe es su aplicabilidad en la práctica clínica diaria debido a la falta de disponibilidad de estudios genéticos o de función plaquetaria, y al retraso que supondrían para la estimación del riesgo. Además, no concreta los valores índice o límite de los diversos factores a considerar.

En 2010, Pister y colaboradores propusieron la escala HAS-BLED (118), que incorporó los factores de riesgo hemorrágico más comúnmente identificables en los pacientes con FA, prestando especial atención a aquellos factores potencialmente reversibles. De este modo, la escala HAS-BLED otorga un punto a la hipertensión arterial mal controlada, a la función renal anómala, a la disfunción hepática, al ictus previo, a la historia de hemorragia previa o predisposición hemorrágica, a un índice internacional normalizado (INR) lábil (solo en aquellos pacientes en tratamiento con AVK), a la edad >65 años, al uso concomitante de medicación predisponente de sangrado como antiagregantes o AINEs, y al alcoholismo. La escala HAS-BLED ha mostrado también valor predictivo de sangrado mayor en pacientes en tratamiento anticoagulante (tanto con AVK como con ACODs), con aspirina, así como en aquellos pacientes con FA sin tratamiento antitrombótico e incluso en pacientes no diagnosticados de

FA, siendo la única escala de riesgo hemorrágico que ha mostrado ser predictiva de HIC (116). Cabe destacar la relevancia de los factores de riesgo modificables y la consideración de la calidad del tratamiento anticoagulante en esta escala (119). Por todo ello y, gracias a su sencillez y fácil aplicabilidad en la práctica clínica, además de su amplia validación, es la escala más empleada en la actualidad para estimar el riesgo hemorrágico, habiendo sido comparada con el resto de escalas en diferentes estudios, mostrando excelentes resultados (116, 120, 121).

En 2011, Fang y colaboradores desarrollaron la escala ATRIA (*Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation*) (122), que otorga tres puntos a la anemia y la enfermedad renal grave, dos puntos si el paciente tiene una edad ≥ 75 años y un punto si existe historia previa de sangrado e hipertensión arterial. En diferentes estudios comparativos, la escala ATRIA no ha mostrado superioridad frente a la escala HAS-BLED (121, 123).

Posteriormente, en 2015, O'Brien y colaboradores desarrollaron la escala ORBIT (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*) (124). Esta escala otorga un punto a la edad ≥ 75 años, la enfermedad renal y el tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios, mientras que otorga dos puntos a la anemia y la historia previa de sangrado. Fue diseñada con la intención de presentar una escala de manejo fácil en la práctica diaria y una supuesta aplicabilidad más amplia para cualquier tipo de tratamiento anticoagulante. Aunque mostró capacidad predictiva de hemorragia mayor en

una cohorte de validación del estudio ROCKET-AF, no incluye ninguna variable que tenga en cuenta el control de la terapia anticoagulante, por lo que su utilidad en pacientes en tratamiento con AVKs ha sido cuestionada (121, 125).

Finalmente, la escala *ABC-Bleeding* (98), propuesta por Hijazi y colaboradores en 2016, es la más actual de las escalas mencionadas. En ella, además de algunos factores clínicos clásicos (historia de sangrado previo y edad), se tienen en cuenta diversos biomarcadores como la troponina T, el factor 15 de diferenciación del crecimiento y la hemoglobina. La escala ha sido validada en una cohorte externa y ha demostrado una mejora estadísticamente significativa en la exactitud predictiva de eventos hemorrágicos mayores al compararse con las escalas HAS-BLED y ORBIT. Sin embargo, la aplicabilidad de la escala resulta difícil en la práctica diaria debido a la falta de disponibilidad de los biomarcadores y al complejo nomograma que se requiere para su cálculo.

1.3. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ICTUS Y HEMORRAGIA SEGÚN LAS GUÍAS DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGÍA

Como se ha detallado, existe un gran número de escalas para evaluar el riesgo de ictus y hemorragia en la FA. Todas ellas presentan ventajas, pero al mismo tiempo adolecen de ciertas limitaciones. Por este motivo, la búsqueda de una escala idónea que equilibre sencillez, practicidad y adecuada capacidad predictiva, continúa siendo objeto de interés.

Sin embargo, respecto a la predicción del riesgo de ictus, hay un amplio consenso en cuanto al empleo de la escala CHA₂DS₂-VASc. Las guías 2020 de la Sociedad Europea de Cardiología (*European Society of Cardiology, ESC*) sobre el diagnóstico y tratamiento de la FA recomiendan usar CHA₂DS₂-VASc para evaluar el riesgo de ictus, y la gran mayoría de guías internacionales también aconsejan esta escala (103, 104, 106-109). Así, los pacientes con un CHA₂DS₂-VASc de 0 (varones) o 1 (mujeres) se consideran de muy bajo riesgo, con unas tasas de ictus isquémico o mortalidad inferiores al 1%/año, por lo que no requieren tratamiento anticoagulante. La anticoagulación oral se ha de valorar en todos los pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 1 (varones) o de 2 (mujeres) (recomendación clase IIa), mientras que la anticoagulación oral se recomienda con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (varones) o ≥ 3 (mujeres) (recomendación clase IA) (1).

Por el contrario, mucho más controvertida es la predicción del sangrado. Como se puede observar a través del estudio de las diversas escalas, muchos de los factores de riesgo de ictus y hemorragia coinciden o se relacionan entre sí. De hecho, las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc también se han empleado en pacientes con FA y tratamiento anticoagulante para estimar el riesgo de sangrado, aunque se ha demostrado de forma concluyente que la escala HAS-BLED supera a ambas en cuanto a predicción hemorrágica se refiere (126).

La adición de biomarcadores en las escalas de riesgo hemorrágico también podría mejorar el valor predictivo de dichas escalas (127). Estudios de validación más recientes mediante estudios de cohortes en pacientes anticoagulados han empleado diversos biomarcadores. Estos, han demostrado una modesta, pero estadísticamente significativa, mejora predictiva sobre las escalas de riesgo basadas únicamente en factores clínicos (128). Sin embargo, muchos biomarcadores presentan una importante variabilidad interlaboratorios e incluso entre los diferentes ensayos, así como una variación temporal, que debe ser considerada en su estudio. Además, se debe tener en cuenta que su uso supondría un retraso en la práctica clínica (116, 127).

Otros estudios han demostrado que, añadiendo una variable que considere la calidad de la anticoagulación en los pacientes con FA, como el "INR lábil" (mediante el porcentaje de tiempo en rango terapéutico [TRT] inferior al 65%) a las escalas de riesgo ORBIT, ATRIA y HEMORR₂HAGES, se observa una mejora en su reclasificación y discriminación para hemorragia

mayor en pacientes en tratamiento con AVKs (121,129). En contraste, la escala HAS-BLED predice apropiadamente los eventos hemorrágicos mayores en los pacientes clasificados como de alto riesgo hemorrágico, mientras que mediante las escalas ORBIT y ATRIA, la mayoría de pacientes que presentan hemorragia mayor se clasifican como de bajo riesgo (129).

Así pues, las recomendaciones de las guías ESC han variado mucho durante los últimos años en relación a la predicción del riesgo de hemorragia. Actualmente, se aconseja evaluar el riesgo hemorrágico de manera estructurada mediante una escala formal para identificar (y tratar) los factores de riesgo hemorrágico modificables e identificar a los pacientes con un riesgo potencialmente alto para planificar un seguimiento más estrecho (1). Para ello, la escala HAS-BLED se presenta como la mejor opción a valorar, puesto que ha demostrado ser una herramienta equilibrada en términos de sensibilidad y especificidad, y proporciona la mejor predicción para el riesgo de sangrado (130, 131).

Por otra parte, conviene destacar que las escalas de riesgo hemorrágico no deben ser empleadas para desestimar o detener el tratamiento anticoagulante. De hecho, la estimación de un riesgo hemorrágico elevado mediante la escala HAS-BLED (≥ 3), no es motivo suficiente para detener el tratamiento anticoagulante, sino que debe servir para alertar de aquellos pacientes que deberían recibir especial atención y visitas cuidadosas y más

frecuentes para controlar los factores de riesgo potencialmente reversibles y lograr disminuir el riesgo de sangrado (115, 120).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta la naturaleza dinámica del riesgo tromboembólico y hemorrágico asociado a los pacientes con FA, y que la tendencia clásica ha sido la estimación de dichos riesgos únicamente de forma basal (al diagnóstico de la FA e inicio de la terapia anticoagulante), la hipótesis de partida del presente estudio fue que, esta evaluación basal podría subestimar el riesgo real al que están sometidos los pacientes durante el seguimiento, y que una reevaluación más frecuente del riesgo mediante las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED proporcionaría una estimación más fidedigna del riesgo de ictus isquémico y de sangrado mayor. Teniendo en cuenta esta hipótesis inicial, nos planteamos los siguientes objetivos:

2.1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal de este estudio fue investigar, en nuestra población, si la evaluación dinámica del riesgo isquémico y hemorrágico durante el seguimiento de los pacientes con FA mejora la capacidad predictiva de eventos adversos con respecto a la evaluación basal. A su vez, para la consecución de este objetivo, se plantearon los siguientes objetivos específicos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Investigar si se producen modificaciones significativas en las puntuaciones totales de CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED a lo largo del seguimiento.
2. Analizar si la adquisición de nuevos factores de riesgo y la edad a lo largo del seguimiento, modifican la categoría de riesgo asignada inicialmente a cada paciente según la escala CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED.
3. Comparar la capacidad predictiva de ictus isquémico/AIT y sangrado mayor de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED calculadas de forma basal y de forma dinámica, cada dos años, desde la inclusión de los pacientes en el estudio.
4. Evaluar la utilidad clínica y el beneficio neto de emplear las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED recalculadas de forma dinámica frente a las escalas basales para predecir futuros episodios de ictus isquémico/AIT y sangrado mayor.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO, POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA

El presente trabajo es un estudio de carácter observacional, con seguimiento longitudinal prospectivo, que se llevó a cabo en un único centro. Se reclutaron de forma consecutiva, pacientes adultos ambulatorios con diagnóstico de FA (permanente o paroxística) que se encontraran en tratamiento anticoagulante activo con AVKs, y que presentaran una anticoagulación oral estable (es decir, con oscilaciones de INR entre 2 y 3, siendo el TRT basal cercano al 100%) durante al menos los 6 meses previos a la inclusión. Este último término se decidió en un intento de alcanzar una homogeneidad de la muestra que nos permitiera evaluar los resultados clínicos a largo plazo, evitando el sesgo que produciría un TRT bajo o mediciones inestables del INR.

No se incluyeron en el estudio a aquellos pacientes con patología valvular que pudiera ser la causa de la FA, por lo que quedaron excluidos aquellos pacientes con válvulas mitrales reumáticas o válvulas cardiacas protésicas. También fueron excluidos aquellos pacientes que hubieran presentado en los 6 meses previos a la inclusión, un síndrome coronario agudo, un ictus, una angina inestable u otro tipo de inestabilidad hemodinámica, además de aquellos pacientes que durante dicho periodo hubieran sido

hospitalizados (independientemente de la patología) o sometidos a un procedimiento quirúrgico invasivo. Los antecedentes de neoplasia no se consideraron motivo de exclusión, siempre y cuando el paciente presentase una esperanza de vida superior a 6 meses y no recibiese en ese momento tratamiento con quimioterapia ni radioterapia.

El estudio se realizó al completo en la Consulta Externa de Anticoagulación del Hospital General Universitario Morales Meseguer. Esta consulta atiende a los pacientes ambulatorios anticoagulados de las Áreas de Salud VI "Vega Media del Segura" y VII "Murcia/Este" de la Región de Murcia. Puesto que para este estudio no se utilizaron técnicas de muestreo, todos los pacientes que durante el periodo de inclusión fueron derivados a la consulta de anticoagulación y cumplieran los criterios adecuados fueron seleccionados. La muestra final estuvo compuesta por 1361 pacientes. Esto corresponde aproximadamente al 15% del total de pacientes anticoagulados en la unidad y al 33% de todos los pacientes con FA.

3.2. VARIABLES Y SEGUIMIENTO

El periodo de inclusión de pacientes se inició el 1 de mayo de 2007 y finalizó el 1 de diciembre de 2007. En el momento de la inclusión, se realizó una historia clínica completa, incluyendo datos sociodemográficos (sexo, edad, etc.), datos sobre comorbilidades y tratamiento previo, valores antropométricos

(peso, talla, e índice de masa corporal), y los valores más recientes de creatinina y hemoglobina séricas. Se recogieron a su vez todas las variables necesarias para la estratificación del riesgo de ictus (CHA₂DS₂-VASc) y de sangrado asociado a la anticoagulación (HAS-BLED).

Durante el seguimiento clínico, que duró 6 años, se registraron todos aquellos eventos adversos sufridos por el paciente, así como los cambios en el tratamiento anticoagulante o cualquier información que fuera relevante para el buen desarrollo de la investigación. Además, cada dos años partiendo desde el momento en el que se incluyó a cada paciente en el estudio, se realizó una revisión de todas las variables que determinan el riesgo tromboembólico y hemorrágico (mediante las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, respectivamente) y fueron recogidas con el fin de reevaluar los riesgos. De este modo, el seguimiento clínico de los pacientes se realizó de forma prospectiva, aunque los análisis estadísticos se realizaron de manera retrospectiva.

3.2.1. Determinación de la escala CHA₂DS₂-VASc

El riesgo tromboembólico basal fue calculado por medio de la escala CHA₂DS₂-VASc (asignando un punto a la presencia de insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus, edad entre 65 y 74 años, vasculopatía y sexo femenino; y 2 puntos a la presencia de ≥ 75 años y a la historia de ictus

previa) (77). Para el correcto cálculo de esta escala se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones:

- Insuficiencia cardíaca: Se entendió como la presencia de signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca o evidencia objetiva de disfunción del ventrículo izquierdo moderada-grave o miocardiopatía hipertrófica, descompensación de la insuficiencia cardíaca reciente, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (incluye FEVI reducida o conservada) o disfunción del ventrículo izquierdo moderada-grave (aunque sea asintomática) en imagen cardíaca (5, 132-134).
- Hipertensión arterial: Tensión arterial sistólica >140 mmHg o >90 mmHg diastólica, en reposo, en al menos 2 ocasiones; tratamiento farmacológico antihipertensivo actual (con o sin adecuado control tensional) o cualquier historia documentada de hipertensión (5, 6, 107, 135).
- Diabetes mellitus: Glucemia en ayunas >125 mg/dL (7 mmol/L) o tratamiento con agente hipoglucemiante oral o insulina (5).
- Ictus: Antecedente de ictus isquémico, AIT o tromboembolismo sistémico (5).
- Enfermedad vascular: Enfermedad coronaria angiográficamente significativa, infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica o placa aórtica (5, 135, 136).

