



UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA

**CARACTERIZACIÓN BIOLÓGICA Y
CLÍNICA DEL RIESGO TROMBÓTICO Y
HEMORRÁGICO DE PACIENTES CON
FIBRILACIÓN AURICULAR NO
VALVULAR BAJO TRATAMIENTO
ANTICOAGULANTE ORAL.**

Doctoranda: María Pilar Gallego Hernanz

Directores: Profesora Dra. Vanessa Roldán Schilling
Dr. Francisco Marín Ortuño

- 2013 -



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Profesora Dra. VANESSA ROLDÁN SCHILLING, profesor titular de la Universidad de Murcia del Área de MEDICINA en el Departamento de MEDICINA INTERNA, autoriza:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “**CARACTERIZACIÓN BIOLÓGICA Y CLÍNICA DEL RIESGO TROMBÓTICO Y HEMORRÁGICO DE PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR BAJO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL**”, realizada por D^a. MARÍA PILAR GALLEGO HERNANZ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a de Marzo de 2013



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Profesor Dr. FRANCISCO MARÍN ORTUÑO, profesor asociado de la Universidad de Murcia del Área de MEDICINA en el Departamento de MEDICINA INTERNA, autoriza:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “**CARACTERIZACIÓN BIOLÓGICA Y CLÍNICA DEL RIESGO TROMBÓTICO Y HEMORRÁGICO DE PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR BAJO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL**”, realizada por D^a. MARÍA PILAR GALLEGO HERNANZ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a de Marzo de 2013

AGRADECIMIENTOS

Seguramente sea esta una de las partes que con más cariño se escriben, pero también una de las más complicadas. El camino por el que esta Tesis Doctoral ha llegado a ser lo que es ha sido largo y lleno de vaivenes; por ello es difícil -por no decir imposible- enunciar en unas breves líneas a todas las personas que de una forma u otra han contribuido a ello, ofreciéndome de forma desinteresada su trabajo, su ilusión y su cariño.

No obstante me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento:

- A todo el personal del Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Morales Meseguer y Centro Regional de Hemodonación de Murcia: técnicos, auxiliares, enfermeras, biólogos y facultativos; porque de todos ellos he aprendido más de lo que piensan. Y en especial al Profesor Dr. Vicente Vicente, por fomentar en nosotros el espíritu de equipo, por exigirnos siempre lo mejor de nosotros mismos y por animarme a entrar en el mundo de la investigación, permitiéndome llevar a cabo el presente trabajo.

- A mis directores de tesis, quienes no solamente han dirigido esta Tesis, sino que han contribuido de manera activa y comprometida en mi formación como médico, inculcándome la pasión y la dedicación tanto por la clínica como por la investigación; a Paco por no conformarse nunca con lo primero; y en especial a Vanessa, por impulsarme y creer en mí cuando nadie lo hacía, y porque ha sido mucho más que una tutora durante los años de mi residencia.

- A mis compañeros residentes, pequeños y mayores, por su apoyo y su cariño, porque sin ellos estos años habrían sido infinitamente más arduos.

- A mis padres, por auparme en los buenos momentos y levantarme en los malos, por transmitirme, sin yo darme cuenta, todas las virtudes que los demás ven en mí; por ser en todo momento un ejemplo a seguir, y por tantas otras cosas de las que solo ahora empiezo a ser consciente.

- A mi hermana, por ser ella y no cesar en su empeño por pulirme y convertirme en mejor persona; por su apoyo incondicional y creer en mí más que yo misma.

- Y por supuesto, a José Miguel, por estar ahí y hacerme feliz hasta en los momentos más duros. Gracias por darme el tiempo que esta tesis me ha quitado de estar contigo.

Índice

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN | 23 |
| 1. Fibrilación Auricular | 23 |
| 1.1. Morbi-mortalidad | 27 |
| 1.2. Fisiopatología de la formación del trombo | 28 |
| 1.2.1. Triada de Virchow..... | 29 |
| a. Éstasis sanguíneo | 30 |
| b. Lesión endotelial..... | 30 |
| c. Alteraciones en los constituyentes de la sangre..... | 32 |
| 1.2.2. Otros factores implicados | 34 |
| a. Factores de riesgo cardiovascular..... | 34 |
| b. Estado inflamatorio crónico | 37 |
| c. Otros..... | 39 |
| 2. Tratamiento anticoagulante | 42 |
| 2.1. Tipos de fármacos..... | 43 |
| 1.3. Farmacocinética..... | 43 |
| 1.4. Efectos secundarios..... | 44 |
| 1.4.1. Reacciones adversas | 44 |
| 1.4.2. Interacciones medicamentosas | 45 |

| | |
|---|-----------|
| 1.5. Control del INR | 45 |
| 1.6. Nuevos anticoagulantes..... | 46 |
| 3. Factores de riesgo | 46 |
| 1.7. Riesgo trombótico | 46 |
| 1.7.1. Factores de riesgo trombótico | 46 |
| 1.7.2. Escalas de riesgo | 48 |
| 1.8. Riesgo hemorrágico | 52 |
| 1.8.1. Factores de riesgo hemorrágico | 52 |
| a. Asociados al paciente..... | 52 |
| b. Asociados al tratamiento | 54 |
| c. Transitorios..... | 55 |
| 1.8.2. Escalas de riesgo | 55 |
| 1.9. Relación entre trombosis y hemorragia..... | 59 |
| 1.10. Biomarcadores de riesgo..... | 60 |
| OBJETIVOS..... | 67 |

MATERIAL Y METODOS..... 71

| | |
|--|----|
| 1. Metodología general..... | 71 |
| 1.1. Pacientes..... | 71 |
| 1.2. Definiciones..... | 72 |
| 1.3. Análisis estadístico..... | 74 |
| 2. Metodología específica por objetivos..... | 76 |
| 2.1. Evaluación de la utilidad del esquema CHA2DS2-VASc..... | 76 |
| 2.2. Evaluación de la utilidad clínica de la escala HAS-BLED..... | 77 |
| 2.3. Evaluación de la utilidad clínica de los títulos (mediante determinaciones de alta sensibilidad) de troponina T y de interleuquina 6, como biomarcadores de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad. | 77 |
| 2.3.1. Pacientes y determinaciones..... | 77 |
| 2.3.2. Análisis estadístico..... | 78 |
| 2.4. Evaluación de la utilidad clínica del índice tobillo-brazo..... | 78 |

RESULTADOS 83

| | |
|---|----|
| Objetivo 1: Evaluación de la utilidad del esquema CHA2DS2-VASc..... | 83 |
| Objetivo 2: Evaluar la utilidad clínica de la escala HAS-BLED..... | 89 |

Objetivo 3: Evaluación de la utilidad clínica de los títulos (mediante determinaciones de alta sensibilidad) de troponina T y de interleuquina 6, como biomarcadores de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad.97

Objetivo 4: Evaluación de la utilidad del índice tobillo-brazo 107

DISCUSIÓN 115

CONCLUSIONS 139

ABSTRACT 145

BIBLIOGRAFIA 173

ANEXOS

1. Revista Española de Cardiología, 2012
2. Circulation Arrhythmia and Electrophysiology, 2012
3. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2012
4. European Journal of Clinical Investigation, 2012

ABREVIATURAS

ACCP: American College of Chest Physicians

ACV: accidente cerebro-vascular

AIT: accidente isquémico transitorio

ARA-II: antagonistas de los receptores de Angiotensina

AVK: anti-vitamina K

CHADS₂: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes, ictus previos [doble].

CHA₂DS₂-VASc insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años [doble], diabetes, ictus previos [doble], vasculopatía, edad entre 65 y 74 años, sexo femenino.

cTnI: subunidad I de la troponina cardiaca

CYP1A2: enzima 1A2 del citocromo P450

CYP2C9: enzima 2C9 del citocromo P450

DM: diabetes mellitus

ESC: Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology)

FA: fibrilación auricular

FvW: factor von Willebrand

HAS-BLED: hipertensión, alteración de la función hepática/renal, ictus previos, sangrados previos o predisposición al mismo, INR lábil, edad > 65 años, consumo concomitante de fármacos/alcohol.

HTA: hipertensión arterial

hsIL6: interleuquina 6 ultrasensible

hsTnT: troponina T ultrasensible

IC: intervalo de confianza

IDI: índice de discriminación integrado

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina;

INR: ratio internacional normalizada

IQR: rango intercuartílico

ISI: Índice Internacional de Sensibilidad

ISTH: Sociedad internacional de trombosis y hemostasia

ITB: índice tobillo-brazo

NTproANP: N-terminal del péptido natriurético pro-atrial

NTproBNP: N-terminal del péptido natriurético tipo pro-B

ROC (Curvas): curvas de Característica Operativa del Receptor

RR: riesgo relativo

SCA: síndrome coronario agudo

TAO: terapia anticoagulante oral

TP: tiempo de protrombina

TTR: tiempo en rango terapéutico

VKORC: complejo vitamina K oxido-reductasa

ABREVIATIONS

ABI: ankle-brachial index

ACCP: American College of Chest Physicians

AF: Atrial fibrillation

CHADS₂: congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes, history of previous stroke.

CHA₂DS₂-VASc: congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 , diabetes, history of previous stroke, vascular disease, age 65–74, and sex category (female).

CI: confidential interval

DM: diabetes mellitus

FvW: von Willebrand factor

HAS-BLED: Hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly.

HR: hazard ratio

IDI: integrate discrimination index

hsCRP: High-sensitivity C-reactive protein

hsTnT: High sensitivity Troponin T

hsIL6: High sensitivity Interleukin 6

HTA: hypertension

IDI: integrated discrimination index

INR: international normalized ratio

IQR: interquartile range

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

OAC: oral anticoagulation

ROC curve: receiver-operating characteristic curve

SD: standard deviation

TIA: transient ischemic attack

TTR: time within the therapeutic range

VKA: vitamin K antagonists

Introducción

INTRODUCCIÓN

1. Fibrilación Auricular

La fibrilación auricular (FA), es la arritmia cardiaca mantenida más frecuente, afectando a un 1-2% de la población general. Su incidencia aumenta con la edad, por lo que aproximadamente un 5% de la población mayor de 65 años padece esta arritmia. Si además consideramos el progresivo envejecimiento de nuestra sociedad, es previsible que la incidencia de FA aumente en los próximos años. Por otra parte, tanto la incidencia como la prevalencia de esta arritmia se han incrementado considerablemente en las últimas décadas, incluso tras ajustar estas tasas por la edad [Wolf *et al.*, 1996; Miyasaka *et al.*, 2006]. Para justificar este fenómeno, Conen *et al.* [*Swiss Med Wkly*, 2009] esgrimen como posibles explicaciones, el incremento en la prevalencia de los factores que predisponen al desarrollo de la FA (como la hipertensión [HTA], la obesidad,...), así como la mayor disponibilidad de medios diagnósticos y, las mejoras tanto técnicas como en el acceso a los mismos, que favorecen la detección. Si a esto añadimos la naturaleza frecuentemente “silente” de este tipo de arritmia, ya que el paciente puede permanecer largo tiempo asintomático, hay que considerar que la incidencia ‘real’ de FA podría estar subestimada.