3.2.2. Determinación de la escala HAS-BLED

El riesgo hemorrágico basal se estimó mediante la escala HAS-BLED, siendo el resultado de la suma de un punto por la presencia de cada una de las siguientes patologías previas: hipertensión arterial, alteración de la función hepática/renal, ictus/AIT, y antecedentes hemorrágicos; así como por la edad superior a 65 años y la toma concomitante de alcohol o fármacos que predispongan al sangrado (118). El criterio de "INR lábil" se puntuó como 0 en todos los pacientes dados los criterios de inclusión definidos en el estudio. Para la determinación de algunos de los factores referidos se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones:

- Alteración de la función hepática: definida por un diagnóstico de hepatopatía crónica (cirrosis) y/o un incremento en los niveles de bilirrubina 3 veces superiores al límite de la normalidad y/o un incremento en los niveles de aspartato aminotransferasa/alanina aminotrasferasa 3 veces superiores al límite de la normalidad.
- Alteración de la función renal: definida por una tasa de filtrado glomerular estimada mediante la fórmula MDRD inferior a 60 ml/min/1,73 m² (137).
- Hemorragias previas: se consideraron los episodios de sangrado mayor definidos según los criterios ISTH 2005 (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) (138).

- Consumo de alcohol excesivo: ingesta semanal de 8 o más unidades de alcohol.
- Consumo de fármacos: toma habitual de antiagregantes plaquetarios y/o antiinflamatorios no esteroideos.

3.2.3. Evaluación de los cambios dinámicos de las variables de riesgo tromboembólico y hemorrágico

Durante 6 años de seguimiento, todos los episodios de ictus isquémico/AIT, hemorragia mayor, así como todas las muertes, fueron registrados. Durante este seguimiento, los datos necesarios para el cálculo de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED fueron también revisados en cada paciente en intervalos de 2 años desde el momento de su inclusión en el estudio, de forma que ambas escalas se recalcularon al final de cada uno de esos periodos de 2 años, obteniendo finalmente dos nuevas estimaciones. De esta manera, teniendo en cuenta los datos registrados desde el momento de la inclusión hasta el año 2, se recalculó CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en ese momento; y teniendo en cuenta los nuevos datos registrados desde el año 2 al 4, se volvió a recalculó CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED. Así, comparamos la capacidad predictiva de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED basales frente a la reevaluación dinámica de dichas escalas en los intervalos de tiempo citados.

3.3. TÉCNICA DE RECOGIDA DE DATOS

La recogida basal de variables se llevó a cabo mediante búsqueda en la historia clínica y entrevista personal, aprovechando las visitas rutinarias del paciente y no mediante visitas específicas en relación al estudio.

Del mismo modo, una vez que los pacientes eran incluidos en el estudio, el seguimiento clínico se realizó revisando los datos de la historia clínica electrónica, así como en las visitas propias para el control de la anticoagulación (medición de INR) o en la consulta externa de anticoagulación, y mediante llamada telefónica cuando la información no se pudo obtener por ninguno de los medios anteriores. En cualquier caso, el paciente nunca acudió de manera presencial a visitas de seguimiento que no fueran propias del manejo clínico habitual.

El acceso a la historia clínica de los pacientes se llevó a cabo a través del programa de gestión de historias clínicas del Servicio Murciano de Salud (SMS), denominado SELENE, así como a través del programa de control de tratamiento anticoagulante oral GOTA® (Systemab Werfen S.A.), que a su vez está conectado a SELENE. Para la obtención de variables antropométricas y datos de Atención Primaria, así como de información analítica y terapéutica se empleó la aplicación ÁGORA, también conectada a SELENE. El registro de los datos para este estudio se realizó en una base de datos electrónica de SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*).

3.4. DEFINICIÓN DE EVENTOS DE VALORACIÓN PRIMARIOS

Los eventos de valoración primaria en este estudio fueron los episodios de ictus isquémico/AIT y las hemorragias mayores. Para que un evento fuera considerado como alguno de los anteriores debía cumplir los criterios que se detallan a continuación:

3.4.1. Ictus isquémico/AIT

El ictus isquémico se definió como el déficit neurológico focal repentino en una localización consistente con el territorio de una arteria cerebral mayor, resultado de una obstrucción documentada mediante imágenes, cirugía o autopsia. El AIT, en cambio, se definió como el desarrollo brusco de signos clínicos de perturbación focal o global de la función cerebral, con una duración inferior a 24 horas, sin causa aparente no vascular y confirmada como positiva mediante imágenes cerebrales.

3.4.2. Eventos de carácter hemorrágico

Los eventos hemorrágicos se recogieron de acuerdo a los criterios de la ISTH publicados en 2005, que definen los eventos hemorrágicos mayores como la hemorragia mortal o sintomática en un órgano crítico (como intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdica o intramuscular conllevando síndrome compartimental), así como la caída en los

valores analíticos de hemoglobina de al menos 20 g.L⁻¹ (1,24 mmol.L⁻¹) o que precisase la transfusión de al menos 2 concentrados de sangre total o de hematíes (138).

3.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Morales Meseguer y se llevó a cabo de acuerdo con las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores enmiendas.

Todo paciente susceptible de ser incluido en el estudio fue informado acerca de la naturaleza del mismo y recibió la información pertinente sobre el objetivo pretendido. Al tratarse de un estudio observacional no se programaron visitas en relación con la investigación, y no se llevaron a cabo cambios específicos en el tratamiento, cuidados y manejo clínico en función de los resultados obtenidos de la propia investigación. En todo momento se ha garantizado la confidencialidad de los datos en base a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) o como mediana y rango intercuartílico (RIC), según

correspondiera en función de la prueba de normalidad, realizada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson mientras que para comparar variables cuantitativas entre variables categóricas se emplearon las pruebas de la *t* de Student o la prueba de U de Mann-Whitney, según correspondiera.

La capacidad predictiva (expresada como estadístico C) de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED basales y dinámicas (recalculadas) se evaluó mediante las curvas de características operativas del receptor (curvas ROC, de su acrónimo en inglés, *receiver operating characteristic*). Para comparar la capacidad predictiva, se compararon las curvas ROC utilizando el método de DeLong y colaboradores (139). Adicionalmente, se compararon las diferencias en la sensibilidad y en la reclasificación de las escalas calculadas de forma basal frente a las escalas recalculadas de forma dinámica, mediante el índice de mejoría de la discriminación integrada (IDI, acrónimo en inglés de *integrated discrimination improvement*) y el índice de mejoría de la reclasificación neta (NRI, del inglés *net reclassification improvement*), según lo descrito por Pencina y colaboradores (140).

Para visualizar de forma gráfica la proporción de pacientes que cambiaron de categoría de riesgo a lo largo del seguimiento con el cálculo dinámico de CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, se empleó un gráfico aluvial.

Por último, se estimó la utilidad clínica y el beneficio clínico neto de las puntuaciones basales en las escalas en comparación con las puntuaciones recalculadas de forma dinámica mediante el uso de análisis de la curva de decisión, tal y como fue propuesto por Vickers y colaboradores (141). El análisis de la curva de decisión muestra la utilidad clínica de cada nuevo modelo (cada escala recalculada de forma dinámica) frente al modelo original (cada escala calculada de forma basal), para diferentes umbrales de probabilidad para los eventos adversos (eje X), y el beneficio neto de usar el modelo para estratificar a los pacientes en riesgo (eje Y). Así, en los pacientes con una probabilidad de sufrir un evento adverso por encima al umbral de probabilidad se asumirá que sufren dicho evento, mientras que en los pacientes con probabilidad de sufrir un evento adverso menor al umbral de probabilidad se asumirá que no sufren el evento. Un modelo es superior que otro para cierta probabilidad umbral cuando su beneficio neto sobrepasa el beneficio neto del otro modelo para cierto valor, y que un modelo es superior a otro de forma global si su beneficio neto total para todos los posibles valores es mayor.

Para todos los análisis realizados, se aceptó un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete de software estadístico SPSS versión 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EEUU), Origin v. 2022, (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA), MedCalc v. 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium), y el paquete PredictABEL para R v. 4.1.2 para Windows.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

La muestra final estuvo compuesta por 1361 pacientes. De éstos, 698 (51,3%) eran mujeres y la mediana de edad se situó en 76 años (RIC 71-81), con 451 (33,1%) pacientes con al menos 80 años en el momento de la inclusión.

Las características clínicas de la muestra eran las comunes entre una población añosa con FA, marcadas por una elevada proporción de pacientes con hipertensión arterial, y aproximadamente un tercio de ellos con diabetes, insuficiencia cardiaca e hipercolesterolemia. El resto de características clínicas generales de la población de estudio se reflejan en la Tabla 1.

Las puntuaciones medias en las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en el momento de la inclusión fueron de 4,0±1,7 y 2,9±1,2, respectivamente.

Tabla 1. Características basales generales.

N = 1361	
Demográficos	
Sexo (masculino), n (%)	663 (48,7)
Edad (años), mediana (RIC)	76 (71-81)
Comorbilidades, n (%)	
Hipertensión arterial	1116 (82,0)
Diabetes mellitus	363 (26,7)

Insuficiencia cardiaca	429 (31,5)
Ictus/AIT/tromboembolismo	267 (19,6)
Insuficiencia renal	144 (10,6)
Enfermedad arterial	255 (18,7)
Hipercolesterolemia	443 (32,5)
Hábito tabáquico	210 (15,4)
Consumo alcohol	50 (3,7)
Historia de sangrados previos	113 (8,3)
Enfermedad neoplásica concomitante	105 (7,7)
Tratamiento farmacológico, n (%)	
Amiodarona	77 (5,7)
Digoxina	272 (20,0)
Calcio-antagonistas	339 (25,0)
Beta-Bloqueantes	470 (34,5)
Estatinas	331 (24,3)
Diuréticos	614 (45,1)
IECAs / ARA-II	717 (52,7)
Antiagregantes plaquetarios	243 (18,0)
ARA-II= antagonista de los receptores de angiotensina-II; AIT= accidente isquémico transitorio; IECA= inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; RIC= rango intercuartílico.	

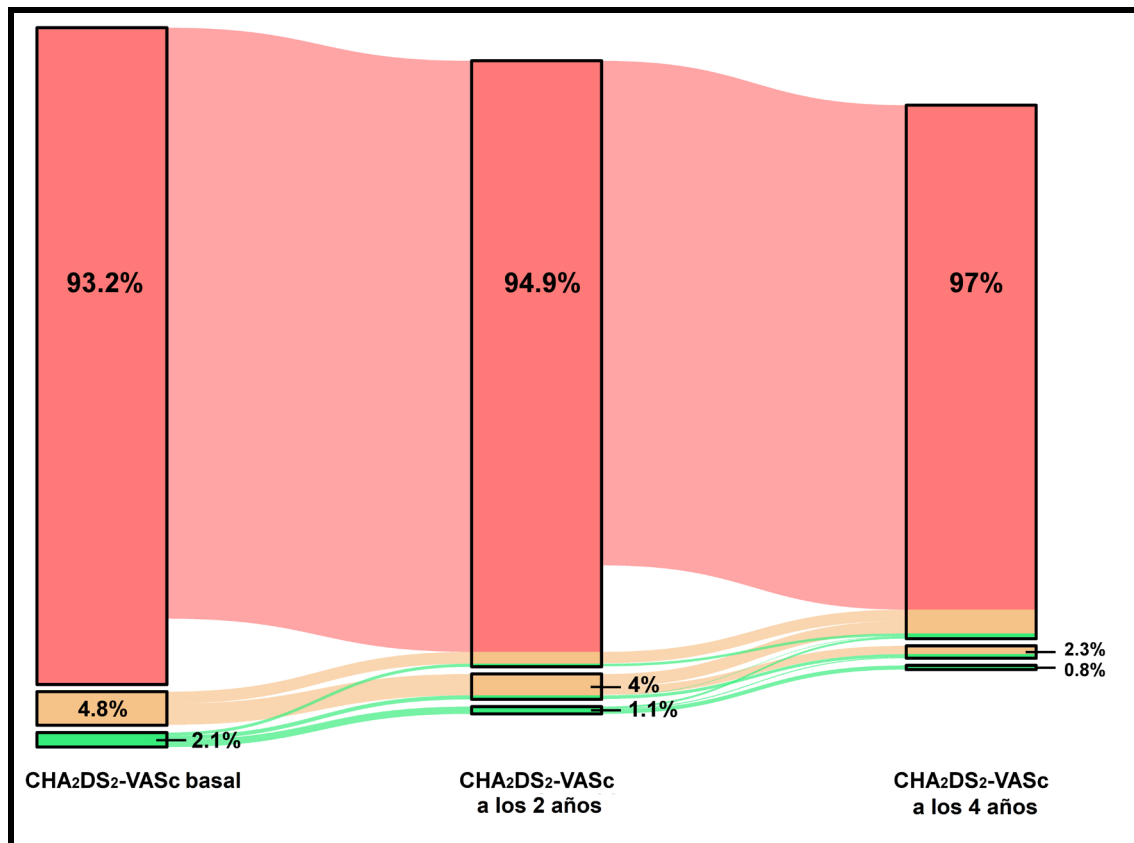
4.2. MODIFICACIONES EN CHA₂DS₂-VASC Y HAS-BLED DURANTE EL SEGUIMIENTO

A lo largo del seguimiento llevado a cabo en todos los pacientes, se registraron las modificaciones en las comorbilidades y en la edad, con el objetivo de recalcularse las escalas CHA₂DS₂-VASC y HAS-BLED cada dos años desde el momento de la inclusión. De esta forma, la media de la puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASC al recalcularla transcurridos dos y cuatro años desde la inclusión en el estudio fue de $4,3 \pm 1,6$ y $4,5 \pm 1,6$ respectivamente. Comparando los resultados obtenidos a los dos y cuatro años con la puntuación basal ($4,0 \pm 1,7$), la reevaluación del riesgo mediante la escala CHA₂DS₂-VASC arroja una puntuación significativamente mayor que el cálculo basal (ambas comparaciones con valores de $p < 0,001$). Además, la puntuación obtenida del cálculo de la escala CHA₂DS₂-VASC a los cuatro años también resultó significativamente superior en comparación con la puntuación CHA₂DS₂-VASC a los dos años ($p < 0,001$).

Respecto a las categorías de riesgo de ictus, se observó que la proporción de sujetos categorizados como de "bajo", "intermedio" o "alto" riesgo según la puntuación CHA₂DS₂-VASC al inicio del estudio fue de 2,1% (28), 4,8% (65) y 93,2% (1268), respectivamente. De los 1062 pacientes que habían sobrevivido a los cuatro años de seguimiento, tan solo 8 (0,8%) se clasificaron como de riesgo "bajo", 24 (2,3%) se clasificaron como de riesgo "intermedio" y 1030 (97,0%)

pacientes fueron clasificados como de “alto” riesgo de ictus tras la reevaluación de la escala CHA₂DS₂-VASc. Estos cambios se exponen en la Figura 4, donde se muestra el gráfico aluvial mediante el cual observamos la reclasificación, a lo largo de los años, en los diferentes grupos de riesgo.

Figura 4. Gráfico aluvial que muestra la estratificación del riesgo de ictus basal (CHA₂DS₂-VASc basal) y la reclasificación en las diferentes categorías de riesgo a lo largo del seguimiento.



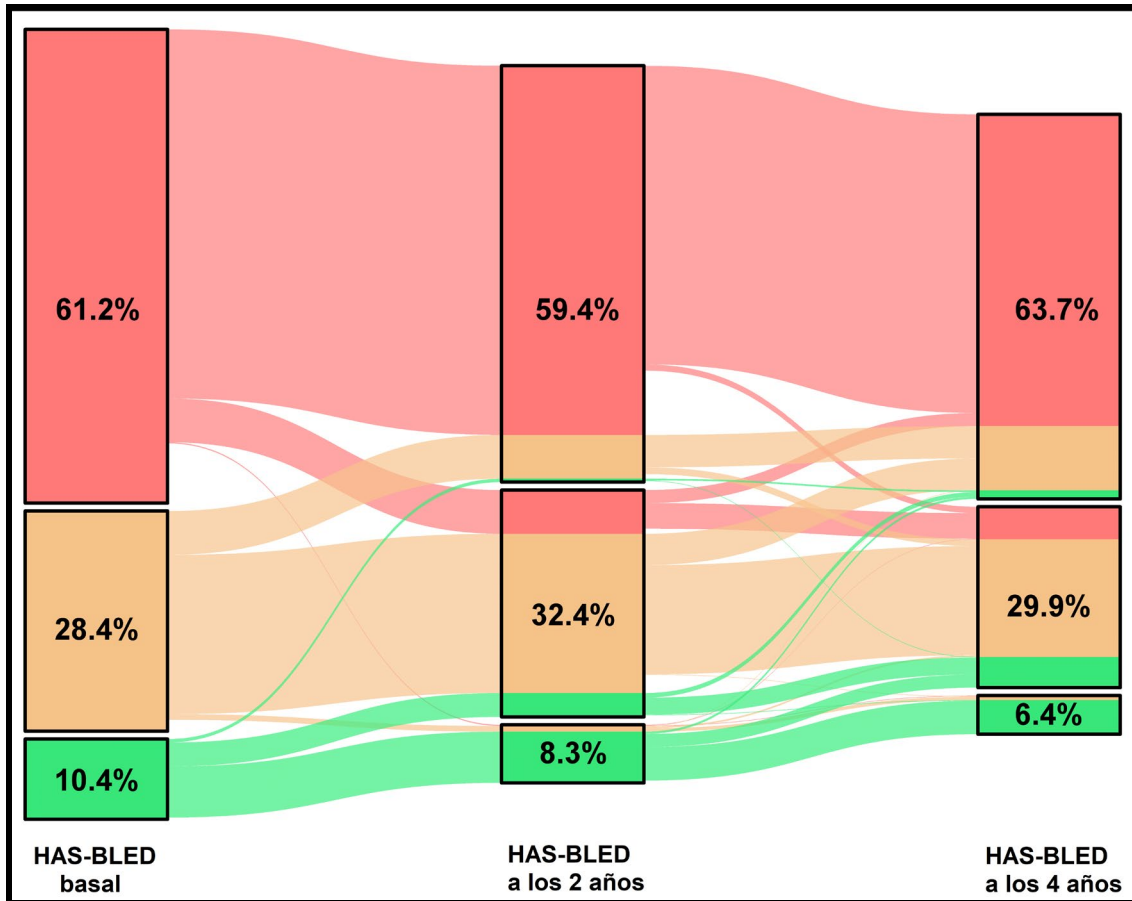
Color verde = riesgo bajo; color naranja = riesgo intermedio; color rojo = riesgo alto.

Fuente: elaboración propia.

De forma similar, el riesgo hemorrágico también se vio modificado durante el seguimiento. A los dos y cuatro años de la inclusión en el estudio, la puntuación media en la escala HAS-BLED fue de $2,9 \pm 1,3$ y de $3,1 \pm 1,2$ respectivamente. Comparando la puntuación basal obtenida de la escala HAS-BLED ($2,9 \pm 1,2$) con la puntuación dinámica obtenida posteriormente, tanto a los dos como a los cuatro años, la escala HAS-BLED mostró ser significativamente superior (ambos con un valor de $p < 0,001$). Además, la puntuación de la escala HAS-BLED obtenida a los cuatro años fue también significativamente mayor que la obtenida a los dos años ($p < 0,001$).

Del mismo modo, la proporción de pacientes clasificados dentro de las diferentes categorías de riesgo hemorrágico a su inclusión en el estudio también sufrió modificaciones. Así, el 10,4% (141) de los pacientes se clasificaron como de “bajo” riesgo, el 28,4% (387) dentro del grupo de riesgo “intermedio” y el 61,2% (833) como “alto” riesgo. A los cuatro años de seguimiento, el 6,4% (68) de los 1062 pacientes que continuaban vivos se categorizaron dentro del grupo de “bajo” riesgo, el 29,9% (318) se categorizaron como riesgo “intermedio” y el 63,7% (676) como pacientes de “alto” riesgo hemorrágico (Figura 5).

Figura 5. Gráfico aluvial que muestra la estratificación del riesgo hemorrágico basal (HAS-BLED basal) y la reclasificación en las diferentes categorías de riesgo a lo largo del seguimiento.



Color verde = riesgo bajo; color naranja = riesgo intermedio; color rojo = riesgo alto.

Fuente: elaboración propia.

4.3. EVENTOS ADVERSOS Y CAPACIDAD PREDICTIVA

Durante los 6 años de seguimiento, 156 (11,5%) pacientes sufrieron un ictus isquémico o un AIT. De ellos, 57 (4,2%) sufrieron un ictus isquémico/AIT durante el primer periodo evaluado (desde la inclusión hasta los dos años posteriores), 60 (4,4%) presentaron un ictus isquémico/AIT durante el segundo periodo (entre los dos años y los cuatro años de seguimiento), y 39 (2,9%) pacientes lo sufrieron durante el último periodo evaluado (entre los cuatro años y los seis años de seguimiento). Ningún paciente sufrió un episodio recurrente de ictus isquémico/AIT durante el seguimiento.

Por otro lado, se produjeron un total de 293 episodios de hemorragia mayor, en 269 (19,8%) pacientes. Del total de sangrados mayores, 86 (6,3%) se produjeron durante el periodo comprendido entre la inclusión y el segundo año de seguimiento, 135 (9,9%) fueron experimentados durante el periodo que transcurrió entre los dos y los cuatro años de seguimiento, y 72 (5,3%) se sufrieron durante el periodo que abarcó desde los cuatro a los seis años de la inclusión. Más en detalle, 24 (1,8%) pacientes sufrieron eventos de sangrado mayor de forma recurrente durante el seguimiento, 13 de ellos sufrieron un evento durante el segundo periodo tras haber sufrido uno previo en el primer periodo, 6 de ellos sufrieron un evento durante el tercer periodo tras haber sufrido un evento durante el primer periodo, y 5 sufrieron un evento durante el tercer periodo tras haber sufrido un evento durante el segundo periodo.

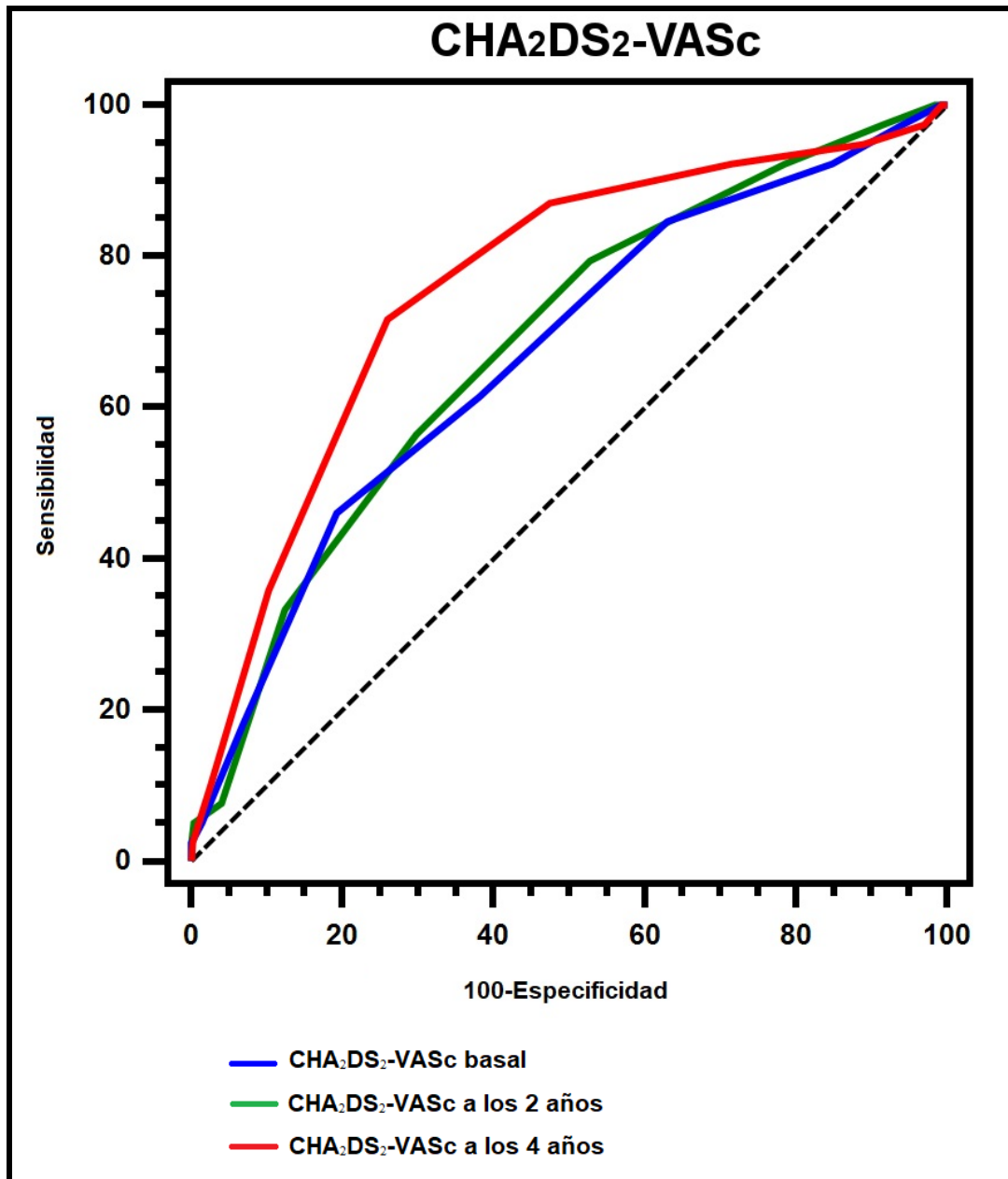
En cuanto a la capacidad predictiva de ictus isquémico/AIT de la escala CHA₂DS₂-VASc calculada de forma basal para eventos acontecidos en los dos años siguientes, el estadístico C fue de 0,662 (IC 95%, 0,637-0,688, p<0,001). Para los eventos de ictus isquémico/AIT acontecidos en el periodo de dos a cuatro años tras la inclusión, el CHA₂DS₂-VASc recalculado a los dos años presentó una capacidad predictiva significativamente superior al CHA₂DS₂-VASc basal (estadístico C = 0,701 [IC 95% 0,675-0,727] *vs.* 0,604 [IC 95% 0,576-0,631]; p<0,001). El IDI y el NRI mostraron una mejora en la sensibilidad de 0,014 (IC 95% 0,007-0,020; p<0,001) y una mejora en la reclasificación (NRI = 0,677, IC 95% 0,427-0,926; p<0,001) (Tabla 2).

De forma similar, el CHA₂DS₂-VASc recalculado a los cuatro años presentó un rendimiento predictivo significativamente mayor para los ictus isquémicos/AIT acontecidos durante el periodo de cuatro a seis años, en comparación con el CHA₂DS₂-VASc basal (estadístico C = 0,761 [IC 95% 0,734-0,786] *vs.* 0,682 [IC 95% 0,653-0,710]; p=0,026) (Figura 6). En este caso, el IDI mostró de nuevo una mejora en términos de sensibilidad con respecto al CHA₂DS₂-VASc basal (IDI = 0,030, IC 95% 0,016-0,044; p<0,001) y se observó una mejora importante en la capacidad de reclasificación (NRI = 0,757, IC 95% 0,496-1,018; p<0,001) (Tabla 2).

Tabla 2. Estadístico C, comparación entre estadísticos C, IDI y NRI del CHA₂DS₂-VASc dinámico en comparación con el basal.

	Estadístico C	IC 95%	Z score*	p*	IDI	IC 95%	p	NRI	IC 95%	p
Ictus isquémico/AIT a los 4 años										
CHA ₂ DS ₂ -VASc basal	0,604	0,576-0,631	-	-	-	-	-	-	-	-
vs. CHA ₂ DS ₂ -VASc a los 2 años	0,701	0,675-0,727	3,628	<0,001	0,014	0,007 / 0,020	<0,001	0,677	0,427 / 0,926	<0,001
Ictus isquémico/AIT a los 6 años										
CHA ₂ DS ₂ -VASc basal	0,682	0,653-0,710	-	-	-	-	-	-	-	-
vs. CHA ₂ DS ₂ -VASc a los 2 años	0,670	0,640-0,697	0,889	0,374	0,002	-0,001 / 0,004	0,211	0,209	-0,092 / 0,511	0,173
vs. CHA ₂ DS ₂ -VASc a los 4 años	0,761	0,734-0,786	2,234	0,026	0,030	0,016 / 0,044	<0,001	0,757	0,496 / 1,018	<0,001
*para la comparación entre estadísticos C.										
IC = intervalo de confianza; IDI = índice de mejoría de la discriminación integrada; NRI = índice de mejoría de la reclasificación neta.										

Figura 6. Área bajo la curva (AUC) de la escala CHA₂DS₂-VASc basal y dinámica (a los dos y a los cuatro años) para la predicción de ictus isquémico/AIT.