La FA se caracteriza por una actividad auricular desordenada, en detrimento de la función mecánica de la aurícula, lo que se manifiesta en el electrocardiograma de superficie por la ausencia de ondas P bien definidas,

con intervalos RR completamente irregulares que no siguen un patrón de repetición. La activación auricular, en estos casos, se manifiesta por una línea basal ondulada o por deflexiones auriculares más agudas, de amplitud variable y con una frecuencia que oscila entre 350 y 600 lpm. Como consecuencia del gran número de impulsos auriculares que penetran en el nodo auriculo-ventricular, este se vuelve parcialmente refractario a los impulsos posteriores. Así el nodo atrio-ventricular funciona como un filtro que previene de la taquicardia ventricular, y mientras permanece intacto y normofuncionante, la respuesta ventricular, aunque irregular, es relativamente lenta en relación con la respuesta auricular.

La FA se clasifica según un criterio temporal [Levy *et al.*, 2003; Camm *et al.*, 2010]. Así, se considera que los episodios de FA paroxística remiten espontáneamente, generalmente en menos de 48 horas y por definición deben durar menos de 7 días. Un episodio de FA cuya duración excede los 7 días pasa a considerarse FA persistente. En este caso, es difícil que revierta de forma espontánea y debe considerarse la cardioversión, farmacológica o eléctrica. Si la cardioversión falla, y la FA reaparece en menos de 24 horas, o bien no se recomienda la cardioversión, la FA se considera permanente o establecida. Tanto la FA paroxística como la persistente tienen tendencia a recurrir, y es fácil que con el tiempo terminen estableciéndose de forma permanente.

Además, se tiende a subdividir la FA en valvular si está relacionada con enfermedad valvular (ya sea reumática, degenerativa o en pacientes

portadores de válvulas protésicas) y no valvular en el resto de casos [Camm *et al.*, 2010].

En algunos casos, la FA aparece como manifestación de una enfermedad subyacente, como el hipertiroidismo, un embolismo pulmonar agudo, una miocarditis o una pericarditis aguda. La diabetes mellitus también se encuentra hasta en un 20% de los pacientes con FA, y puede contribuir al daño atrial. Sin embargo en la mayoría de los casos no se identifica patología alguna que la haya desencadenado.

Hasta en un tercio de los pacientes no se evidencia cardiopatía subyacente [Levy *et al.*, 1999], pero hay que tener en cuenta que cualquier enfermedad cardíaca condiciona un lento pero inexorable proceso de remodelación cardíaca, tanto en los ventrículos como en las aurículas. Por lo que en algunos casos, la cardiopatía puede ser tanto causa (por aumento de la presión intra-atrial secundaria a disfunción valvular) como consecuencia de la FA (por descompensación cardíaca al instaurarse la arritmia).

Hasta en un 30% de los pacientes se llega a encontrar patología valvular asociada. La distensión de la aurícula izquierda puede originar la FA, siendo en este caso una manifestación precoz de la estenosis mitral. Además, hasta en un 10-15% de los pacientes mayores pueden aparecer defectos en el septo atrial que favorecen y perpetúan la FA.

La proliferación y diferenciación de fibroblastos en mioblastos y la fibrosis marcan este proceso en las aurículas. El proceso de remodelación permite la formación de circuitos de re-entrada, facilitando tanto el inicio como el mantenimiento de la FA. Con el tiempo, la aurícula se dilata, y tejido

conectivo va instalándose entre los miocitos, acarreado el depósito de colágeno y fibronectina [Kostin *et al.*, 2002], por lo que los miocitos se separan dificultando cada vez más la conducción eléctrica. Aunque se desconocen exactamente los mecanismos por los que se inicia el proceso, se ha postulado que la inflamación actúa como un catalizador del proceso de remodelado [Boos *et al.*, 2006].

Por otra parte, la tensión arterial sistólica elevada se ha asociado con mayor fibrosis en la aurícula izquierda [Seccia *et al.*, 2003], lo que a su vez hace perdurar la FA [Hassink *et al.*, 2003]. De hecho, los pacientes hipertensos presentan mayor riesgo de desarrollar una FA que aquellos con cifras normales de tensión arterial [Benjamin *et al.*, 1994; Psaty *et al.*, 1997]. Si además tenemos en cuenta la amplia prevalencia de la HTA en nuestra sociedad, se trata del principal factor de riesgo para presentar una FA en los países industrializados.

Además, muchos de estos factores se interrelacionan entre sí. Múltiples estudios han documentado una asociación independiente entre el índice de masa corporal y la incidencia de FA [Frost *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2004; Dublin *et al.*, 2006], así como en la progresión de esta de paroxística a permanente [Tsang *et al.*, 2008]. Es sabido que la obesidad se relaciona con aumento de la HTA y de la diabetes, también considerados factores de riesgo trombótico, así como la insuficiencia renal (estadios III-IV), que puede ser ocasionada por cualquiera de estos factores (HTA, DM,...)

1.1. Morbi-mortalidad

La importancia clínica de la FA radica en una elevada morbilidad y mortalidad, condicionada por un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca y eventos tromboembólicos, que conllevan un elevado coste socio-sanitario. Todo esto conduce a un aumento de la hospitalización, deteriorando todavía más la calidad de vida de los pacientes, que ya se había visto afectada por la disminución de la tolerancia al ejercicio físico.

La morbilidad derivada de la FA es muy variada, ya que además de fenómenos embolígenos en la circulación general, hay que considerar la ansiedad secundaria a las palpitaciones o los síncope a consecuencia de las pausas tras el cese de la arritmia. Además, en los pacientes con hipertrofia ventricular, con una función diastólica comprometida, la combinación de la pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular y el acortamiento del período de llenado debido a la alta frecuencia ventricular, origina alteraciones hemodinámicas, con aumento de la presión telediastólica, insuficiencia cardíaca, congestión pulmonar e isquemia miocárdica. La FA también puede ocasionar deterioro marcado de la función sistólica por la persistencia de frecuencias muy elevadas (la denominada taquimiocardiopatía), así como insuficiencia cardiaca, lo que condiciona un drástico deterioro de la calidad de vida, incluyendo las funciones cognitivas del paciente.

El riesgo anual estimado de accidente cerebrovascular (ACV) entre todos los pacientes con FA se considera cercano al 5%; además se atribuye un 20% de los ACV como consecuencia de este tipo de arritmia (guías de la Sociedad Europea de Cardiología [Camm *et al.*, 2010; Camm *et al.*, 2012],

riesgo que aumenta con la edad, ya que a partir de los 65 años, el riesgo de un accidente cerebrovascular en pacientes con FA se aproxima al 30%.

No solo aumenta el riesgo de presentar un ACV, sino que la mortalidad de dichos accidentes es cercana al doble en los casos en los que se relaciona con FA, y además el déficit funcional secundario es más grave y el riesgo de recurrencia también aumenta [Lin *et al.*, 1996].

De hecho, dada la naturaleza silente de este tipo de arritmia y el alto impacto de los ACVs en la población, en la última actualización de las guías europeas de cardiología se recomienda la toma del pulso y la realización de un electrocardiograma periódico a aquellos pacientes mayores de 65 años [Camm *et al.*, 2012].

1.2. Fisiopatología de la formación del trombo

Al elevado riesgo de eventos tromboembólicos (tanto de ACV como embolismo sistémico) de estos pacientes, contribuye en parte la falta de contractilidad organizada, que favorece la formación de trombos en la aurícula izquierda. Pero además, numerosos estudios plantean la presencia de un estado de hipercoagulabilidad e inflamación sistémica que contribuyen a la formación del trombo, asociándose entre sí de forma sinérgica para cumplimentar la triada propuesta por Virchow: alteraciones en la pared de los vasos, en el flujo y en los componentes sanguíneos.

1.2.1. Triada de Virchow

Se ha postulado que la FA conduce a un estado de hipercoagulabilidad, incluso en ausencia de cardiopatía asociada [Watson *et al.*, 2009; López-Cuenca *et al.*, 2010] en el que intervienen por un lado, los fenómenos citados en la triada de Virchow, y por otra parte, otros factores de riesgo cardiovascular a los que se suele asociar la FA, potenciándose mutuamente [Camm *et al.*, 2010].

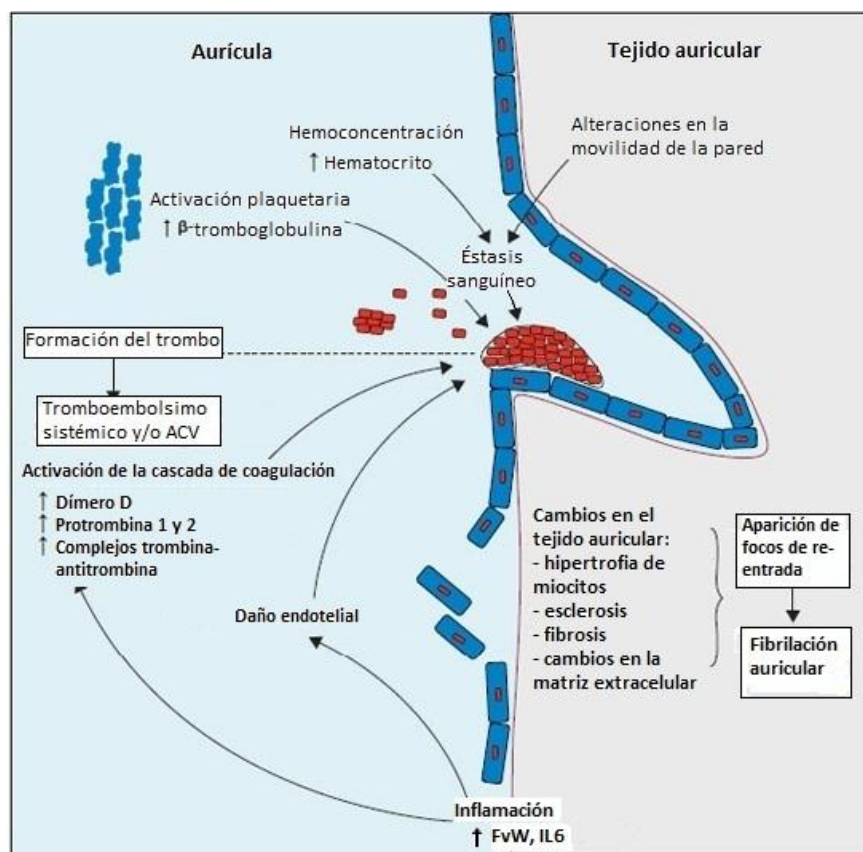


Figura 1.1 Componentes de la tríada de Virchow que contribuyen a la trombogénesis en pacientes con fibrilación auricular. Se muestran los cambios en la pared endotelial (daño endotelial y cambios en el tejido auricular), en el flujo y en los componentes de la sangre (hemoconcentración, activación plaquetaria y de la cascada de la coagulación). Adaptado de Watson *et al.*, *Lancet*, 2009
ACV: accidente cerebro-vascular, FvW: Factor von Willebrand; IL6: interleuquina 6

a. Éstasis sanguíneo

Como consecuencia del fracaso en la sístole auricular provocado por la FA, se produce en la aurícula derecha un éstasis sanguíneo que conduce a una reducción de la velocidad del flujo en la orejuela izquierda. Esta es la principal fuente de embolismos -hasta en un 90%, según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, [ESC guidelines, Camm *et al.*, 2010]- en las FA no valvulares, debido a su estructura anatómica (apéndice en fondo de saco, con una estrecha ventana de comunicación con el resto de la aurícula).

El enlentecimiento del flujo sanguíneo permite la interacción durante más tiempo de los diferentes componentes sanguíneos, favoreciendo la génesis del trombo y se ve amplificado conforme la aurícula se va dilatando. Este enlentecimiento se puede visualizar en la ecocardiografía transesofágica mediante la presencia de ecocontraste espontáneo y una velocidad disminuida de la señal Doppler [Lowe GDO, 2003; Freestone *et al.*, 2008].

b. Lesión endotelial

La infiltración tanto edematosa como fibroelástica de la matriz extracelular no solo altera la conducción eléctrica, perpetuando la FA, sino que además, induce fibrosis e infiltración del endocardio que también favorecen la trombogénesis [Watson T *et al.*, 2009].

Pero además, la presión ejercida por el flujo sanguíneo sobre el endotelio regula la secreción de ciertas sustancias, como el óxido nítrico, prostaciclina o el activador del plasminógeno tisular [Esmon CT, 2009]. En

efecto, la pérdida de tensión de cizalladura, como ocurre en condiciones de flujo turbulento, se asocia con una disminución de la expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial en comparación con condiciones de flujo laminar o pulsátil [Freestone *et al.*, 2008]. El flujo regula la reactividad del endotelio vascular, potenciando la adhesión y agregación plaquetaria, así como la formación de fibrina en los puntos dañados del endotelio. Además, ciertas condiciones de flujo pueden favorecer la adhesión de plaquetas y monocitos, así como la infiltración de componentes plasmáticos como lipoproteínas de baja densidad y fibrinógeno, promoviendo el desarrollo de aterosclerosis y la lesión endotelial [Lowe GDO, 2003].

Diferentes estudios han demostrado una alteración de la función endotelial, principalmente de su capacidad de dilatación en respuesta al flujo (medido mediante ultrasonidos [Celermajer *et al.*, 1992]), en asociación con la disminución de la producción de óxido nítrico y el aumento de marcadores plasmáticos de origen endotelial en pacientes con FA crónica [Freestone *et al.*, 2008].

Aunque el mecanismo exacto por el que la FA se asocia con el daño o disfunción endotelial no está aún completamente esclarecido, diferentes estudios han mostrado niveles elevados de diversos marcadores de daño endotelial (como veremos posteriormente) con la FA y el riesgo trombótico de esta [Lip *et al.*, 1995; Heppell *et al.*, 1997; Roldán *et al.*, 1998; Conway *et al.*, 2002 y 2003; Roldán *et al.*, 2011].

c. Alteraciones en los constituyentes de la sangre

Por otra parte, se han descrito en la FA alteraciones en la hemostasia, fibrinólisis y en la funcionalidad plaquetaria [Li-Saw-Hee *et al.*, 2001; Roldán *et al.*, 2003; Marinet *et al.*, 2004], así como un mayor recambio de la fibrina y alteraciones de mediadores inflamatorios y factores de crecimiento [Camm *et al.*, 2010]. Estas alteraciones podrían estar implicadas en el incremento del riesgo trombótico asociado a la presencia de la arritmia.

Estudios previos han demostrado la presencia de altos valores de β -tromboglobulina plasmática, indicando un aumento de la activación plaquetaria en estos pacientes [Lip *et al.*, 1996], consistente con el estado pro-trombótico asociado a la FA [Lip *et al.*, 1995], así como elevada viscosidad plasmática [Lip *et al.*, 1996], fenómeno asociado a un riesgo cardiovascular aumentado en estudios epidemiológicos previos [Koenig *et al.*, 1994].

Por otra parte, los valores plasmáticos de dímero D, producto de la degradación de la fibrina por el sistema fibrinolítico endógeno, y por tanto marcador del recambio de la fibrina, también se hallan elevados en pacientes con FA crónica, comparados con pacientes en ritmo sinusal, sugiriendo una mayor formación intravascular de fibrina en estos pacientes, y siendo posiblemente marcadores precoces de la formación de un trombo [Lip GYH 1995; Inoue *et al.*, 2004], hecho corroborado por el alto valor predictivo negativo de este marcador (en el estudio publicado por Habara S *et al.* [Eur Heart J, 2007], un punto de corte de 1.15 microg/mL demostró un valor predictivo negativo del 97% para la identificación de trombos en la aurícula izquierda mediante ecocardiografía transesofágica). Además, se ha sugerido

un valor predictivo de eventos tromboembólicos al dímero D, que parece ser un buen parámetro para valorar el grado de hipercoagulabilidad independientemente de la edad [Mahe *et al.*, 2002].

Cabe destacar que se han encontrado valores más elevados de dímero D en pacientes con FA que no reciben tratamiento anticoagulante [Roldán *et al.*, 1998], con una reducción en su concentración plasmática tras iniciar el tratamiento con warfarina [Lip *et al.*, 1995]. Esto sugiere un papel del dímero D, no solo como marcador de riesgo trombótico en pacientes no anticoagulados, sino que podría valorar la eficacia del tratamiento anticoagulante y de la reducción del riesgo trombótico al iniciar el mismo [Lip *et al.*, 1995].

Más recientemente, en un subestudio dentro del ya mencionado ensayo RE-LY (ensayo de no-inferioridad para evaluar la eficacia y seguridad del dabigatrán frente a la warfarina [Connolly *et al.*, 2009]), se ha visto que las concentraciones basales de dímero D, estratificadas en cuartiles, se asocian de forma significativa con el aumento del riesgo de ACV, eventos hemorrágicos mayores y muerte de causa cardiovascular, incluso tras ajustar el análisis multivariado según la escala CHADS₂ [Eikelboom J *et al.*, 2010].

Además, se ha descrito un estado hipofibrinolítico en pacientes con FA crónica, que también podría contribuir a este aumento del riesgo trombótico. En condiciones fisiológicas, la formación del trombo es seguida por una activación del sistema fibrinolítico que impide la progresión descontrolada del trombo. Sin embargo, en las situaciones de trombo que acompañan a la FA no se encuentra la aumentada respuesta fibrinolítica, que sería esperable. Así, varios estudios sugieren un estado hipofibrinolítico, basado en el aumento en los

títulos plasmáticos de PAI-1 sin el correspondiente incremento en los valores de los complejos plasmina-antiplasmina (que reflejan la fibrinólisis activa) [Mitusch et al., 1996; Roldán *et al.*, 1998].

Otro marcador de activación de la trombina, los complejos trombina-antitrombina, también se encuentra en mayores concentraciones en pacientes con FA frente a controles sanos [Roldán *et al.*, 1998]. La antitrombina modificada puede ser un equivalente de estos complejos como marcador de trombofilia. Valores elevados de este marcador reflejan un consumo de antitrombina, siendo así indicadores de la actividad de la trombina *in vivo* [Amiral *et al.*, 1989]. También se han encontrado títulos plasmáticos más elevados de antitrombina modificada en pacientes con FA frente a controles sanos [Roldán *et al.*, 1998].

1.2.2. Otros factores implicados

a. Factores de riesgo cardiovascular

La FA se suele asociar a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, participando tanto en su aparición como sus complicaciones [Camm et al., 2010]. Así, la HTA es un factor de riesgo tanto para desarrollar una FA, como para la aparición de complicaciones trombóticas relacionadas con la misma (como ACV o tromboembolismos sistémicos).

La aterotrombosis, conocido factor de riesgo cardiovascular, y la FA se encuentran estrechamente relacionadas. Por un lado, comparten muchos factores de riesgo comunes (como por ejemplo, la edad avanzada, la obesidad, la diabetes, la insuficiencia cardíaca o la HTA), así como mecanismos

fisiopatológicos (incluyendo la inflamación y el daño endotelial) y coexisten a menudo [Benjamin *et al.*, 1994; Kannel *et al.*, 1998; Depta *et al.*, 2010]. De hecho, la prevalencia de la FA en pacientes con aterotrombosis establecida o con factores de riesgo de aterotrombosis (es sustancialmente más alta (11,7% y 6.2% respectivamente) comparado con la de la población general (2.3%) [Depta *et al.*, 2010].

Otro conocido factor de riesgo cardiovascular es la obesidad, que se relaciona con aterosclerosis prematura, incremento del riesgo de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, así como con una menor supervivencia global (principalmente debido a una alta mortalidad de etiología cardiovascular) [Whitlock *et al.*, 2009; Berrington de Gonzalez *et al.*, 2010]. La aparición de enfermedad cardiovascular en pacientes con FA es multifactorial, incluyendo una disregulación del sistema metabólico (con incremento de la prevalencia de factores de riesgo ateroscleróticos, como insulín-resistencia, HTA y dislipemia), un remodelado cardíaco adverso (caracterizado por hipertrofia, dilatación de las cavidades cardíacas, y deterioro de la función ventricular, tanto sistólica como diastólica) [Poirier *et al.*, 2011; Apovian *et al.*, 2012]. Además, a esto se añade un estado inflamatorio crónico (evidenciado por los altos valores de citoquinas proinflamatorias circulantes) y que un mayor peso corporal ejerce una presión dificultando el retorno venoso de los miembros inferiores [Apovian *et al.*, 2012].