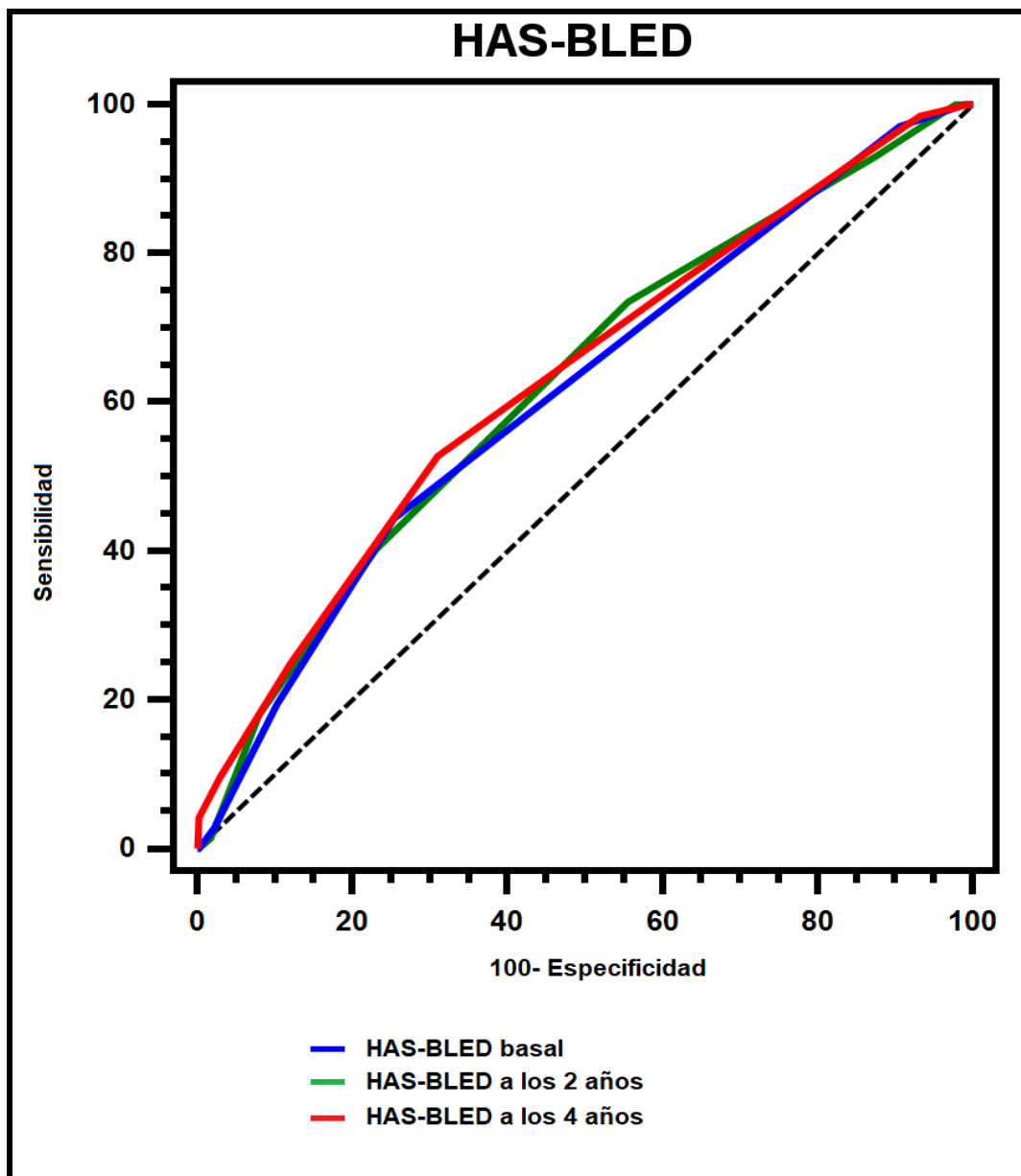
Por otro lado, con respecto al riesgo hemorrágico, el estadístico C obtenido de la escala HAS-BLED calculada de forma basal para eventos acontecidos en los dos años siguientes fue de 0,744 (IC 95% 0,720-0,767; $p < 0,001$). La escala HAS-BLED recalculada a los dos años mostró una capacidad predictiva significativamente superior en comparación con la escala HAS-BLED basal, para los eventos de hemorragia mayor sucedidos en el periodo comprendido entre los dos y cuatro años (estadístico C = 0,709 [IC 95% 0,680-0,738] *vs.* 0,663 [IC 95% 0,632-0,693]; $p = 0,003$). En consecuencia, los valores de IDI y NRI también mostraron una mejoría significativa a favor de la escala HAS-BLED recalculada en comparación con la basal (IDI = 0,016, IC 95% 0,006-0,026; $p = 0,001$; y NRI = 0,444, IC 95% 0,287-0,600; $p < 0,001$) (Tabla 3).

Sin embargo, para el sangrado mayor acontecido durante el periodo de cuatro a seis años, aunque el estadístico C de la escala HAS-BLED recalculada a los cuatro años fue superior, la diferencia con respecto al cálculo basal no fue estadísticamente significativa (estadístico C = 0,631 [IC 95% 0,601-0,660] *vs.* 0,623 [IC 95% 0,593-0,652]; $p = 0,751$) (Figura 7). Se pudo observar un leve detrimento en la reclasificación, aunque no significativo (NRI = -0,002, IC 95% -0,174-0,170; $p = 0,977$), mientras que se produjo un ligero aumento en la sensibilidad (IDI = 0,009, IC 95% 0,001-0,016; $p = 0,018$) (Tabla 3).

Tabla 3. Estadístico C, comparación entre estadísticos C, IDI y NRI del HAS-BLED dinámico en comparación con el basal.

	Estadístico C	95% CI	Z score*	p*	IDI	95% CI	p	NRI	95% CI	p
Sangrado mayor a los 4 años										
HAS-BLED basal	0,663	0,632-0,693	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>vs.</i> HAS-BLED a los 2 años	0,709	0,680-0,738	2,987	0,003	0,016	0,006 / 0,026	0,001	0,444	0,287 / 0,600	<0,001
Sangrado mayor a los 6 años										
HAS-BLED basal	0,623	0,593-0,652	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>vs.</i> HAS-BLED a los 2 años	0,613	0,582-0,642	0,467	0,640	-0,001	-0,003 / 0,001	0,419	-0,063	-0,246 / 0,119	0,498
<i>vs.</i> HAS-BLED a los 4 años	0,631	0,601-0,660	0,318	0,751	0,009	0,001 / 0,016	0,018	-0,002	-0,174 / 0,170	0,977
*para la comparación entre estadísticos-C										
CI = intervalo de confianza; IDI = índice de mejoría de la discriminación integrada; NRI = índice de mejoría de la reclasificación neta.										

Figura 7. Área bajo la curva (AUC) de la escala HAS-BLED basal y dinámica (a los dos y a los cuatro años) para la predicción de hemorragia mayor.



4.4. UTILIDAD CLÍNICA Y BENEFICIO NETO

Finalmente, los análisis de las curvas de decisión nos permitieron estimar aquellos pacientes que sufrirían alguno de los eventos en base a las predicciones basales de CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en comparación con las predicciones obtenidas al recalcular las escalas de forma dinámica a los dos y a los cuatro años de seguimiento. De este modo, se estimó la utilidad clínica y el beneficio clínico neto de las puntuaciones basales en comparación con las puntuaciones dinámicas. En la Figura 8, se muestran los análisis de las curvas de decisión para las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED. En ellos, los modelos de predicción que están más alejados de la línea negra discontinua (es decir, lo que supondría asumir que todos los pacientes sufrirán un evento) y la línea negra horizontal (es decir, asumir que ningún paciente sufrirá un evento), tuvieron el mayor beneficio neto. Como se observa en la figura, los análisis de las curvas de decisión mostraron que el uso de las puntuaciones dinámicas de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED proporcionó una mejora general en el beneficio neto y en la utilidad clínica para la predicción de ictus isquémico/AIT y hemorragias mayores, en comparación con el cálculo basal de los riesgos. En la Tabla 4 se muestra una estimación detallada del beneficio neto en cada umbral de probabilidades de 0 a 20%, donde se pone de manifiesto que el uso de las escalas dinámicas es especialmente relevante en el caso de CHA₂DS₂-VASc.

Figura 8. Análisis de curvas de decisión de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED basales y dinámicas.

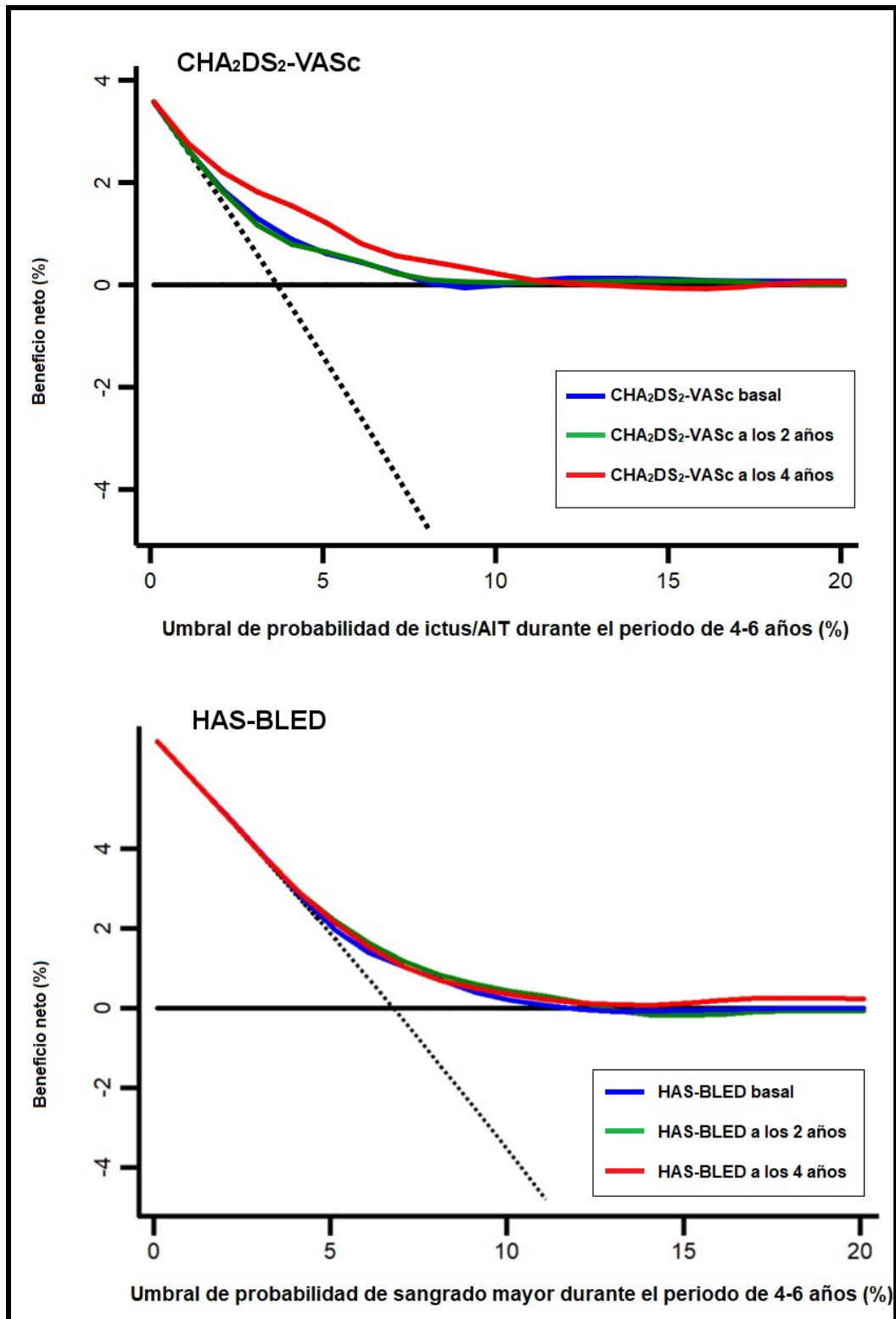


Tabla 4. Beneficio neto de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED calculadas de forma basal, a los dos años y a los cuatro años, en diferentes umbrales de probabilidad.

Umbrales de probabilidad	Ictus isquémico/AIT				Hemorragia mayor			
	Beneficio neto de CHA ₂ DS ₂ -VASc				Beneficio neto de HAS-BLED			
	Basal	A los 2 años	A los 4 años	Diferencia en el beneficio neto (basal vs. a los 4 años)	Basal	A los 2 años	A los 4 años	Diferencia en el beneficio neto (basal vs. a los 4 años)
5%	0,13%	0,12%	1,32%	1,20%	2,00%	1,88%	2,20%	0,20%
10%	0,00%	0,07%	0,23%	0,23%	0,36%	0,04%	0,15%	-0,20%
15%	0,00%	0,00%	-0,07%	-0,07%	- 0,01%	0,00%	0,01%	0,02%
20%	0,00%	0,00%	0,05%	0,05%	0,00%	0,00%	0,24%	0,24%
Mejora global				1,41%				0,24%

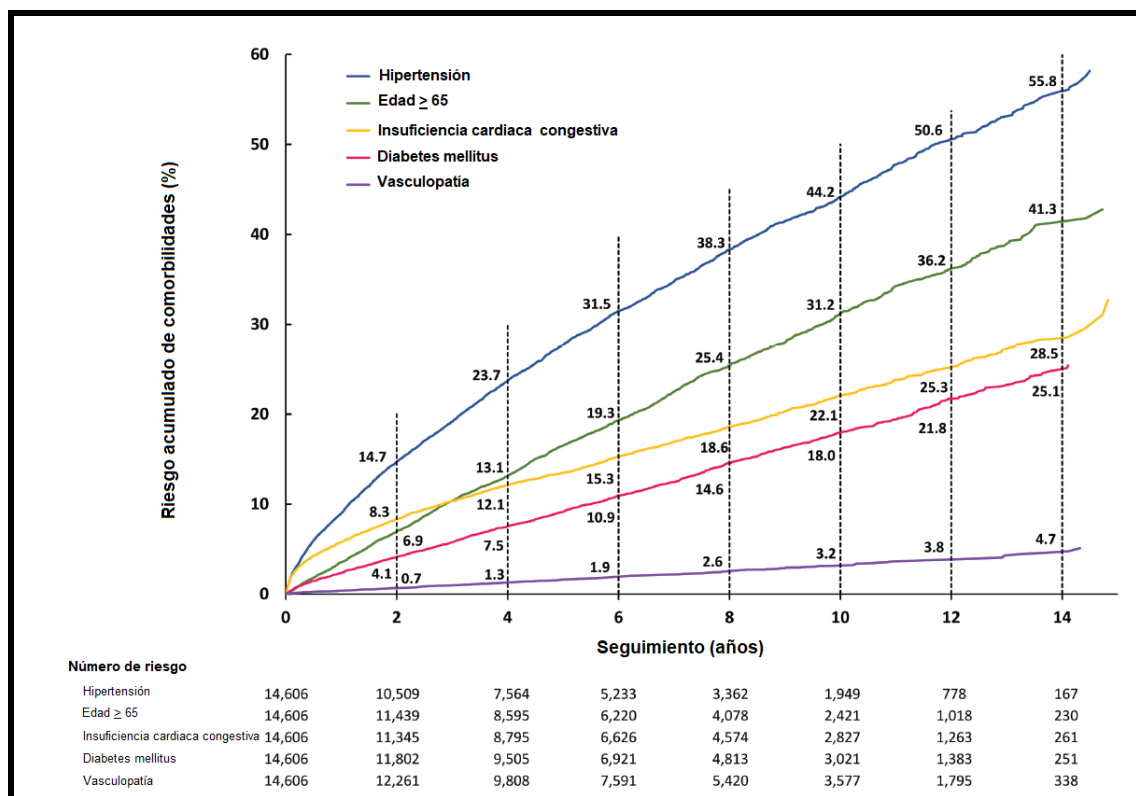
5. DISCUSIÓN

En este estudio que incluye pacientes con FA en tratamiento con AVK y un seguimiento a largo plazo, se ha puesto de manifiesto que la reevaluación frecuente de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED conlleva modificaciones significativas en la puntuación total con respecto a las calculadas basalmente, y una mejora en la capacidad predictiva de ictus isquémico/AIT y sangrado mayor.