Por otra parte, la presencia de enfermedad arterial periférica confiere un peor pronóstico a los pacientes con FA, ya que incrementa las complicaciones de esta, con mayores tasas de mortalidad, eventos cardiovasculares e ictus [Frost *et al.*, 2000; Conway *et al.*, 2004; Goto *et al.*,

2008]. Pero además, no solo la enfermedad vascular aumenta el riesgo de presentar FA [Benjamin *et al.*, 1994; Goto *et al.*, 2008], si no que la FA ha demostrado igualmente ser un factor de riesgo para enfermedades vasculares y muerte cardiovascular [Benjamin *et al.*, 1998; Wang *et al.*, 2003; Conway *et al.*, 2004; Friberg *et al.*, 2004; Wachtell *et al.*, 2005; Miyasaka *et al.*, 2007; Goto *et al.*, 2008; Conen *et al.*, 2011]. En este sentido, la evaluación combinada de ambos factores de riesgo en estos pacientes, puede mejorar su manejo clínico a la hora de prevenir futuros eventos cardiovasculares.

Es por ello que la enfermedad vascular (por ej. enfermedad vascular periférica, placa aórtica e infarto de miocardio previo) es considerada como uno de los factores de riesgo embólico en pacientes con FA [Frost *et al.*, 2000; Rasmussen *et al.*, 2011], y como tal se ha incluido recientemente en las escalas de riesgo trombótico, como veremos más adelante.

El índice toquillo-brazo (ITB), la razón de la presión arterial sistólica en el tobillo con respecto a la del brazo, es una prueba sencilla, reproducible, no invasiva y de bajo coste que puede utilizarse en la práctica clínica diaria para evaluar la enfermedad arterial periférica, identificando así aquellos individuos con mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, especialmente debido a que la inmensa mayoría de estos pacientes (más del 80% según datos de Hirsch *et al.*, 2001) no presentan ninguna manifestación clínica. Varios estudios de cohortes poblacionales han demostrado que la presencia de un $ITB < 0,9$ aumenta considerablemente la mortalidad (tanto mortalidad global como de causa cardiovascular) y el riesgo de sufrir un evento cardiovascular (como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular)

[Doobay *et al.*, 2005; Diehm, 2009] por lo que podría tener un papel en la estratificación de pacientes con FA. Sin embargo, sólo unos pocos estudios han analizado el valor pronóstico del ITB (como medida de vasculopatía periférica), para mejorar la estimación del riesgo trombótico en pacientes con FA. Se ha visto que los pacientes con enfermedad cardiovascular y FA crónica presentan una media de ITB menor –patológico- que los pacientes sin esta arritmia [Mašanauskienė *et al.*, 2011] y se está desarrollando un modelo predictivo que combina la escala de Framingham con el ITB para uso en la población general [Fowkes *et al.*, 2008].

b. Estado inflamatorio crónico

Se ha descrito el vínculo entre trombogénesis e inflamación [Ross R., 1999; Libby *et al.*, 2002], por el cual títulos elevados de marcadores de inflamación (como la interleuquina 6 (IL6) o la proteína C reactiva (PCR)) se asocian a un mayor riesgo de eventos trombóticos [Cesari *et al.*, 2003; Engelmann *et al.*, 2005]. Además, la inflamación mantenida de forma crónica tiene el potencial de contribuir al estado protrombótico estimulando la producción de factor tisular por los monocitos [Cermak *et al.*, 1993], incrementando la activación plaquetaria [Esmon *et al.*, 1999] y acentuando el daño endotelial [Varani *et al.*, 1994]. Desempeña pues un papel activo en la génesis de trombos en la aurícula izquierda, así como en el mantenimiento y perpetuación de la FA [Chung *et al.*, 2001] y la evidencia de la asociación de la FA con un estado inflamatorio crónico es incontestable [Boos *et al.*, 2006]. Por

ello, algunos marcadores de inflamación crónica, como la PCR o la IL 6, también han sido propuestos como marcadores indirectos de riesgo trombótico.

La IL6, citoquina pleiotrópica con multitud de funciones fisiológicas, mediando tanto reacciones pro-inflamatorias como citoprotectoras, es liberada por diversas células del organismo (macrófagos, células endoteliales, linfocitos T,...) y estimula la síntesis de múltiples reactantes de fase aguda, como la PCR o el fibrinógeno. Se ha encontrado valores plasmáticos más elevados de IL6, PCR y factor tisular, en pacientes con FA en comparación con controles sanos, aunque no se puede descartar el papel subyacente de la aterosclerosis como factor de confusión [Roldán *et al.*, 2003; Conway *et al.*, *JACC* 2004; Conway *et al.*, *Am J Cardiol.*, 2004; Roldan *et al.*, 2005]. De todas formas, concentraciones plasmáticas elevadas de IL6 han demostrado ser predictoras, de forma independiente, de ACV y mortalidad [Conway *et al.*, *Am J Cardiol.*, 2004]. Esto concuerda con el papel protrombótico de la IL6, ya que incrementa tanto la producción plaquetaria como la sensibilidad de estas a la trombina [Burstein *et al.*, 1997], además de estimular la transcripción del fibrinógeno [Amrani *et al.*, 1990], estando por otra parte, ligada al daño endotelial y a la activación de las células endoteliales [Burstein *et al.*, 1996].

La relación de la PCR con la FA ha sido publicada en múltiples ocasiones [Aviles *et al.*, 2003; Boos *et al.*, 2006; Lip *et al.*, 2007; Smith *et al.*, 2010]. Incluso se ha visto que la FA mantenida se asocia con valores crecientes de PCR, y estos, a su vez, con una mayor dilatación de la aurícula, sugiriendo una relación entre la inflamación crónica, el remodelado estructural de la aurícula y la severidad de la FA [Watanabe *et al.*, 2005]. Por otra parte, en

el estudio SPAF III, los títulos de PCR se correlacionaron con el riesgo de ACV, de eventos vasculares y de mortalidad global [Lip *et al.*, 2007]. Además, Ederhy y colaboradores demostraron que concentraciones plasmáticas de PCR ≥ 3.4 mg/L tenían un alto valor predictivo negativo, que podrían ayudar a descartar la existencia de trombos auriculares. Así, la combinación de los valores de PCR con una escala de estratificación clínica permite estimar con mayor precisión aquellos pacientes que se van a beneficiar de la realización de una ecografía transesofágica, ya que en pacientes de intermedio o bajo riesgo clínico, con valores bajos de PCR, se podría descartar con seguridad la existencia de trombos en la aurícula izquierda, sin precisar la realización de la ecocardiografía transesofágica para ello [Ederhy *et al.*, 2012].

c. Otros

- Genéticos

El delicado equilibrio del sistema hemostático puede verse alterado por polimorfismos que aumenten la actividad procoagulante de alguno de los factores de coagulación o que disminuya la actividad de alguno de los inhibidores. Esto ocurre en los déficits hereditarios de inhibidores naturales, así como con mutaciones hiperfuncionantes de algunos factores de coagulación.

El factor genético de riesgo trombótico más prevalente es la mutación G1691A en el gen del factor V (conocido como factor V Leiden) que modifica el punto de unión de la proteína C, confiriendo resistencia a la inactivación del factor V Leiden [Bertina *et al.*, 1994; López-Cuenca *et al.*, 2010]. Otra mutación de amplia prevalencia en la población europea es la mutación G20210A en el

gen de la protrombina, que se asocia con un incremento moderado de los títulos plasmáticos de protrombina y trombina, incrementando el riesgo de eventos trombóticos. Sin embargo, persiste la controversia respecto a la contribución de estas mutaciones al estado protrombótico de los pacientes con FA [López-Cuenca *et al.*, 2010].

Además, otros factores pueden contribuir de forma adicional al estado protrombótico, como los diversos polimorfismos afectan al fibrinógeno, entre los que cabe destacar el T331A, que afecta a la consistencia y elasticidad del coágulo; el g.4577G>A, localizado en la región del promotor y que condiciona una hiperfibrinogenemia; o el polimorfismo F13A1 V34L, que provoca un aumento en la tasa y en la velocidad de estabilización de la malla de fibrina [López-Cuenca *et al.*, 2010]. Además Marín y colaboradores describieron una asociación entre este polimorfismo (F13A1 V34L) y el estado inflamatorio y protrombótico de los pacientes con FA [Marín *et al.*, 2004].

- Metaloproteinasas y receptores activados por proteasas

Los receptores activados por proteasa (PAR) se identificaron hace más de 20 años con el descubrimiento del primer receptor de la trombina, [Vu *et al.*, 1991] más tarde renombrado receptor activado por proteasa 1 (PAR1). Considerando que los PARs inicialmente se identificaron como receptores de trombina, su papel en la hemostasia es indiscutible [Leger *et al.*, 2006]. El PAR1 es un receptor de trombina de alta afinidad y se expresa en la superficie del endotelio, en las células del músculo liso, plaquetas, neutrófilos y macrófagos [Lee *et al.*, 2012]. La activación de PAR1 por la trombina promueve la agregación plaquetaria, cambios conformacionales, adhesión, proliferación

celular y producción de otras quimioquinas [Macfarlane *et al.*, 2001]. Nuevas evidencias sugieren que la activación proteolítica selectiva de PAR1 por metaloproteinasas de la matriz como MMP-1 y MMP-13 contribuyen de forma importante en la evolución de una variedad de procesos patológicos, incluyendo el inicio de la trombogénesis, aterosclerosis y reestenosis, sepsis, angiogénesis,... [Autin *et al.*, 2012]

- Otros

Se ha demostrado la correlación entre valores elevados de factor tisular y del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular, estimulando cada uno de ellos la producción del otro [Abe *et al.*, 1999; Shen *et al.*, 2001]. Esta correlación entre el factor tisular y el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular también persiste en los controles sanos, lo que de nuevo puede reflejar un posible efecto regulador del factor de crecimiento derivado del endotelio sobre la coagulación. A la luz de las asociaciones entre el del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular y la aterosclerosis y la relación íntima entre la aterogénesis y la trombogénesis, surge la posibilidad de una tríada de alteraciones fisiopatológicas asociadas con la enfermedad vascular, que implica la angiogénesis, la trombogénesis y la aterogénesis [Makin *et al.*, 2003].

Las micropartículas circulantes, pequeñas vesículas de membrana liberadas a la sangre por células activadas, se han asociado a enfermedades vasculares. Se han encontrado niveles elevados de micropartículas derivadas tanto de plaquetas, como de células endoteliales y de monocitos en una serie de situaciones clínicas en cuya fisiopatología interviene de forma fundamental la

disfunción vascular y la inflamación (como por ejemplo, en la enfermedad arterial coronaria o microangiopatías trombóticas) [Suades *et al.*, 2012; Budaj *et al.*, 2012]. Sin embargo, el papel que juegan las micropartículas en el desarrollo de trombos arteriales asociados al daño endotelial no está elucidado por completo. Suades y colaboradores demuestran que, más allá que cómo marcadores biológicos de activación celular, las micropartículas circulantes tienen efectos funcionales sobre la enfermedad cardiovascular aterotrombótica ya que un aumento de micropartículas circulantes, incluso en condiciones fisiológicas, estimula el depósito de plaquetas y la formación de trombos. [Suades *et al.*, 2012]. Las micropartículas de origen endotelial también pueden contribuir al desarrollo de trombos localizando el efecto inflamatorio de los leucocitos en ciertos puntos dañados del endotelio y proporcionando a la vez una fuente de factor tisular y una superficie fosfolipídica catalítica [Budaj *et al.*, 2012].

2. Tratamiento anticoagulante

La anticoagulación crónica ha demostrado un gran beneficio neto al reducir la incidencia de embolia en pacientes con FA [Mant *et al.*, 2007; Singer *et al.*, 2009; Olesen *et al.*, 2011; Camm *et al.*, 2012; You *et al.*, 2012]. Los cumarínicos forman el principal arsenal terapéutico, interfiriendo en la oxidoreducción de la vitamina K -hecho por el que también son conocidos como anti-vitamina K (AVK)- lo que provoca la síntesis de proteínas de coagulación disfuncionantes, incapaces de ligarse a la superficie celular [Ufer M., 2005].

2.1. Tipos de fármacos

Todos los AVK comparten una estructura química similar. Se metabolizan en el hígado, y difieren esencialmente en su vida media, siendo la fenoprocumona el de menor aclaramiento (vida media de 5 días), la warfarina con una vida media intermedia (36-42h) y el acenocumarol el de aclaramiento más rápido (vida media de 8-11 horas) [Brenckenridge A., 1978; Ansell *et al.*, 2008].

Posteriormente, se ha desarrollado nuevas variantes moleculares con el fin de mejorar la farmacocinética, como la tecarfarina que se metaboliza mediante carboxilesterasas hepáticas [Ellis *et al.*, 2009; Garcia *et al.*, 2009].

2.2. Farmacocinética

El metabolismo de los AVK se puede ver alterado por aquellos factores que alteren la absorción de grasas (y por tanto de vitaminas liposolubles, como la vitamina K), por fármacos que los desplacen de su unión a la albúmina o por competición a nivel hepático. Además, la insuficiencia cardiaca congestiva y la enfermedad hepatobiliar, por aumento del reflujo hepatobiliar, enlentecen el metabolismo, potenciando por tanto su acción anticoagulante. Por otra parte, aquellos estados en los que disminuya la síntesis de factores de coagulación o aumente el catabolismo de los mismos también pueden modificar la respuesta a los AVK [Ageno *et al.*, 2012].

Así pues, la dosis de anticoagulante no solo depende del aporte alimentario de vitamina K y de la función hepática, si no también de trastornos médicos coexistentes, de la toma de fármacos concomitantes y de mutaciones

en los genes que codifican las diversas proteínas integrantes del citocromo P450, concretamente a la enzima 2C9 (*CYP2C9*) ya que influyen en la farmacocinética del fármaco, y los polimorfismos en el complejo enzimático de la vitamina K epóxido reductasa (*VKORC*) que influyen en la farmacodinámica [Pérez-Andreu *et al.*, 2009; Marín *et al.*, 2009].

2.3. Efectos secundarios

2.3.1. Reacciones adversas

- La hemorragia constituye el principal efecto adverso del tratamiento anticoagulante. Suele asociarse a lesiones subyacentes (se han descrito lesiones ocultas en más de un 10% de los casos de sangrado durante la terapia anticoagulante), y se relaciona con la edad del paciente y la naturaleza de la enfermedad subyacente. Además, tanto la dosis de fármaco administrada, como con el rango de INR diana, así como el tipo de AVK pautado (la anticoagulación conseguida es más estable cuanto mayor es la vida media del fármaco). El riesgo de hemorragia es mayor al inicio del tratamiento anticoagulante (de forma considerable en los 90 primeros días), cuando las fluctuaciones del INR son mayores, y tiende a estabilizarse con el tiempo. Por otra parte, ciertas comorbilidades, como enfermedades malignas, o haber presentado ACVs previos, también incrementan el riesgo de hemorragia [Palareti *et al.*, 1996; Ageno *et al.*, 2012]. [García T&H 2010]
- La necrosis cutánea aparece en forma de placas eritematosas, que evolucionan a necrosis, debido a trombosis generalizada de los vasos. Se ha vinculado con deficiencia congénita de proteína C o S. [Ageno *et al.*, 2012]

- La osteocalcina, proteína de la matriz ósea, es dependiente de la vitamina K por lo que pueden causar malformaciones embrionarias [Ageno et al., 2012]

2.3.2. Interacciones medicamentosas

El mecanismo de interacción de otros fármacos con los cumarínicos abarca un amplio abanico de posibilidades, como trastornos de la absorción, alteración del sistema metabólico o déficit de vitamina K, sin olvidar que algunos pueden interactuar por más de un mecanismo.

Además, los cumarínicos pueden modificar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos, al competir entre ellos por su unión a proteínas plasmáticas y a nivel hepático.

2.4. Control del INR

El tiempo de protrombina (TP) responde rápidamente a la reducción de los principales factores de coagulación vitamina K dependientes (II (protrombina), VII y X), lo que permite monitorizar el tratamiento con AVK.

Sin embarg, el TP (expresado en segundos), no es un método estandarizado que permita comparaciones. Para ello se calcula el INR, como razón de TP (paciente/normal), ajustado según la sensibilidad de la tromboplastina utilizada (calibrada con la tromboplastina de referencia de la Organización Mundial de la Salud) [Ageno *et al.*, 2012].

El INR diana depende tanto de las indicaciones de anticoagulación como de las características de cada paciente. En el caso de los pacientes con FA, se recomienda un INR diana de 2.5 (INR entre 2 y 3) [Ageno *et al.*, 2012].

El ajuste de dosis de los cumarínicos y el mantenimiento de los pacientes en su rango terapéutico son los dos factores más determinantes de la efectividad y la seguridad del tratamiento.

2.5. Nuevos anticoagulantes.

Dadas las múltiples limitaciones de los cumarínicos, en los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes. Van dirigidos a una diana terapéutica específica a la cual inhiben de forma directa y reversible: bien a la trombina (dabigatran) o al factor Xa (apixaban y rivaroxaban). Se administran en dosis fijas sin precisar monitorización, ya que carecen de variabilidad intra-individual y apenas poseen interacciones farmacológicas ni dietéticas. Los ensayos fase III para la prevención del ictus en pacientes con FA demostraron la no inferioridad, tanto en la variable de seguridad como en la de eficacia, de dabigatrán etexilato [Connelly *et al.*, 2009], de rivaroxaban [Patel *et al.*, 2011] y finalmente de apixaban [Granger *et al.*, 2011] en comparación con la warfarina.

3. Factores de riesgo

3.1. Riesgo trombótico

3.1.1. Factores de riesgo trombótico

La edad es probablemente el factor de riesgo trombótico mejor establecido, aunque la relación etiopatogénica no está aclarada por completo [Br J Haematol. 1997]. Por un lado, el proceso de envejecimiento se acompaña de ciertas modificaciones en el sistema hemostático que explican, al menos parcialmente, el elevado riesgo trombótico de estos pacientes. Se ha sugerido

que concentraciones plasmáticas de ciertos factores de la coagulación (como factor V, VII, VIII, IX y fibrinógenos) más elevadas podrían tener un papel en la alta tasa de eventos cardiovasculares observados en los pacientes ancianos, bien sirviendo directamente de sustrato para la formación del trombo, bien aumentando la viscosidad de la sangre o estimulando la agregación plaquetaria [Tracy RP. 2002]. Además, suele ir acompañado de una disminución de la actividad fibrinolítica, lo que contribuye al estado protrombótico [Martinelli *et al.*, 2010]. Por otra parte, con la edad, las arterias se dilatan por degeneración de las fibras elásticas, aumentando el colágeno y dado el importante papel que desempeña endotelio vascular en la hemostasis, cualquier cambio funcional o estructural en la pared vascular (que implica la matriz extracelular, el músculo liso vascular, o el endotelio) que ocurre durante el envejecimiento puede contribuir al mayor riesgo trombótico en los ancianos [Martinelli *et al.*, 2010].

Además de la edad (que presenta un riesgo relativo ajustado (RR) de 1.5 por década de vida), el grupo de trabajo de trombosis en FA [Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group, 2007] identificó como factores de riesgo trombótico en pacientes con FA los antecedentes de ACV/AIT previos (con un RR de 2.5), la HTA (RR 2.0), la diabetes (RR 1.8) y el pertenecer al sexo femenino (RR 1.6). Los antecedentes de ACV/AIT previos se consideran el principal factor de riesgo, con una importante tasa de recidivas. Los antecedentes de insuficiencia cardíaca no resultaron estadísticamente significativos a pesar de que, en el estudio multivariante, la disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 40% en ecocardiografía) se consideró como un factor predictor independiente de tromboembolismo.

En 2006 las guías de la ACC/AHA/ESC añadieron a estos factores “clásicos”, una lista de factores de riesgo menos validados, o que implican un riesgo menor, más débil, tales como la edad de 65 a 74 años, la presencia de coronariopatía, o la tirotoxicosis.

Según los datos publicados [Lip *et al.*, 2007], aquellos pacientes con FA no valvular que no están recibiendo medicación antitrombótica tienen una tasa anual de embolismo del 5%, en comparación con el 0.5-1% de aquellos pacientes de similar edad sin la arritmia. Aproximadamente uno de cada tres pacientes con FA no valvular sin tratamiento antitrombótico, desarrollará un evento isquémico a lo largo de su vida (2/3 de naturaleza cardioembólica y 1/3 aterotrombóticos). Los episodios cardioembólicos han demostrado ser más discapacitantes y con una mayor mortalidad precoz [Bejot *et al.*, 2006].

Sin embargo, se trata de una población extremadamente heterogénea en términos de riesgo trombótico, ya que depende tanto de la edad como de otras comorbilidades asociadas (fenómeno, como ya hemos dicho, muy frecuente en esta población), y este riesgo se ve incrementado por la presencia de determinados factores clínicos, especialmente si existía una historia previa de trombosis [Lip *et al.*, 2007]; sin embargo, el riesgo es similar sea cual sea el tipo de FA (ya sea esta paroxística, persistente o permanente).