Los eventos tromboembólicos relacionados con la FA constituyen una importante complicación asociada a esta arritmia. Por ello, la identificación de factores de riesgo tromboembólico es crucial en pacientes con FA. Sin embargo, la tendencia clásica para la estimación del riesgo tromboembólico ha sido calcularlo al diagnóstico de la FA o al inicio de la terapia anticoagulante, por medio de las diferentes escalas (más frecuentemente la escala CHA₂DS₂-VASc), empleando este resultado para estimar el riesgo a largo plazo, sin plantear reevaluaciones del mismo durante el seguimiento de los pacientes. No obstante, alrededor del 90% de los pacientes con FA desarrollan al menos un nuevo factor de riesgo antes de presentar un ictus (142). En un estudio reciente, en el que se incluyeron 14.606 pacientes diagnosticados de FA de bajo riesgo (CHA₂DS₂-VASc = 0 en hombres y 1 en mujeres) y que no habían recibido previamente

tratamiento antiagregante ni anticoagulante, se investigó la incidencia del desarrollo de nuevos factores de riesgo, y la tendencia temporal en la puntuación CHA₂DS₂-VASc. En la Figura 9 se resumen los resultados obtenidos en este estudio, donde se observa que el riesgo anual para la incidencia de los diferentes factores fue de 6,35% para la hipertensión arterial, 3,68% para la edad ≥65 años, 2,77% para insuficiencia cardiaca, 1,99% para diabetes mellitus y 0,33% para vasculopatías (143).

Figura 9. Riesgo acumulado de los factores de riesgo incidentales.

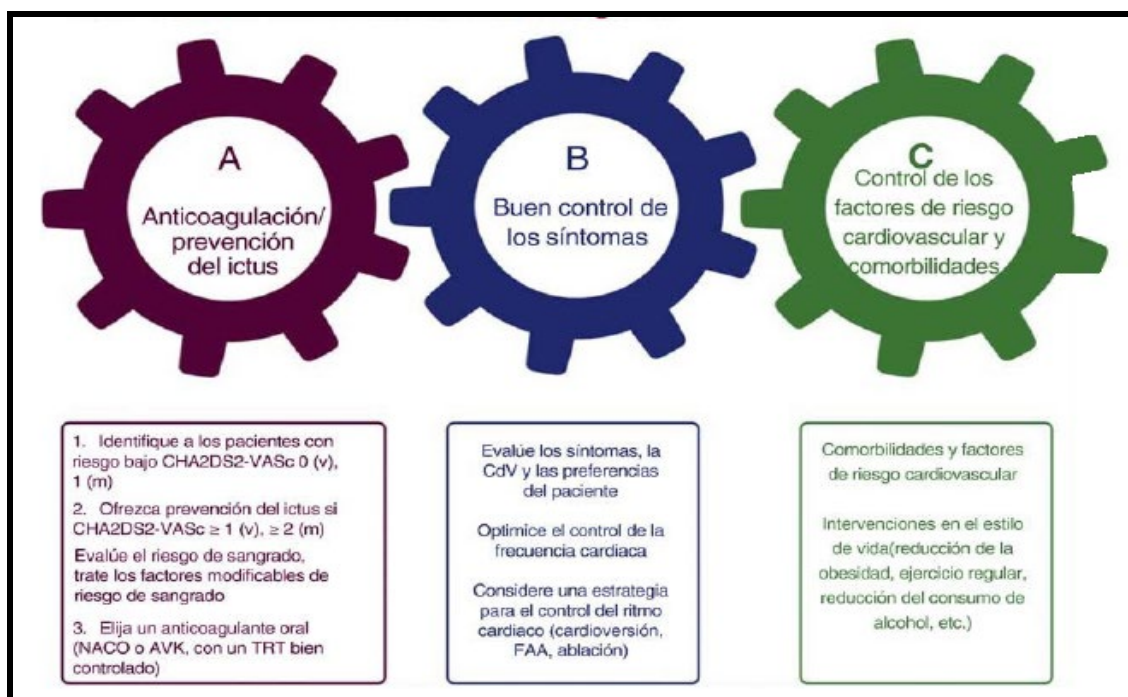


Fuente: adaptada de Chao *et al.*, Thromb Haemost, 2019 (143).

Así, el perfil de riesgo del paciente cambia con el tiempo, y este cambio supone un incremento en la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc y en la estratificación del riesgo de ictus. Además, se ha observado que la reevaluación dinámica y el recálculo de la estimación de riesgo tromboembólico de los pacientes muestra una mayor capacidad predictiva del riesgo que la valoración basal del mismo (143-145).

Estos cambios dinámicos que condicionan el estatus de riesgo de los pacientes con FA y, por tanto, su abordaje y tratamiento, toman cada vez más relevancia en las recomendaciones de las diferentes guías así como en la práctica clínica actual y se contemplan en la estrategia “*Atrial fibrillation Better Care (ABC) Pathway*” de atención integral de la FA (denominada la vía ABC: «A», anticoagulación/prevención del ictus; «B», buen control de los síntomas; «C», control de los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades) (Figura 10) (69).

Figura 10. Abordaje integral de la fibrilación auricular.



ACO: anticoagulación oral; AVK: antagonistas de la vitamina K; ECG: electrocardiograma; EHRA: *European Heart Rhythm Association*; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TRT: tiempo en rango terapéutico.

Fuente: Modificado de la adaptación al castellano de Hindricks *et al.*; Rev Esp Cardiol, 2021 (5).

La vía ABC propone una atención holística de los pacientes con FA y se optimiza la atención de los mismos en todos los niveles de atención sanitaria y entre diferentes especialidades, resultando esencial para la mejora de los resultados. Comparada con la atención estándar, la implementación de la vía

ABC se ha asociado con menor riesgo de muerte por cualquier causa, menor incidencia de la variable compuesta de ictus/sangrado mayor/muerte cardiovascular y primera hospitalización (146), tasas más bajas de eventos cardiovasculares (147, 148), y menos costes relacionados con la salud (149).

De acuerdo con la vía ABC, el primer paso para el control óptimo del paciente con FA es precisamente la evaluación clínica estructurada del riesgo de ictus, empleando la escala CHA₂DS₂-VASc. Dentro de esta definición y clasificación óptima del riesgo se debe tener en cuenta el carácter dinámico de los factores que lo condicionan y, por tanto, realizar una reevaluación frecuente de los mismos. Este primer paso ("A"), a su vez se relaciona con la "C" de la vía ABC, que se refiere al manejo (identificación y modificación/tratamiento) de las enfermedades concomitantes, los factores de riesgo cardiometabólicos y un estilo de vida poco saludable (1, 69). El tratamiento de los factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares se complementa con el tratamiento para la prevención del ictus, y reduce la carga de la FA y la intensidad de los síntomas (150).

Los resultados expuestos en el presente estudio están sin duda en consonancia con la vía ABC, pues apoyan que el manejo de la FA debe ser integral y estructurado, con una evaluación del riesgo continua y dinámica, con el fin de obtener una clasificación más fidedigna y poder actuar en consecuencia, según la situación actualizada de cada paciente, implementando así la vía ABC.

5.1. EVALUACIÓN DINÁMICA DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO

La escala CHA₂DS₂-VASc es la recomendada por la mayoría de las guías actuales para la estimación del riesgo tromboembólico (1, 103, 104, 106-108). En función de ella, se debe considerar el inicio de tratamiento anticoagulante en todos aquellos pacientes que no sean de “bajo riesgo” (puntuación ≥ 1 en hombres, o ≥ 2 en mujeres) (107), impulsado por el beneficio clínico neto positivo (151). Sin embargo, este riesgo de ictus generalmente se evalúa en función de la puntuación inicial obtenida al diagnóstico de la FA, pretendiendo que los resultados determinen el riesgo durante un periodo de seguimiento posterior. De este modo, no se tiene en cuenta los posibles cambios dinámicos de los diferentes factores de riesgo que acontecen durante el seguimiento y evolución de los pacientes, y por ello la valoración habitual del riesgo de ictus tiene la importante limitación de emplear un valor estático.

Durante el seguimiento, algunos factores de riesgo de ictus serán susceptibles de sufrir cambios dinámicos (152, 153), como la edad, que aumentará anualmente, y otras comorbilidades que podrán aparecer de forma incidente asociadas a la FA y al envejecimiento progresivo (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad vascular, insuficiencia cardiaca, etc.). También podrían producirse eventos trombóticos y tromboembólicos como un ictus isquémico, un AIT o un infarto de miocardio, que modificarán irremediablemente el riesgo isquémico posterior (79, 143). Estos cambios

dinámicos aumentarán la puntuación basal de la escala CHA₂DS₂-VASc, y con ello, la categoría de riesgo tromboembólico se verá incrementada (79, 142). Del mismo modo, la puntuación CHA₂DS₂-VASc inicial puede incluir factores clínicos casuales y/o remotos que posteriormente no estén presentes y por tanto no conlleven un efecto significativo en el riesgo tromboembólico (79, 142, 145).

El hecho de que, efectivamente, el cálculo dinámico de la escala CHA₂DS₂-VASc durante el seguimiento de los pacientes implique modificaciones significativas respecto al cálculo basal, y conlleve una “re-categorización” del riesgo, representa el primer hallazgo del presente estudio. En nuestra población se observó un incremento de la puntuación CHA₂DS₂-VASc de forma progresiva, lo que se correlaciona con la evidencia científica publicada previamente (142, 152). Más concretamente, Chao y colaboradores propusieron por primera vez que la evaluación del riesgo de ictus isquémico debía contemplar la naturaleza dinámica de los factores de riesgo (142). Estos autores propusieron un nuevo concepto para la evaluación del riesgo isquémico basado en la comparación de la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc como valor basal, con la escala CHA₂DS₂-VASc como valor tiempo-dependiente (CHA₂DS₂-VASc de seguimiento) y con la escala CHA₂DS₂-VASc como el cambio diferencial, a lo que denominaron Delta CHA₂DS₂-VASc (Δ CHA₂DS₂-VASc). Así, definen “CHA₂DS₂-VASc de seguimiento” como el valor más alto obtenido en la escala durante el seguimiento antes de un evento isquémico,

muerte o final del estudio. Mientras que Delta CHA₂DS₂-VASc se define como la diferencia entre la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc de seguimiento y la puntuación basal. El estudio incluyó un total de 31.039 pacientes con FA que no recibían tratamiento antitrombótico y que no tenían otra comorbilidad añadida salvo la edad o el sexo. El valor basal medio de CHA₂DS₂-VASc fue 1,29, que aumentó hasta 2,31 durante el seguimiento, obteniendo un valor medio de Delta CHA₂DS₂-VASc de 1,02. La puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc se mantuvo sin cambios solo en el 40,8% de los pacientes y 2.643 (64,4%) pacientes presentaron al menos una comorbilidad de nueva aparición antes de presentar un evento isquémico, siendo la más común la hipertensión arterial. Según este estudio, el valor Delta CHA₂DS₂-VASc fue un mejor predictor del riesgo de ictus isquémico que la puntuación basal o de seguimiento de la escala CHA₂DS₂-VASc, en base a los resultados del estadístico C y el índice de mejoría de la reclasificación (142). De hecho, el Delta CHA₂DS₂-VASc está motivando el interés de diversos autores que abogan por nuevos artículos que prueben su capacidad predictiva (154). Esto refleja cómo el riesgo isquémico en la FA supone un proceso dinámico y la importancia de evaluar adecuadamente el papel del envejecimiento y las comorbilidades incidentes en pacientes con FA.

Los resultados del estudio de Chao fueron confirmados de forma independiente por Yoon y colaboradores, que publicaron los datos pertinentes de Corea en el mismo año (152). En dicho estudio se incluyeron 167.262

pacientes que no habían sido tratados previamente con anticoagulantes. Al inicio del estudio, los pacientes fueron clasificados como “bajo riesgo”, “riesgo intermedio” o “alto riesgo” en función de la puntuación obtenida en la escala CHA₂DS₂-VASc, constituyendo cada grupo un porcentaje de 15,4%, 10,6% y 74%, respectivamente. Tras diez años de seguimiento, el 46,6% de los pacientes previamente clasificados como de “bajo riesgo”, y el 72% de aquellos de “riesgo intermedio”, fueron revaluados y reclasificados en categorías de mayor riesgo. Además, se observó que, entre los pacientes asignados inicialmente al grupo de bajo riesgo, la tasa de eventos isquémicos fue mayor en el grupo que fue reclasificado a una categoría de riesgo mayor (intermedio o alto riesgo) en comparación con aquellos en los que el valor pronóstico no había variado a lo largo del tiempo. Por tanto, este estudio concluye que la actualización frecuente de la puntuación CHA₂DS₂-VASc y su cambio con el tiempo durante el seguimiento de los pacientes constituyen un importante predictor de ictus isquémico en pacientes con FA (152).

En 2019, Chao y colaboradores publicaron un nuevo estudio que investigó la incidencia acumulada de nuevos factores de riesgo de ictus en 14.606 pacientes con FA y un riesgo inicial bajo (puntuación CHA₂DS₂-VASc 0 para hombres y 1 para mujeres). Observaron que, al año del diagnóstico de la FA, el 16,1% de los pacientes varones y el 16,2% de las mujeres, adquirirían un nuevo factor de riesgo de la escala CHA₂DS₂-VASc y, por tanto, no podían seguir clasificándose dentro del grupo de bajo riesgo tromboembólico (155).

Por otro lado, incluso empleando otra metodología (en lugar de CHA₂DS₂-VASc) que considere la reevaluación sistemática del riesgo de ictus se pueden obtener resultados interesantes. Por ejemplo, en un estudio que incluyó más de 6 millones de pacientes con FA de reciente diagnóstico sin tratamiento anticoagulante y pacientes sin FA, se observaron mejoras en la predicción del riesgo de ictus isquémico con un enfoque de aprendizaje automático (*machine learning*) que incorporaba cambios en el riesgo relacionados con el envejecimiento y las comorbilidades incidentes (156).

De acuerdo con la literatura previa publicada (142, 152, 155), estos cambios significativos y dinámicos en la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc se traducen en una mejoría en la capacidad predictiva de ictus isquémico en comparación con puntuación basal, tal y como pudimos evidenciar en nuestro trabajo.

5.1.1. Recomendaciones de las guías sobre la reevaluación del riesgo tromboembólico

La reevaluación del riesgo de ictus en nuestro caso se llevó a cabo cada dos años (a los dos y a los cuatro años de la inclusión en el estudio), teniendo en cuenta la edad, las comorbilidades, y los eventos acontecidos en los diferentes periodos (desde la inclusión de los pacientes hasta los dos años, entre los dos y

los cuatro años y entre los cuatro y los seis años). Mientras tanto, Chao y colaboradores analizaron estos intervalos de tiempo entre la adquisición de un nuevo factor de riesgo y la sucesión de un evento adverso. De este modo, mostraron que la puntuación CHA₂DS₂-VASc en pacientes clasificados como “bajo riesgo”, aumentaba aproximadamente un 12,1%/año y que entre los pacientes que adquirieron nuevas comorbilidades, el 80% fueron evidentes a los 4,2 meses del diagnóstico de la FA. A su vez, entre aquellos que sufrieron un ictus isquémico, aproximadamente el 90% había presentado un cambio en su puntuación de riesgo en los 4,4 meses previos al evento. En consecuencia, los autores de dicho estudio sugirieron que la reevaluación del riesgo isquémico entre los pacientes de bajo riesgo debería realizarse cada 3-4 meses, con el objetivo de prescribir la terapia anticoagulante en aquellos que sufran un aumento de riesgo tromboembólico reflejado en la escala CHA₂DS₂-VASc. Esta práctica se asoció a mejores resultados clínicos (143). Los resultados de nuestro estudio parecen reforzar esta teoría, ya que el uso de la escala CHA₂DS₂-VASc dinámica o revaluada se asoció con un mayor beneficio neto global y, por ende, con una mayor utilidad clínica que la puntuación basal.

No obstante, existen pocas directrices claras en las diferentes guías clínicas en lo referente a los intervalos de tiempo en los que se debería reevaluar el riesgo tromboembólico en los pacientes con FA. En su mayoría, los estudios y guías proponen la reevaluación en intervalos periódicos, sin definir claramente

el tiempo (103), o bien revaluaciones anuales (155), o en cada visita del paciente (107, 152). En 2006, las guías americanas para el manejo de la FA proponían que el riesgo individual varía con el tiempo, por lo que la necesidad de anticoagulación debe ser revaluada periódicamente en todos los pacientes con FA. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes clasificados dentro del grupo de “bajo riesgo” al diagnóstico, ya que su puntuación podría incrementarse a lo largo de su seguimiento y el tratamiento anticoagulante podría estar indicado (157). Posteriormente, la versión del 2014 de dichas guías recomendaba la revaluación de los factores de riesgo tromboembólico a intervalos periódicos para valorar el inicio de la terapia anticoagulante en pacientes de bajo riesgo (158), mientras que su actualización vigente de 2019 mantiene la misma recomendación con grado de recomendación I y nivel de evidencia C (103).

Mientras que la guía de 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología no aporta recomendaciones ni hace referencia a la naturaleza dinámica de la evaluación y estratificación del riesgo tromboembólico (6), en su actualización de 2020 se recomienda la revaluación del riesgo de ictus a intervalos periódicos, preferiblemente en cada visita. En concreto, especifica que en aquellos pacientes clasificados como “bajo riesgo” y que, por tanto, no reciben tratamiento anticoagulante, la primera revaluación tras la valoración inicial debe realizarse a los 4-6 meses (1).

Del mismo modo, mientras que las guías de 2016 de la *Canadian Cardiovascular Society* no hacían recomendaciones al respecto del riesgo dinámico (159), su actualización de 2020 propone una reevaluación anual del riesgo tromboembólico (160). No obstante, conviene recordar que las guías canadienses no recomiendan el uso de CHA₂DS₂-VASc sino de CHADS₆₅ para la valoración y decisión de inicio de terapia anticoagulante (159, 160).

Las guías clínicas de 2018 de Australia y Nueva Zelanda propone el uso de la escala CHA₂DS₂-VA (sin tener en cuenta el sexo) para la valoración del riesgo tromboembólico en FA, e igualmente recomienda una reevaluación anual en aquellos pacientes de bajo riesgo no anticoagulados (161).

Las guías CHEST del *American College of Chest Physicians* de 2018 exponen que, dado que el riesgo tromboembólico es dinámico, la reevaluación del mismo debe realizarse en cada visita clínica del paciente (107).

Las guías de 2016 de la *Taiwan Heart Rhythm Society* (104) así como las guías de 2017 de la *Asia Pacific Heart Rhythm Society* (105), tampoco exponían recomendaciones sobre la valoración dinámica del riesgo tromboembólico en los pacientes con FA. Por el contrario, la actualización publicada en 2021 de ésta última (106, 109), enfatiza la importancia de una adecuada evaluación y reevaluación de este riesgo, y recomienda la reevaluación de los pacientes al menos de forma anual, aunque idealmente cada 4 meses. Además, se especifica que la primera reevaluación de los pacientes de bajo riesgo debe hacerse a los 4

meses del diagnóstico, e iniciar terapia anticoagulante si existe un cambio en la categoría de riesgo de los mismos (106, 109).

Por último, la guía coreana de 2018 plantea la naturaleza dinámica del riesgo tromboembólico, dado el incremento anual de la edad de todos los pacientes y el desarrollo de otros factores de riesgo incidentales como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, entre otros, pero no se concretan recomendaciones sobre la reevaluación durante el seguimiento de los pacientes con FA (108).

Como se observa en las diferentes actualizaciones de las guías, el papel de la evaluación y reevaluación del riesgo tromboembólico ha ido adquiriendo interés y presencia en las guías clínicas, cobrando mayor relevancia en el manejo y prevención del ictus en pacientes con FA.

5.2. EVALUACIÓN DINÁMICA DEL RIESGO HEMORRÁGICO

Al igual que ocurría con el riesgo de ictus, el riesgo de sangrado no es estático, ya que muchos factores de riesgo hemorrágico son modificables y cambian durante la evolución de cada paciente (116). De hecho, muchos factores de riesgo hemorrágico lo son también de riesgo tromboembólico, y, por tanto, dinámicos. Algunos factores, como la edad, incrementan anualmente de forma inexorable, mientras que otros factores podrán aparecer a lo largo de los años de forma incidental, como la hipertensión arterial o la enfermedad renal.

Por ello, el principal objetivo de estimar el riesgo de sangrado en pacientes con FA en tratamiento anticoagulante (o que van a comenzar tratamiento anticoagulante), no es identificar a aquellos en los que el anticoagulante debe suspenderse o no iniciarse, sino identificar a aquellos que deberían recibir reevaluaciones y controles más estrechos para controlar los factores que puedan ser modificables, y así lograr reducir el riesgo de un posible evento hemorrágico (145, 162).

Algunos de estos factores de riesgo hemorrágico potencialmente modificables se tienen en consideración en las diferentes escalas de riesgo (98, 117, 119, 122, 124). Sin embargo, las guías europeas de FA publicadas en 2016, focalizaron la evaluación del riesgo hemorrágico en dichos factores modificables, en lugar de mediante el empleo de una escala validada. De este modo, se propuso, para la estimación del riesgo de sangrado, una lista de factores de riesgo hemorrágico modificables y no modificables extraída de las diversas escalas y estudios (Figura 11) (6).

Figura 11. Factores de riesgo de sangrado modificables y no modificables.

<i>Hipertensión (especialmente cuando la presión arterial sistólica es > 160 mmHg)^{a,c}</i>
<i>INR lábil o tiempo en rango terapéutico < 60% en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K</i>
<i>Medicación que predispone al sangrado, como fármacos antiagregantes y antiinflamatorios no esteroideos^{a,d}</i>
<i>Consumo excesivo de alcohol (≥ 8 bebidas por semana)^{a,b}</i>
<i>Anemia^{b,d}</i>
<i>Función renal afectada^{a,d}</i>
<i>Función hepática afectada^{a,b}</i>
<i>Recuento o función plaquetaria reducida^b</i>
<i>Edad^e (> 65 años^a, ≥ 75 años)^{b,d}</i>
<i>Antecedente de sangrado mayor^{a,d}</i>
<i>ACV previo^{a,b}</i>
<i>Enfermedad renal dependiente de diálisis o trasplante renal^{a,c}</i>
<i>Enfermedad hepática cirrótica^a</i>
<i>Malignidad^b</i>
<i>Factores genéticos^b</i>
<i>Factores de riesgo hemorrágico según biomarcadores</i>
<i>Troponina de alta sensibilidad^e</i>
<i>Factor 15 de diferenciación de crecimiento^e</i>
<i>Creatinina sérica/AclCr estimado^e</i>
AclCr: aclaramiento de creatinina; AVK: antagonistas de la vitamina K; ERC: enfermedad renal crónica; INR: razón internacional normalizada; TRT: tiempo en rango terapéutico. ^a Derivado de la escala HAS-BLED ^b Derivado de la escala HEMORR ₂ HAGES ^c Derivado de la escala ATRIA ^d Derivado de la escala ORBIT ^e Derivado de la escala de riesgo hemorrágico ABC

Fuente: tomada de Kirchhof *et al.*; Rev Esp Cardiol, 2016 (37).

Cuando se evalúa el riesgo hemorrágico, con frecuencia se realiza en función de los factores identificados basalmente, es decir, al diagnóstico de la FA y estos resultados obtenidos son utilizados durante un periodo de seguimiento posterior. En cambio, el riesgo de sangrado es altamente dinámico y se ve especialmente condicionado por los cambios que puedan sufrir los factores de riesgo modificables. De este modo, el riesgo estimado inicialmente podrá empeorar anualmente con la edad o si algunas comorbilidades no son manejadas de forma adecuada, pero mejorar si se logran controlar algunos de estos factores de riesgo modificables (163, 164).

En 2018, Chao y colaboradores publicaron un estudio que se centraba en la naturaleza dinámica del riesgo hemorrágico (164). En dicho estudio se estimó el riesgo hemorrágico mediante la escala HAS-BLED, teniendo en cuenta el riesgo basal (HAS-BLED basal), el riesgo durante el seguimiento (HAS-BLED de seguimiento) y la diferencia entre ambos (Delta HAS-BLED). Para el estudio se reclutaron 19.566 pacientes con FA en tratamiento con warfarina y con una puntuación en la escala HAS-BLED basal ≤ 2 . La puntuación media de la escala HAS-BLED basal fue de 1,43, que aumentó hasta 2,45 durante el seguimiento (HAS-BLED seguimiento), con una puntuación media del valor Delta HAS-BLED de 1,03. La puntuación HAS-BLED se mantuvo estable en el 38,2% de los pacientes. Estos resultados son similares a los de nuestro estudio, donde la escala HAS-BLED mostró un aumento significativo cuando se recalculó a los dos y a los cuatro años con respecto a la puntuación basal. A su vez, el HAS-

BLED recalculado a los cuatro años, mostró un aumento en su puntuación media con respecto al HAS-BLED recalculado a los dos años, siendo todas las comparaciones estadísticamente significativas.

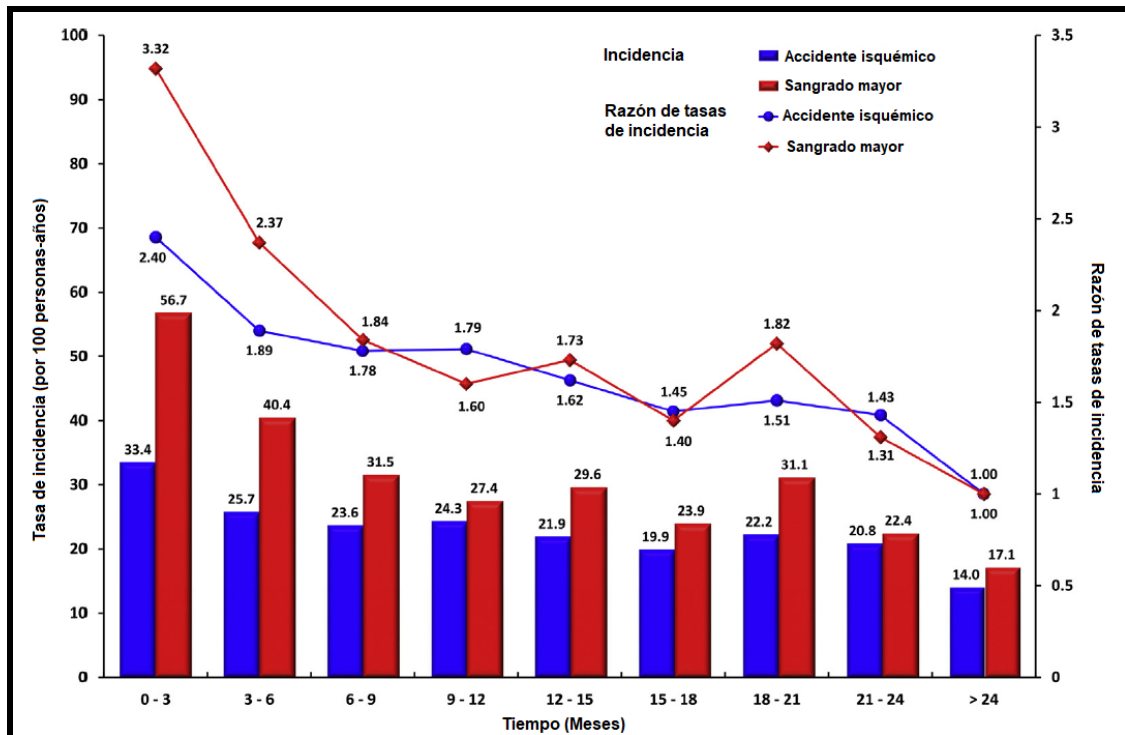
En el estudio de Chao y colaboradores, se produjeron 3.032 sangrados mayores durante el seguimiento, y entre aquellos pacientes que sufrieron una hemorragia mayor, el 76,6% mostró una puntuación Delta HAS-BLED ≥ 1 . Además, se observó que, para la predicción de hemorragia mayor, el estadístico C de las escalas HAS-BLED seguimiento (0,63, IC 95% 0,62-0,64) y Delta HAS-BLED (0,62, IC 95% 0,61-0,63) fue significativamente mayor que la de HAS-BLED basal (0,54, IC 95% 0,53-0,55) (164). En nuestro trabajo observamos resultados similares, con una capacidad predictiva de la escala HAS-BLED recalculada a los dos años superior a la de la escala HAS-BLED basal, si bien esta diferencia no fue significativa entre el HAS-BLED a los cuatro años y el HAS-BLED basal. Pese a ello, el HAS-BLED dinámico a los cuatro años, sí que mostró una ligera mejora de la sensibilidad predictiva con respecto al HAS-BLED basal.