3.1.2. Escalas de riesgo

Se han elaborado escalas para estratificar el riesgo de los pacientes según diversos criterios, establecidos por consenso de expertos en base a la

evidencia científica disponible, según factores que habían demostrado, en estudios previos, ser predictores de riesgo trombótico.

En 2001, la ACC/AHA/ESC clasificó los factores de riesgo en “alto riesgo” (como el tromboembolismo previo, la HTA, la insuficiencia cardiaca, la edad mayor de 75 años, la estenosis mitral o la presencia de prótesis valvulares) y factores de riesgo “moderado” (edad entre 65 y 75 años, diabetes o enfermedad coronaria). La presencia de un factor de alto riesgo o de 2 o más factores de riesgo moderados eran considerados indicativos de tratamiento anticoagulante. Posteriormente, en 2006, estas guías fueron modificadas, considerando factores de “alto riesgo” la estenosis mitral reumática y la presencia de tromboembolismos previos, siendo el resto de factores (edad mayor de 75 años, HTA, DM o disfunción del ventrículo izquierdo) considerados “moderados”.

En la búsqueda de escalas que permitiesen estratificar a los pacientes en función del riesgo trombótico, y que a su vez resultasen fácilmente aplicables en la práctica diaria, Gage *et al.* [*JAMA*, 2001] desarrollaron la escala CHADS₂, cuyo valor predictivo de riesgo trombótico en pacientes con FA no valvular ha sido ampliamente validado [Gage *et al.*, 2004; Lip *et al.*, 2006; Fang *et al.*, 2008; Ruiz Ortiz *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2011]. Esta escala recoge como factores de riesgo la insuficiencia cardiaca en los cien días previos (**C**ongestive heart failure), la historia previa de **H**ipertensión arterial (incluso bien controlada farmacológicamente, la hipertensión es un factor de riesgo tromboembólico independiente [D’Agostino *et al.*, 1994]), la edad superior a 75 años (**A**ge), la **D**iabete y los ACV previos (**S**troke, factor que

puntuación doblemente ya que el incremento del riesgo relativo es similar a la combinación de 2 de los otros factores)[Moulton *et al.*, 1991; Stroke Prevention In Atrial Fibrillation Investigators, 1992; Atrial Fibrillation Investigators, 1994; van Latum *et al.*, 1995]. La accesibilidad de los parámetros que configuran esta escala ha favorecido su aplicabilidad y su amplia difusión en la práctica clínica habitual, permitiendo a los clínicos tener rápidamente en mente aquellos factores modificables o controlables (como la HTA o la DM) que aumentan el riesgo trombotico.

Sin embargo, la escala CHADS₂ adolece de ciertas limitaciones, sobre todo en cuanto a la identificación de los pacientes de bajo riesgo, ya que entre los pacientes clasificados con un CHADS₂ bajo (esto es, con puntuaciones de 0), persiste un riesgo trombotico anual de 1,9% [Gage *et al.*, 2001], por lo que Lip y colaboradores propusieron una modificación, la escala CHA₂DS₂-VASc que combina la anterior escala CHADS₂ con la presencia de vasculopatía (arteriopatía periférica, aterosclerosis aórtica,...), los eventos tromboembólicos previos, y factores de riesgo considerados como “menores”, como la edad entre 65 y 74 años y el sexo femenino [Lip *et al.*, *Chest*, 2010]. Así, la insuficiencia cardiaca, la hipertensión, la diabetes, la vasculopatía y el sexo femenino suman un punto cada uno. La edad entre 65 y 74 años suma un punto, mientras que los mayores de 75 suman 2 puntos, al igual que el haber presentado eventos tromboembólicos previos (embolismo arterial periférico, ACV isquémico o tromboembolismo pulmonar). En ambas escalas, la obtención de una puntuación superior a 2 considera al paciente de alto riesgo y por tanto candidato a anticoagulación oral de forma indefinida. Estudios más recientes

[Olesen *et al.*, *BJM*, 2011] han demostrado una mayor sensibilidad de la escala CHA₂DS₂-VASc (frente a la escala CHADS₂) a la hora de identificar a los pacientes de bajo riesgo, con un riesgo trombótico inferior a 1 para aquellos pacientes con una puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc de 0. Así pues en la actualización de las guías de la sociedad europea de cardiología (Camm *et al.*, 2012) se recomienda el uso de la escala CHA₂DS₂-VASc (combinada con una escala de riesgo hemorrágico, como la escala HAS-BLED, que veremos posteriormente) en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria.

El británico Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE en sus siglas en inglés), identifica los antecedentes previos de AIT, la edad avanzada (>75 años), la hipertensión y la cardiopatía estructural (como hipertrofia o disfunción del ventrículo izquierdo) como buenos predictores de riesgo trombótico en pacientes con FA [Hughes *et al.*, 2008]. Así, un paciente con alguno de estos factores es considerado como de alto riesgo. Se consideran de bajo riesgo los pacientes menores de 65 años sin factores de riesgo, y de riesgo intermedio los que no pertenecen a ninguna de las categorías anteriores (mayores de 65 años sin factores de riesgo o menores de 75 años con diabetes, HTA o vasculopatía periférica).

Por otra parte, estas escalas ofrecen una medida puntual del riesgo, sin estimar la naturaleza dinámica de todos estos procesos. Así, el control de los factores de riesgo modificables podría modificar la incidencia de eventos, fenómeno no tenido en cuenta por estas guías. De hecho, los datos del ensayo SPORTIF [Lip *et al.*, 2007] mostraron una clara asociación de los eventos tromboembólicos en los pacientes con mal control de cifras tensionales. En

efecto, los eventos trombóticos eran mayores en pacientes con una tensión arterial media superior a 140 mmHg.

3.2. Riesgo hemorrágico

Como ya hemos mencionado, el principal efecto adverso de los anticoagulantes es el riesgo hemorrágico. Los sangrados relacionados con el tratamiento anticoagulante condicionan una importante morbi-mortalidad, sobre todo aquellos sangrados considerados mayores. Pero el sangrado no solo disminuye el beneficio neto de la terapia anticoagulante, si no que es una de las principales causas de la no indicación del tratamiento anticoagulantes por algunos médicos, ante el riesgo hemorrágico, en pacientes que, de otra forma, se beneficiarían de ella [Antani *et al.*, 1996; Bungard *et al.*, 2000]. Incluso se ha visto que la aparición de eventos hemorrágicos en un paciente repercute en las decisiones sobre el tratamiento anticoagulante del resto de pacientes de una misma consulta [Choudhry *et al.*, 2006].

3.2.1. Factores de riesgo hemorrágico

a. Asociados al paciente

- edad: el riesgo aumenta de forma progresiva con la edad, siendo mayor a partir de los 75 años. Esto se debe a múltiples factores, como un catabolismo disminuido que les hace precisar menores dosis, comorbilidades asociadas, medicación que puede interaccionar, y una mayor propensión a las caídas. Además, la prevalencia de ciertas lesiones (como diverticulosis, angiodisplasia,...) que favorecen el sangrado, también aumenta con la edad.

- historia previa tanto de sangrado como de infarto de miocardio o enfermedad coronaria isquémica.

- hipertensión arterial (se ha visto un incremento del riesgo hemorrágico en pacientes con tensión arterial sistólica > 140 mmHg; aunque el papel que juega el control adecuado de la HTA es controvertido [Hughes *et al.*, 2007; Palareti *et al.*, 2009], por lo que algunos autores consideran como factor de riesgo tanto cifras de tensión arterial elevadas como el tratamiento con anti-hipertensivos [Fang *et al.*, 2011] mientras que otros autores no encuentran asociación entre sangrado e HTA bien controlada [Pisters *et al.*, 2010; Lip *et al.*, Europe, 2011].)

- enfermedad cerebrovascular

- anemia,

- insuficiencia renal (estadios III-IV),

- hepatopatía (altera tanto el metabolismo de los anti-vitamina K como la síntesis de factores de coagulación)

- insuficiencia cardiaca. Probablemente debido a la redistribución de los líquidos corporales y la congestión hepática secundaria, es un factor de riesgo independiente para el exceso de anticoagulación.

- el uso concomitante de otros fármacos, como antiagregantes plaquetarios, anti-inflamatorios no esteroideos o la polimedicación.

- factores genéticos: los polimorfismos del citocromo P450 condicionan un retraso del metabolismo hepático, aumentando el tiempo que tarda los fármacos en degradarse, e incrementando así el riesgo hemorrágico.

b. Asociados al tratamiento

La intensidad de la anticoagulación también se asocia a un mayor riesgo hemorrágico, tanto el rango fijado como el alcanzado en realidad por el paciente, y sobre todo el tiempo que permanece con INR > 3.0, por lo que, como es lógico, un mal control de la anticoagulación (monitorizado mediante el tiempo en rango terapéutico) también se asocia un mayor riesgo hemorrágico [Ageno *et al.*, 2012].

Por otra parte, se ha visto que el inicio de la anticoagulación (en particular los 90 primeros días), se asocia a mayores tasas de hemorragia [Palareti *et al.*, 1996; Hylek *et al.*, 2007]. Esto se ha atribuido, por una parte, al peor control de la dosis que conlleva el inicio del tratamiento, cuando las fluctuaciones en el INR son mayores, y por otra parte a lesiones estructurales en algún órgano o tejido que permanecían ocultas y que se evidencian por el sangrado al iniciar el tratamiento anticoagulante.

Además, el tratamiento previo con warfarina incrementa el riesgo de hemorragia intracraneal en las 24 horas siguientes a la oclusión de la arteria cerebral media, se cree que debido a alteraciones en la perfusión [Pfeilschifter *et al.*, 2011].

c. Transitorios

Además, existen algunos factores que incrementan el riesgo hemorrágico y que se dan de forma ocasional, como intervenciones quirúrgicas, interacciones con ciertos alimentos, alcohol... y que por ello son más difíciles de controlar y no son tenidos en cuenta en las escalas de riesgo.

3.2.2. Escalas de riesgo

Un hecho destacable es que algunos de los factores de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados son a su vez factores de riesgo trombótico que hacen aconsejable la anticoagulación [Palareti *et al.*, 2009]. Por todo esto, la estimación del riesgo de sangrado de los pacientes en tratamiento anticoagulante sigue siendo trascendental. De hecho, en un estudio realizado por Beyth y colaboradores (*Am J Med*, 1998), se comparó la probabilidad de sangrado estimada por el médico responsable del paciente frente a la frecuencia real de sangrado de dichos pacientes, no objetivándose mayores tasas de hemorragia en aquellos pacientes que eran considerados por sus médicos como de alto riesgo. Así pues, se han intentado elaborar escalas de riesgo hemorrágico, con el fin de identificar de forma objetiva aquellos pacientes con riesgo de sangrado. Para ello, se han incorporado múltiples factores de riesgo a los esquemas clásicos de estratificación, en su mayoría basados en complejos sistemas de puntuación lo que dificulta su aplicabilidad en la práctica clínica diaria [Lip *et al.*, 2011].

Se han propuesto varios índices de estratificación del riesgo, como el elaborado por Landefeld [Landefeld *et al.*, 1987] y modificado posteriormente

por sus colaboradores [Beyth *et al.*, 1998] que estima la probabilidad de sangrado a los 3 y 12 meses de iniciada la terapia anticoagulante en función de la edad (mayor o menor de 65 años), los antecedentes previos de sangrado o tromboembolismo, y la presencia o no de comorbilidades (las comorbilidades a tener en cuenta son infarto de miocardio reciente, insuficiencia renal, anemia grave o diabetes mellitus). Este índice contempla factores de riesgo presentes al inicio de la terapia anticoagulante y que por tanto afectan a la decisión de la terapia anticoagulante. Sin embargo, no tiene en cuenta factores que se pueden modificar con el tiempo, afectando al riesgo hemorrágico una vez iniciada la anticoagulación oral. Además, la edad mayor de 65 años puntúa como factor de riesgo hemorrágico, por lo que teniendo en cuenta edad media de aparición de la FA, la mayoría de los pacientes serían asignados al menos al grupo de riesgo intermedio.

Posteriormente, Gage y colaboradores desarrollaron un nuevo esquema, HEMORR₂HAGES, en el que incluyen como factores de riesgo la hepatopatía, el etilismo crónico, la presencia de enfermedad neoplásica, la edad mayor de 75 años, la reducción en el recuento o en la funcionalidad plaquetaria, los datos de re-sangrado, la HTA, anemia, factores genéticos (como los polimorfismos del CYP2C9), el riesgo de caídas (incluyendo enfermedades neuropsiquiátricas) y tromboembolismo previo [Gage *et al.*, 2006]. Este esquema, si bien se centra en la predicción de riesgo hemorrágico en pacientes con FA, es de difícil aplicación en la práctica clínica diaria, por un lado, por la dificultad técnica de obtener información sobre los factores genéticos y sobre la funcionalidad plaquetaria y por otra parte ya que no

contempla factores de riesgo reconocidos como el tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios u otros fármacos.

El esquema propuesto por Shireman incorpora como factores de riesgo el sexo femenino, la edad mayor de 70 años, los sangrados previos (tanto recientes como pasados), el consumo de alcohol, la diabetes mellitus, la anemia y el tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios, con distintas ponderaciones cada uno de ellos, por lo que la complejidad del cálculo matemático lo hace poco aplicable en la práctica clínica diaria [Shireman *et al.*, 2006].

Durante el estudio RIETE se recogieron pacientes consecutivos anticoagulados por un tromboembolismo venoso. Con el objetivo de diseñar una escala que permitiera predecir sangrados durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante, identificaron como factores de riesgo la presencia de anemia (hecho que confería 1,5 puntos a la hora de calcular el riesgo), una creatinina sérica >1.2 mg/dl (1,5 puntos), los antecedentes de sangrado mayor reciente (2 puntos), de tromboembolismo pulmonar (1 punto) y de cáncer (1 punto), así como la edad mayor de 75 años (1 punto) [Ruíz-Giménez *et al.*, 2008]. Sin embargo, adolece de ciertas limitaciones ya que no tiene en cuenta reconocidos factores de riesgo como el uso concomitante de otros fármacos (entre ellos los antiagregantes), y se basó en pacientes anticoagulados por un tromboembolismo venoso, situación no siempre extrapolable a pacientes con FA.

En 2010, Pistors y colaboradores desarrollaron la escala HAS-BLED para estratificar el riesgo hemorrágico. Dicha escala puntúa la HTA, las

alteraciones de la función tanto hepática como renal, embolismo previo, los antecedentes de sangrado, el tener un INR lábil, la edad > 65 años, el uso concomitante de fármacos que pueden interferir con la hemostasia y la ingesta de alcohol [Pisters *et al.*, 2010]. Se trata de una escala sencilla, fácilmente recordable y de gran aplicabilidad clínica por lo que fue ampliamente difundida. Ha sido validada en una amplia población de pacientes anticoagulados por FA no valvular [Lip *et al.*, 2011].

Posteriormente, el estudio ATRIA planteaba la utilización de una escala ponderada, en la que se contempla con 3 puntos la presencia de anemia, y la insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina < 30mg/min); con 2 puntos si la edad es mayor de 75 años, y con un punto el sangrado previo y la hipertensión [Fang *et al.*, 2011]. Sin embargo, no se tuvieron en cuenta los abandonos precoces, perdiendo así una parte significativa de pacientes de alto riesgo (sobre todo aquellos cuyo abandono fue debido a eventos hemorrágicos).

Estudios posteriores han demostrado un mayor poder predictivo de la escala HAS-BLED en comparación con escalas previas como HEMORR₂HAGES y ATRIA [Roldán *et al.*, 2012; Apostolakis *et al.*, 2012] y por ello es la escala recomendada por las principales guías internacionales (tanto Europea [ESC guidelines (Camm *et al.*, 2010 y 2012)] como Canadiense [Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee, 2010]) para la estimación del riesgo hemorrágico de los pacientes con FA.

3.3. Relación entre trombosis y hemorragia

En situación fisiológica, el sistema hemostático se autoregula para promover el flujo de la sangre; manteniendo el delicado equilibrio existente entre los factores pro-trombóticos, que evitan la pérdida masiva de sangre ante un daño vascular y los factores trombolíticos, que evitan la oclusión vascular secundaria al remodelado descontrolado del vaso lesionado y así permiten restablecer el flujo sanguíneo normal.

Hay que tener en cuenta que la trombosis y la hemorragia están íntimamente ligadas ya que numerosos factores (como la edad avanzada (>75años), los antecedentes de ictus previos o la HTA) son factores de riesgo para eventos tanto trombóticos como hemorrágicos, y de hecho figuran como ítems en ambos tipos de escalas de riesgo [Hughes *et al.*, 2008; Palareti *et al.*, 2009] y que el beneficio clínico neto del TAO es directamente proporcional al riesgo basal de tromboembolismo e inversamente proporcional al riesgo de hemorragia [van Walraven *et al.*, 2009; Olesen *et al.*, 2011; Camm *et al.*, 2012; García DA., 2012]. La reducción absoluta del riesgo trombótico por la TAO beneficia a los pacientes de mayor riesgo trombótico, mientras que el aumento del riesgo de hemorragia intracraneal debido a la TAO no es tan marcado [Singer *et al.*, 2009], por lo que el beneficio neto es considerablemente importante en ancianos.

3.4. Biomarcadores de riesgo

Con el propósito de mejorar las presentes escalas de estratificación de riesgo, tanto trombótico como hemorrágico, dadas las limitaciones que todas presentan, y en un intento de que la identificación de los pacientes de bajo riesgo sea cada vez más precisa, se han evaluado diferentes biomarcadores para intentar incrementar tanto el valor predictivo, como la especificidad y sensibilidad de las escalas.

En 1999, un subestudio del ensayo SPAF III, estudio en el que se randomizaron pacientes diagnosticados de FA no valvular, comparando el beneficio de la anticoagulación oral con warfarina (con INR diana de 2,0 a 3,0) versus warfarina (rango de 1,2 a 1,4) + 325 mg/día de aspirina, se analizaron diferentes marcadores plasmáticos (fibrinógeno, beta-tromboglobulina, factor V Leiden y el fragmento F1+2 de la protrombina), demostrando una asociación de estos marcadores protrombóticos con los eventos, aunque sin poder establecer un valor pronóstico independiente ya que mostraban una importante asociación con la edad, la HTA y otros factores de riesgo de ictus [Feinberg et al., 1999].

Por otro lado, se han estudiado marcadores de estrés miocárdico para cuantificar su potencial como marcadores pronóstico de ictus y eventos trombóticos. Los péptidos natriuréticos son unas hormonas contra-reguladoras que secretan los cardiomiocitos en respuesta a la distensión tanto de las aurículas como de los ventrículos. No solo tienen un papel fundamental en los procesos de homeostasis del volumen extracelular, sino también en el remodelado cardiovascular y en respuesta a la isquemia [Levin *et al.*, 1998]. En este sentido, el estudio de Framingham mostró que los valores plasmáticos del

extremo N-terminal del péptido natriurético pro-atrial predicen el desarrollo de la FA de forma más precisa que el NT-pro-BNP, extremo N-terminal del péptido natriurético tipo pro-B [Wang TJ *et al.*, 2004]. Sin embargo, este último (NT-proBNP) se ha descrito asociado a la presencia de trombos en la orejuela de la aurícula izquierda [Deftereos S *et al.*, 2011], siendo por tanto un estimador indirecto del riesgo trombótico del paciente.

Otro marcador potencialmente importante es la troponina, en este caso de necrosis miocárdica. Es una proteína globular de gran peso molecular formada por 3 subunidades (T, C e I), interviene en la contracción muscular y es liberada a la sangre en caso de necrosis de los miocardiocitos. La subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI) es un marcador altamente sensible de lesión miocárdica. Providência y colaboradores han descrito un ascenso en la prevalencia de trombos en la aurícula izquierda conforme se elevan los títulos de cTnI, estando este ascenso directamente relacionado con la presencia de cambios en la ecografía transesofágica [Providência *et al.*, 2012]. Además, la adición de la determinación de la subunidad I de la troponina cardíaca a las conocidas escalas de riesgo CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc permite mejorar su poder predictivo, mejorando la sensibilidad de la escala CHADS₂ y la especificidad de la escala CHA₂DS₂-VASc (sin disminuir su ya muy alta sensibilidad) [Providência *et al.*, 2012].

Estos marcadores se asocian de forma estadísticamente significativa con la tasa de ACV y de mortalidad de causa vascular. En un subestudio dentro del ensayo RE-LY (ensayo de no-inferioridad para evaluar la eficacia y seguridad del dabigatrán frente a la warfarina [Connolly *et al.*, 2009]), se ha

publicado una elevada prevalencia de niveles elevados de la cTnI así como del NT-proBNP en pacientes con FA [Hijazi *et al.*, 2012].