Además, en el citado estudio de Chao, se observó que el riesgo de sangrado mayor aumentaba significativamente en los 3 meses posteriores al cambio en la puntuación en la escala HAS-BLED, por lo que se aconseja un seguimiento más estrecho de estos pacientes con el fin de rectificar los factores de riesgo modificables y lograr minimizar el riesgo subsiguiente de sangrado mayor (164).

De hecho, más recientemente, un subanálisis del ensayo clínico “*mobile Atrial Fibrillation Application (mAFA-II)*” demostró que la proporción de pacientes con FA y HAS-BLED ≥ 3 disminuyó significativamente al año de seguimiento cuando este se hacía de forma estrecha y frecuente, con cambios en el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos/antiagregantes plaquetarios, disfunción renal e INR lábil. En comparación con los pacientes que recibieron atención habitual, los eventos hemorrágicos fueron significativamente menores en los pacientes con revaluaciones más frecuentes del riesgo de sangrado, y el uso de anticoagulantes orales aumentó. Así, la monitorización dinámica del riesgo mediante HAS-BLED, permitió abordar los factores de riesgo hemorrágico modificables y redujo los eventos hemorrágicos (165).

Parece evidente que, durante el seguimiento, los pacientes con FA adquirirán factores de riesgo y serán más añosos, traduciéndose en un mayor riesgo de eventos. Una reevaluación frecuente permite identificar qué variables están produciendo una modificación en la puntuación global de las escalas de riesgo. En la Figura 12 podemos observar las tasas de incidencia de ictus isquémico y hemorragia mayor tras el cambio de puntuación en las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, respectivamente (166).

Figura 12. Tasa de incidencia y razón de tasas de incidencia de ictus isquémico y hemorragia mayor en diferentes periodos de tiempo tras el cambio de puntuación en las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED.



Fuente: Adaptada de Chang *et al.*; *Canadian Journal of Cardiology*, 2019 (166).

5.2.1. Recomendaciones de las guías sobre la reevaluación del riesgo hemorrágico

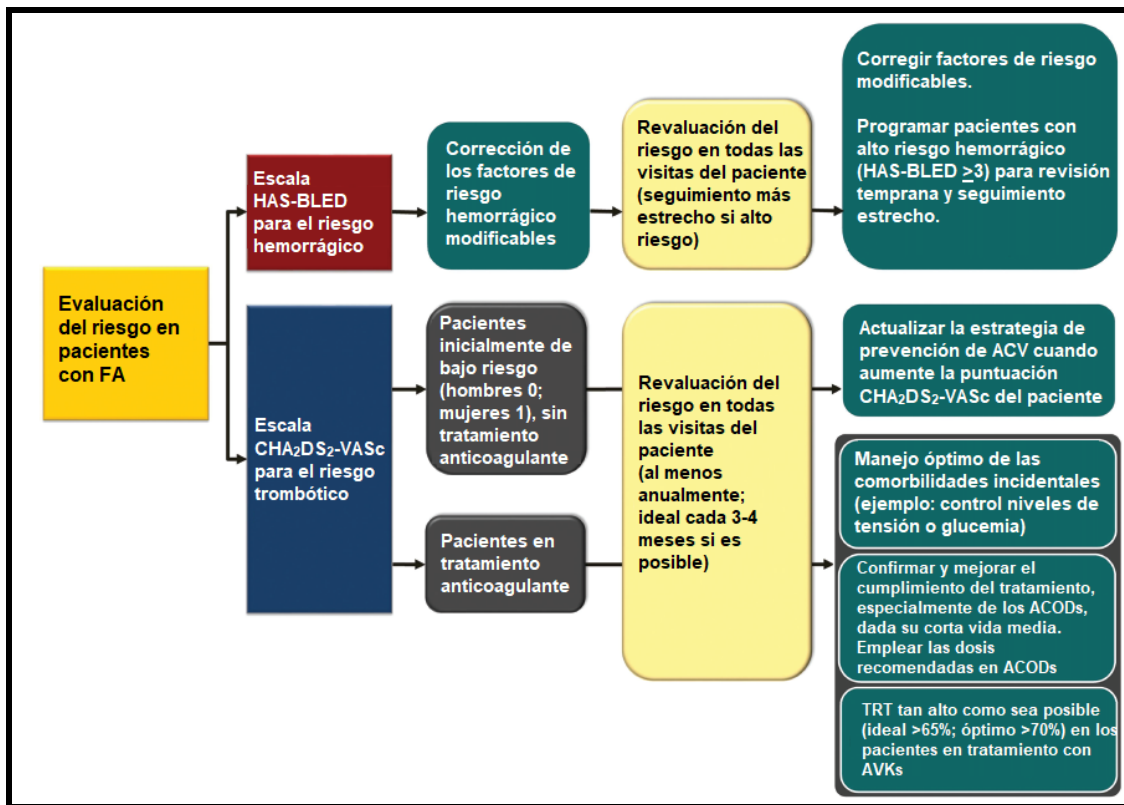
Si bien la reevaluación sucesiva del riesgo hemorrágico en pacientes con FA ha demostrado ser crucial para un adecuado manejo, las recomendaciones y sugerencias en las distintas guías clínicas han sido vagas. Como se ha comentado previamente, en las guías europeas 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la FA, llamó la atención la sustitución de una escala formal

(como HAS-BLED) para el cálculo del riesgo hemorrágico, por una lista de factores de riesgo hemorrágico (6). Sin embargo, diversos estudios publicados posteriormente han evidenciado que la estimación del riesgo hemorrágico basada simplemente en los factores de riesgo modificables presentaba un valor predictivo bajo para la predicción del sangrado mayor en comparación con el uso de escalas de riesgo validadas como HAS-BLED (167-170). Por el contrario, la guía australiana y neozelandesa de FA publicada en 2018 (161), indica la opción de emplear escalas de riesgo hemorrágico para la evaluación del mismo, pero no concreta el uso de ninguna escala sobre otra y se centra en la atención a los factores de riesgo modificables para minimizar el riesgo de sangrado en los pacientes anticoagulados con FA.

No obstante, la mayoría de guías (103, 104, 106-108, 160), incluyendo las guías europeas publicadas en 2020 (1), ya recomiendan el empleo de la escala HAS-BLED para la evaluación del riesgo hemorrágico, prestando especial atención a los factores de riesgo modificables y a la identificación de los pacientes con riesgo hemorrágico alto (HAS-BLED ≥ 3) para realizar revisiones clínicas y seguimiento más temprano y frecuente, aunque no se concretan intervalos de específicos para estas revisiones. En este sentido, conviene hacer mención especial a las guías de FA 2021 del "*Asia Pacific Heart Rhythm Society*", en la que se exponen unas recomendaciones más actualizadas y concretas sobre la naturaleza dinámica del riesgo en pacientes con FA. De este modo, se sugiere la reevaluación de los pacientes con FA de forma frecuente, por medio de las

escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, y se propone un algoritmo para su manejo en la práctica clínica (Figura 13) (106).

Figura 13. Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la FA.



Fuente: modificada de Chao *et al.*; *Thromb Haemost*, 2021 (106).

De los estudios publicados hasta la fecha se puede extraer la relevancia de una reevaluación frecuente del riesgo de ictus isquémico y de hemorragia, mediante el uso de las escalas pertinentes, en las sucesivas visitas de los pacientes con FA, y tratar de manejar apropiadamente todos aquellos factores de riesgo modificables para evitar los eventos posteriores (106). Pese a que esta necesidad está ya ampliamente aceptada, las principales guías internacionales

de práctica clínica de la FA aún no incluyen recomendaciones claras y concisas sobre cómo realizar y abordar esta evaluación dinámica y reevaluación del riesgo, debido a su vez a la necesidad de más estudios que analicen la optimización del abordaje evolutivo del riesgo tromboembólico y hemorrágico en pacientes con FA.

5.3. LIMITACIONES

El presente estudio se encuentra limitado por ciertos aspectos que conviene reconocer. El primer factor a tener en cuenta, es que el estudio fue diseñado y desarrollado por completo en un único centro, y todos los pacientes eran de origen caucásico, por lo que no es posible generalizar los resultados a otras etnias. El seguimiento se realizó desde el inicio del tratamiento anticoagulante y de acuerdo a un protocolo de atención estandarizado en una consulta externa de anticoagulación, sin producirse ninguna pérdida de pacientes durante el seguimiento, ni siquiera aquellos que abandonaron la anticoagulación oral. Es posible que esto pueda haber condicionado la generalización de algunos resultados a otros entornos clínicos con un seguimiento menos estrecho.

Con el fin de obtener una cohorte homogénea y excluir variables relacionadas con la adherencia terapéutica y la fluctuación del INR, en el

presente estudio solo se reclutó a aquellos pacientes anticoagulados de forma estable con AVK (INR 2.0-3.0) en los seis meses previos a su inclusión, y que, además, no hubieran sufrido en estos seis meses previos ningún evento adverso de relevancia. Esto podría acarrear un sesgo de selección, ya que se excluyó a los pacientes inestables (TRT bajo) y a pacientes en una fase inicial del tratamiento con AVK, en los que es más probable la aparición de eventos adversos (tanto tromboembólicos como hemorrágicos) (171, 172, 173).

En consecuencia, este riesgo hemorrágico relativamente bajo junto con un TRT elevado al inicio del estudio, además de la exclusión de pacientes en una fase inicial del tratamiento anticoagulante, puede hacer que se trate de una población más estable, con un reducido riesgo tromboembólico y hemorrágico. Por tanto, la posibilidad de verse reducidos los eventos, tanto tromboembólicos como hemorrágicos, durante el estudio (especialmente en la fase inicial), también puede haber interferido con el cálculo de las escalas, subestimando su valor real y su capacidad predictiva, pudiendo interferir en las distintas comparaciones.

Por otra parte, y aunque el conjunto de datos se recopiló de forma prospectiva habiendo seguido a los pacientes de forma meticulosa y registrando todos los eventos adversos, el cálculo de las escalas de riesgo (CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED) se realizó retrospectivamente, ya que en el momento de la inclusión (2007) estas escalas aún no habían sido descritas, y por tanto no se usaban para el manejo clínico de los pacientes. Así mismo, los análisis

presentados en este trabajo se han realizado *post hoc*, recalculando las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED de forma específica para el presente estudio. Finalmente, no hemos podido explorar el Delta CHA₂DS₂-VASc o el Delta HAS-BLED porque el tamaño muestral en este trabajo es más limitado en comparación con los estudios previos que han empleado esta variable, y no permitía una adecuada valoración de la métrica.

6. CONCLUSIONES

1. Las variables que definen el riesgo isquémico y hemorrágico resultan, en su mayoría, de naturaleza dinámica. Por ello, la evaluación dinámica del riesgo de ictus isquémico/AIT y de hemorragia mayor mediante la reevaluación de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED conlleva modificaciones significativas de la puntuación total de dichas escalas con respecto a la calculada de forma basal.
2. La adquisición de nuevos factores de riesgo a lo largo de la evolución de los pacientes, así como el aumento de la edad, implican un incremento en la puntuación de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED que se corresponde con un cambio en la categoría de riesgo asignada inicialmente. Esta recategorización del riesgo, tanto tromboembólico como hemorrágico, presenta una tendencia al aumento en el número de pacientes reclasificados dentro del grupo de alto riesgo, en detrimento de un descenso en la proporción de pacientes de bajo y moderado riesgo. Este hecho tiene implicaciones clínicas sobre el abordaje de los potenciales eventos adversos relacionados con la FA y la terapia anticoagulante.

3. El cálculo dinámico de las escalas de riesgo CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED cada dos años a lo largo del seguimiento y evolución de los pacientes, supone una mejora en la capacidad predictiva de ictus isquémico/AIT y hemorragia mayor, con respecto a las escalas en su forma basal. Esto conlleva que, en la práctica clínica, la evaluación más reciente del riesgo será la más fidedigna para estimar el riesgo real al que están expuestos los pacientes con FA.

4. El uso de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED dinámicas, obtenidas de las revaluaciones cada dos años, fue clínicamente más útil que las escalas basales, proporcionando una mejora general en el beneficio neto para la predicción de ictus isquémico/AIT y hemorragia mayor.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;1–126.
2. Lip GY, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16016.
3. Pallavicini N, Grinfeld L. Fibrilación auricular en la práctica clínica. *Rev Argent Cardiol*. 2011;79(1):79–80.
4. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006274.
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(5):437.e1-437.e116.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.

7. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Morais J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B.; ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS) Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19:1757–1758.
8. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, Van Wagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics

- Subcommittee. Heart disease and Stroke statistics - 2019update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56–e528.
9. 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.
 10. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142–1147.
 11. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Wittteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart*. 2013;34:2746–2751.
 12. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17.
 13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.
 14. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015; 386:154–62.

15. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2006;27:949–953.
16. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042–1046.
17. Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006350.
18. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB. BiomarcCaRE Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136:1588–1597.

19. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018;361:k1453.
20. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(8):501.
21. Gómez-doblas JJ, López-garrido MA, Esteve-ruiz I. Epidemiología de la fibrilación auricular. 2016;16:2–7.
22. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, Cattarinussi A, D'Alfonso MG, Gradia C, Sgherzi B, Pracucci G, Piccardi B, Polizzi B, Inzitari D, National Research Program: Progetto FAIFAI. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*. 2019;21(10):1468-75
23. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(4):259–69.
24. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol*. 2017;40:413–418.
25. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, Balasubramanian V, Russo AM, Rajmane A, Cheung L, Hung G, Lee J,

- Kowey P, Talati N, Nag D, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;381:1909–1917.
26. Lindsberg PJ, Toivonen L, Diener HC. The atrial fibrillation epidemic is approaching the physician's door: will mobile technology improve detection? *BMC Med*. 2014;12:180.
 27. Lewis T. Report CXIX. Auricular fibrillation: a common clinical condition. *Br Med J*. 1909;2:1528.
 28. Garrey W. The nature of fibrillatory contraction of the heart: its relations to tissue mass and form. *Am J Physiol*. 1914;33.
 29. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn*. 1962;140.
 30. Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(8 Suppl):S2-12.
 31. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.
 32. Narayan SM, Patel J, Mulpuru S, Krummen DE. Focal impulse and rotor modulation ablation of sustaining rotors abruptly terminates persistent atrial fibrillation to sinus rhythm with elimination on follow-up: a video case study. *Heart Rhythm*. 2012;9:1436-9.

33. Merino JL. Mecanismos electrofisiológicos y diagnóstico de la fibrilación auricular. 2016;16:12–9.
34. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*. 2019;105(24):1860–7.
35. Almendral Garrote (coordinador) J, Marín Huerta E, Medina Moreno O, Peinado Peinado R, Pérez Álvarez L, Ruiz Granell R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Española Cardiol*. 2001;54(3):307–67.
36. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016
37. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guías ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol* 2017;70(1):43.e1-e84.
38. Gorenek B, Pelliccia A, Benjamin EJ, Boriani G, Crijns HJ, Fogel RI, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2017;19(2):190-225.

39. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123(14):1501-8.
40. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5.
41. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1807-24.
42. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, et al. Incidence and risk of atrial fibrillation in sleep-disordered breathing without coexistent systemic disease. *Circ J*. 2014;78(9):2182-7.
43. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr., et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373(9665):739-45.
44. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences

- in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(1):26-32.
45. Liao JN, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen SJ, Lin YJ, et al. Incidence and risk factors for new-onset atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2015;87(6):1209-15.
 46. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020;127(1):4-20.
 47. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation.* 2013;128:2470–2477.
 48. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:321–332.
 49. Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The impact of diet and lifestyle on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20:137.
 50. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp FA, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(20):1565-72.
 51. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor

- management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2050-60.
52. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term effect of goal directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2159-69.
 53. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost* 2017;117:837-850.
 54. Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: Hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol*. 2003;91(10A):9G-14G..
 55. García-Seara J, González-Juanatey JR. Epidemiología de la fibrilación auricular y comorbilidades asociadas. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2012;12(SUPPL.2):3–10.
 56. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119–25.

57. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz FA, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52.
58. Winter Y, Wolfram C, Schaeg M, Reese J, Oertel W, Dodel R. Evaluation of costs and outcome in cardioembolic stroke or TIA. *J Neurol*. 2009;256:954-63.
59. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8.
60. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Writing Group Members for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. *Circulation*. 2008;117:e25-e146.
61. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-66.
62. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res*. 2019;115(1):31-45.
63. Spronk HM, De Jong AM, Verheule S, De Boer HC, Maass AH, Lau DH, et al. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38(1):38-50.
64. Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikhzadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation

- and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1996;75(2):219-23.
65. Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM. Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state. *Cmaj.* 1997;157(6):673-81.
 66. Ding WY, Gupta D, Lip GYH. Atrial fibrillation and the prothrombotic state: Revisiting Virchow's triad in 2020. *Heart.* 2020;106(19):1463–8.
 67. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27(10):1760-4.
 68. Killu AM, Granger CB, Gersh BJ. Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique. *Eur Heart J* 2019;40:1294-1302.
 69. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:627-628.
 70. Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3050-3065.
 71. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-157.
 72. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results

from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864–70.

73. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:e101-98.
74. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GYH. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: A nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1172–9.
75. Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GYH, Dorian P, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(3):170–6.
76. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, et al. Using the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in “low-risk”

- Asian patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1658–65.
77. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–72.
78. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, et al. Impact of the CHA2DS2 -VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med*. 2012;125:603.e1-6.
79. Olesen JB, Lip GYH, 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.
80. Chao T-F, Lin Y-J, Tsao H-M, Tsai C-F, Lin W-S, Chang-S-L, et al. CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 29;58:2380-5.
81. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Derivation and validation of QStroke score for predicting risk of ischaemic stroke in primary care and comparison with other risk scores: a prospective open cohort study. *BMJ*. 2013;346:f2573.

82. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE, et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:810-5.
83. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, Reynolds K, Go AS. 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:e000250.
84. Van Den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HGM, Van Staa TP. Comparative Performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-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.
85. Lip GYH, 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.
86. Abumuaileq RR-Y, Abu-Assi E, López-López A, Raposeiras-Roubin S, Rodríguez-Mañero M, Martínez-Sande L, et al. Comparison between CHA2DS2-VASc and the new R2CHADS2 and ATRIA scores at predicting thromboembolic event in non-anticoagulated and anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:156.

87. Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, Gersh BJ, Hanna M, de Barros ESPGM, Atar D, Wallentin L, Granger CB, Alexander JH; ARISTOTLE Investigators. Echocardiographic risk factors for stroke and outcomes in patients with atrial fibrillation anticoagulated with apixaban or warfarin. *Stroke* 2017;48:3266-3273.
88. Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;158:1316-1320.
89. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:297-306.
90. Poli M, Philip P, Taillard J, Debruxelles S, Renou P, Orgogozo JM, Rouanet F, Sibon I. Atrial fibrillation is a major cause of stroke in apneic patients: a prospective study. *Sleep Med* 2017;30:251-254.
91. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, Corbalan R, Eikelboom J, Fitzmaurice DA, Fox KAA, Gao H, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Pieper K, Turpie AGG, van Eickels M, Verheugt FWA, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One* 2018;13:e0191592.

92. Lip GY, Lane D, Van Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:2294-2300.
93. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Lip GYH, et al. Long-term stroke risk prediction in patients with atrial fibrillation: Comparison of the ABC-stroke and CHA2DS2-VASc scores. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e006490.
94. Rivera-Caravaca JM, Marin F, Vilchez JA, Galvez J, Esteve-Pastor MA, Vicente V, Lip GYH, Roldan V. Refining stroke and bleeding prediction in atrial fibrillation by adding consecutive biomarkers to clinical risk scores. *Stroke* 2019;50:1372-1379.
95. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, Lip GY. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. *Thromb Haemost* 2017;117:1848-1858.
96. Shin SY, Han SJ, Kim JS, Im SI, Shim J, Ahn J, Lee EM, Park YM, Kim JH, Lip GYH, Lim HE. Identification of markers associated with development of stroke in 'clinically low-risk' atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012697.
97. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RA, White HD, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers,

- clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1582-90.
98. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387: 2302–11.
 99. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke Risk Factors Beyond the CHA(2)DS(2)-VASc Score: Can We Improve Our Identification of "High Stroke Risk" Patients With Atrial Fibrillation? *Am J Cardiol.* 2015;116(11):1781-8.
 100. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'lone' atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:319-326.
 101. García-Fernández A, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, et al. Does von Willebrand factor improve the predictive ability of current risk stratification scores in patients with atrial fibrillation? *Sci Rep.* 2017;7:41565.
 102. Griffiths HR, Lip GY. New biomarkers and risk stratification in atrial fibrillation: simplicity and practicality matter. *Circulation.* 2014;130(21):1837-9.

103. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart R. J Am Coll Cardiol. 2019;74(1):104–32.
104. Chiang CE, Wu TJ, Ueng KC, et al. 2016 Guidelines of the Taiwan Heart Rhythm Society and the Taiwan Society of Cardiology for the management of atrial fibrillation. J Formos Med Assoc 2016;115: 893-952.
105. Chiang CE, Okumura K, Zhang S, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. J Arrhythm 2017;33:345-67.
106. Chao TF, Joung B, Takahashi Y, Lim TW, Choi EK, Chan YH, et al. 2021 Focused Update Consensus Guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Executive Summary *. Thromb Haemost. 2021;122(1):20–47.
107. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2018;154: 1121-201.
108. Joung B, Lee JM, Lee KH, et al. 2018 Korean guideline of atrial fibrillation management. Korean Circ J 2018;48:1033-80.

109. Chao TF, Joung B, Takahashi Y, et al. 2021 Focused update of the 2017 consensus guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2021;37(6):1389-1426.
110. Lopes LC, Spencer FA, Neumann I, Ventresca M, Ebrahim S, Zhou Q, Bhatnagar N, Schulman S, Eikelboom J, Guyatt G. Systematic review of observational studies assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation not using anticoagulants. *PLoS ONE* 2014; 9: e88131.
111. Majeed A, Meijer K, Larrazabal R, Arnberg F, Luijckx GJ, Roberts RS, Schulman S. Mortality in vitamin K antagonist-related intracerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb Haemost* 2014; 111: 233–9.
112. Alamneh EA, Chalmers L, Bereznicki LR. Suboptimal Use of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Has the Introduction of Direct Oral Anticoagulants Improved Prescribing Practices? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(3):183-200.
113. Beyth, R. J., Quinn, L. M. & Landefeld, C. S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am. J. Med.* **105**, 91–9 (1998).
114. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA Investigators; Midland Research Practices Network. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the

Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.

115. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012; 125: 2298–307.
116. Lip GYH, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1711–4.
117. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-719.
118. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. 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;138:1093-100.
119. Lip GY, Lane DA. Assessing bleeding risk in atrial fibrillation with the HAS-BLED and ORBIT scores: clinical application requires focus on the reversible bleeding risk factors. *Eur Heart J* 2015; 36: 3265–7.
120. Focks JJ, van Vugt SPG, Albers-Akkers MT, Lamfers EJ, Bloem-de-Vries LM, Verheugt FW, Brouwer M. Low performance of bleeding risk models in the very elderly with atrial fibrillation using vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1715–24.

121. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GY. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA and ORBIT bleeding risk scores in atrial fibrillation patients on warfarin. *Am J Med* 2016; 129: 600–7.
122. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. 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: 395–401.
123. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED Bleeding Risk–Prediction Scores in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2012 Aug 28; 60(9):861-7.
124. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Fonarow GC, Pencina MJ, Piccini JP, Peterson ED. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 3258–64.
125. Lip GY, Lane DA. ACP Journal Club. The 5-factor ORBIT bleeding score predicted major bleeding at 2 years in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2016;164(2):Jc11.
126. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, Vicente V, Lip GY. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in

- anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2199–204.
127. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane D, Levi M, Marin F, Palareti G, Kirchhof P. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA), endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 997–1011.
 128. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013; 34: 1475–80.
 129. Proietti M, Senoo K, Lane DA, Lip GY. Major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: impact of time in therapeutic range on contemporary bleeding risk scores. *Sci Rep* 2016; 6: 24376.
 130. Chang G, Xie Q, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G, Cui Y. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18:791-801.
 131. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, Sharan L, Allen LaPointe NM, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski A, Al-Khatib SM, Sanders GD. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost* 2018;118:2171-2187.

132. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure:the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:295–301.
133. Jung H, Sung JH, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2409–2411.
134. Jung H, Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH et al. Hypertrophic cardiomyopathy in patients with atrial fibrillation: prevalence and associated stroke risks in a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;119:285–93.
135. Zhang J, Lenarczyk R, Marin F, Malaczynska-Rajpold K, Kosiuk J, Doehner W, et al. The interpretation of CHA2DS2-VASc score components in clinical practice: A joint survey by the European Heart Rhythm Association (EHRA) Scientific Initiatives Committee, the EHRA young Electrophysiologists, the association of cardiovascular nursing and Allied professionals, and the European society of cardiology council on stroke. *Europace.* 2021;23(2):314–22.
136. Steensig K, Olesen KKW, Thim T, Nielsen JC, Jensen SE, Jensen LO et al. Should the presence or extent of coronary artery disease be quantified in the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation? A report from the Western Denmark Heart Registry. *Thromb Haemost* 2018;118:2162–70.

137. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 39, S1-266 (2002).
138. 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;3:692– 694.
139. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44:837-845.
140. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-172.
141. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making.* 2006;26(6):565-74.
142. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):122–32.
143. Chao TF, Liao JN, Tuan TC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Incident Co-Morbidities in Patients with Atrial Fibrillation Initially with a CHA2DS2-VASc Score of 0 (Males) or 1 (Females): Implications for Reassessment of

Stroke Risk in Initially “Low-Risk” Patients. *Thromb Haemost.* 2019;119(7):1162–70.

144. Proietti M, Mujovic N, Potpara T. Optimizing stroke and bleeding risk assessment in patients with atrial fibrillation: a balance of evidence, practicality and precision. *Thromb Haemost.* 2018;118:2014–2017.
145. Domek M, Gumprecht J, Mazurek M, Chao TF, Lip GYH. Should We Judge Stroke Risk by Static or Dynamic Risk Scores? A Focus on the Dynamic Nature of Stroke and Bleeding Risks in Patients with Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;74(6):491–8.
146. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med.* 2018;131:1359–1366.e6.
147. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2019;119:1695–1703.
148. Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the

- ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:1261–1267.
149. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHEROAFstudy. *Am J Med.* 2019;132:856–861.
150. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brugemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkier R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC.; RACE Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J.* 2018;39:2987–2996.
151. Lowenstern A, Al-Khatib SM, Sharan L, et al. Interventions for preventing thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2018;169:774.
152. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Dynamic Changes of CHA₂DS₂-VASc Score and the Risk of Ischaemic Stroke in Asian Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(7):1296–304.
153. Yoon M, Joung B. Dynamic stroke risk scores of atrial fibrillation. *J Thorac Dis* 2018;10:1332-4.
154. El-Battrawy I, Borggrefe M, Lang S, Zhou X, Akin I. Delta CHA₂DS₂-VASc score as a predictor of stroke. *Europace.* 2019;21(1):179.

155. Chao T-F, Chiang C-E, Chen T-J, Lip GYH, Chen S-A. Reassessment of risk for stroke during follow-up of patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2019;170(9):663–4.
156. Lip GYH, Tran G, Genaidy A, Marroquin P, Estes C, Landsheft J. Improving dynamic stroke risk prediction in non-anticoagulated patients with and without atrial fibrillation: comparing common clinical risk scores and machine learning algorithms. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes.* 2021;548–56.
157. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation, executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:854-906.
158. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):e1-76.
159. Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines

- for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2018;34(11):1371–92.
160. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2020;36(12):1847–948.
161. Brieger D, Amerena J, Attia J, et al. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation 2018. *Heart Lung Circ* 2018;27:1209-66.
162. Chao TF, Chen SA. Using the scoring schemes in the right way: The dynamic assessment of stroke and bleeding risk in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Dis.* 2018;10(9):S2089–91.
163. Lane DA, Lip GYH. Stroke and bleeding risk stratification in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl O):O14–27.
164. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost.* 2018;118(4):768–77.

165. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial investigators. Regular Bleeding Risk Assessment Associated with Reduction in Bleeding Outcomes: The mAFA-II Randomized Trial. *Am J Med.* 2020;133(10):1195-1202.e2.
166. Chang TY, Lip GYH, Chen SA, Chao TF. Importance of Risk Reassessment in Patients With Atrial Fibrillation in Guidelines: Assessing Risk as a Dynamic Process. *Can J Cardiol.* 2019;35(5):611–8.
167. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: Attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol.* 2018;254(2018):157–61.
168. Guo Y, Zhu H, Chen Y, Lip GYH. Comparing Bleeding Risk Assessment Focused on Modifiable Risk Factors Only Versus Validated Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2018;131(2):185–92.
169. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A, Roldán V, Lip GYH, Marín F. Assessing Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients: Comparing a Bleeding Risk Score Based only on Modifiable Bleeding Risk Factors against the HAS-BLED ScoreThe AMADEUS Trial. *Thromb Haemost.* 2017;117(12):2261–6.

170. Lip GYH, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1711–4.
171. 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; 115:2689-96
172. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 84–91.
173. 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.