Los títulos de NT-proBNP y cTnI añaden valor pronóstico a la puntuación obtenida en las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, mejorando su estadístico c en la predicción de eventos trombóticos (tanto ACVs como sistémicos) [Hijazi *et al.*, 2012], hecho confirmado en estudios posteriores, en los que la adición de los valores plasmáticos de péptidos natriuréticos (como NT-proBNP y NT-proANP, región media del pro-péptido natriurético atrial tipo A) mejora el valor pronóstico de las escalas de riesgo [Smith *et al.*, 2010].

Por otra parte, se han estudiado diferentes marcadores de daño/disfunción endotelial, como el activador tisular del plasminógeno y su inhibidor (PAI-1) o el factor von Willebrand (FvW). Tanto el activador tisular del plasminógeno como su inhibidor son secretados por el endotelio vascular, por lo que su concentración plasmática aumenta en situaciones de daño endotelial. Roldán y colaboradores encontraron una correlación positiva entre el diámetro de la aurícula izquierda y los valores plasmáticos del activador tisular del plasminógeno y su inhibidor sugiriendo su papel como biomarcadores [Roldán *et al.*, 1998].

Además, el factor von Willebrand (FvW) se encuentra sobre-expresado en el endotelio auricular de los pacientes con FA. Ya en 1995, Lip *et al.* [*Br Heart J*, 1995] mostraron un incremento significativo de los valores de factor von Willebrand en pacientes con FA crónica con respecto a controles sanos, independientemente de que se encontrasen bajo tratamiento anticoagulante,

sugiriendo un papel de este factor en la patogénesis del riesgo tromboembólico.

Posteriormente, se ha descrito como valores plasmáticos elevados de FvW son predictores de la presencia de trombo en la orejuela de la aurícula izquierda en pacientes con FA (confirmado mediante ecocardiografía transesofágica) [Heppell *et al.*, 1997], y se correlacionan con la severidad de los cambios ultraestructurales del endocardio de la aurícula izquierda en los pacientes con estenosis mitral [Goldsmith *et al.*, 2000]. Otros estudios posteriores demostraron la presencia de títulos plasmáticos crecientes de FvW conforme aumenta el riesgo trombótico, estimado mediante criterios de estratificación de riesgo validados [Conway *et al.*, 2002]. El estudio Rotterdam confirmó esta asociación y como parte del estudio SPAF III, se observó que la concentración basal de FvW suponía un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos trombóticos en pacientes con FA [Conway *et al.*, 2003].

De hecho, se ha visto que concentraciones elevadas de FvW en plasma (≥ 221 IU/dl) son un factor de riesgo independiente para presentar eventos adversos, tanto trombóticos como hemorrágicos, en pacientes anticoagulados por FA permanente [Roldán *et al.*, 2011] en posible relación con su participación en procesos ateroscleróticos.

Así pues existe un aumento progresivo de los marcadores de coagulación desde el estado de “salud” hasta los valores alcanzados en el momento agudo de la trombosis. Los pacientes con títulos más elevados de los marcadores parecen estar sometidos a mayor riesgo trombótico, sin que esté todavía claro a partir de qué valores el riesgo es estadísticamente significativo.

Así los biomarcadores podrían dar una puntuación compuesta de riesgo trombótico, ayudando a la estratificación de los pacientes y a una predicción más exacta del riesgo trombótico. Además, la identificación de marcadores plasmáticos tendría no solo un valor clínico al permitir una más afinada estratificación de los pacientes a riesgo, si no que además, ofrecería la posibilidad de desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.



Objetivos

OBJETIVOS

La FA se asocia a un elevado, pero altamente heterogéneo, riesgo trombótico. De hecho se ha sugerido que la FA es un marcador de mayor daño arteriosclerótico. La anticoagulación oral crónica ha demostrado ser efectiva en reducir los eventos trombóticos, pero no está exenta de riesgo. Con el propósito de conseguir una terapia cada vez más personalizada e individualizada, se desarrollaron los esquemas de estratificación de riesgo, en un principio, a partir de los datos obtenidos en ensayos clínicos. Sin embargo sabemos que, a diferencia de la población elegida para participar en un ensayo, los pacientes con FA atendidos en la práctica clínica diaria presentan mayores comorbilidades y polimedicación, todo ello factores que dificultan enormemente la estimación del riesgo tanto trombótico como hemorrágico.

A estas diferencias, se añade en España, el uso extendido de acenocumarol como principal anti-vitamina K, en vez de warfarina como en los ensayos realizados en el mundo anglo-sajón.

Así pues, el objetivo principal del presente proyecto de investigación fue evaluar el poder predictivo de las principales escalas de riesgo en nuestra población, así como identificar nuevos biomarcadores que permitan una mejor estratificación de los pacientes a riesgo. Para ello se propusieron los siguientes objetivos específicos:

- 1.- Evaluar la utilidad del esquema CHA₂DS₂-VASc para obtener una perspectiva pronóstica adicional respecto a los acontecimientos adversos y la mortalidad en la práctica clínica real con pacientes con FA anticoagulados de alto riesgo (CHA₂DS₂-VASc \geq 2).
- 2.- Validar en nuestro medio la escala HAS-BLED en una cohorte de pacientes con FA anticoagulados crónicamente y de forma estable con acenocumarol. Evaluar la utilidad clínica de dicha escala, para estimar el riesgo cardiovascular así como la mortalidad.
- 3.- Evaluar la utilidad clínica de la concentración de troponina T y de interleuquina 6 (mediante determinaciones de alta sensibilidad) en una cohorte de pacientes con FA anticoagulados crónicamente y de forma estable, como biomarcadores pronósticos para eventos cardiovasculares adversos y mortalidad.
- 4.- Evaluar el valor predictivo de un test no invasivo de arteriopatía periférica (como el índice tobillo-brazo) en una cohorte de pacientes con FA anticoagulados crónicamente y de forma estable como predictor de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos.

Material y métodos

MATERIAL Y METODOS

1. Metodología general

1.1. Pacientes

Se reclutaron de forma consecutiva pacientes mayores de edad, ambulatorios, diagnosticados de FA no valvular, permanente o paroxística, que se encontraban en tratamiento anticoagulante oral crónico. Para intentar homogeneizar la cohorte de pacientes, todos ellos estaban en tratamiento con acenocumarol, y se seleccionaron aquellos con una anticoagulación estable, (es decir, con oscilaciones de INR entre 2 y 3 en los 6 meses previos a la inclusión, por lo que el tiempo en rango terapéutico para dicho periodo era cercano al 100%). Por este motivo, se excluyeron aquellos pacientes con válvula protésica y FA reumática, así como a aquellos que hubiesen presentado en los 6 meses previos un síndrome coronario agudo, un ACV o cualquier inestabilidad hemodinámica, así como procedimientos quirúrgicos e ingresos hospitalarios independientemente de la patología que los motivara.

En el momento de la inclusión, se realizó una historia clínica completa, recogiendo todas las variables necesarias para la elaboración de las principales escalas de riesgo (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED). Los antecedentes de neoplasia no se consideraron motivo de exclusión siempre que el paciente presentase una esperanza de vida superior a 6 meses y no recibiese en ese momento tratamiento con quimio ni radioterapia. La información sobre las características clínicas y demográficas, así como los

datos detallados sobre los tratamientos antitrombóticos prescritos se obtuvieron de las historias clínicas.

El seguimiento se completó en la Unidad de Coagulación del Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Universitario J. M. Morales Meseguer, mediante informes médicos y entrevista telefónica en caso de dudas. Durante el periodo de estudio, las dosis se ajustaron según el procedimiento habitual del servicio. Las intervenciones dentales se afrontaron sin interrumpir la TAO.

Todo el protocolo cuenta con la aprobación del comité ético del Hospital Universitario J. M. Morales Meseguer y todos los pacientes dieron su consentimiento para la inclusión en el estudio.

1.2. Definiciones

El riesgo trombótico basal fue calculado por las escalas CHADS₂ (asignando un punto a la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, HTA, edad superior a 75 años, DM y dos puntos a la presencia de ACV o AIT previos) y CHA₂DS₂-VASc (asignando un punto a la presencia de insuficiencia cardiaca, HTA, DM, edad entre 65 y 74 años, vasculopatía y sexo femenino; y de 2 puntos a la presencia de edad superior a 75 años y ACV previos) tal y como fueron descritas por Gage [Gage *et al.*, *JAMA* 2001] y Lip respectivamente [Lip *et al.*, *Chest* 2010]. Para el cálculo de estas escalas se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones:

- DM: glucemia en ayunas ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) o tratamiento con agente hipoglucemiante oral o insulina
- HTA: tensión arterial sistólica > 140 mmHg o > 90 mmHg diastólica, en reposo, en al menos 2 ocasiones o tratamiento farmacológico antihipertensivo actual.
- Insuficiencia cardíaca: presencia de signos y síntomas de insuficiencia ventricular derecha (como presión venosa central elevada, hepatomegalia, o edema) y/o izquierda (disnea de esfuerzo, tos, fatiga, ortopnea, disnea paroxística nocturna, miocardiopatía dilatada, estertores, ritmo de galope, congestión venosa pulmonar), confirmados por técnicas no invasivas o invasivas que demuestren una evidencia objetiva de disfunción cardíaca.
- Enfermedad coronaria: infarto de miocardio previo, angina de pecho, intervención coronaria percutánea o bypass coronario.
- Enfermedad vascular periférica: claudicación intermitente, cirugía previa o intervención percutánea de la aorta abdominal o de los vasos de extremidades inferiores, cirugía torácica o abdominal, trombosis venosa o arterial.

La puntuación de la escala HAS-BLED se calculó como una medida basal del riesgo hemorrágico de los pacientes en el momento de su inclusión, y siendo el resultado de la adición de un punto por cada patología previa (HTA, alteración de la función hepática/renal, ACVs y antecedentes hemorrágicos), así como por edad superior a 65 años y toma de alcohol o fármacos concomitante, tal y como fue validada por Pisters [Pisters *et al.*, 2010]. La

escala contempla la adición de otro punto por INR lábil, ítem que, de acuerdo a nuestros criterios de inclusión, ningún paciente presentaba.

Se consideraron como eventos cardiovasculares adversos los ACVs/AITs, embolismos periféricos, y síndrome coronario agudo o insuficiencia cardiaca aguda, así como la muerte de causa cardiovascular.

Los eventos hemorrágicos se recogieron de acuerdo a los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH en sus siglas en inglés) publicados por Schulman y sus colaboradores en 2005, considerando eventos hemorrágicos mayores 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 $20\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ o que precisase la transfusión de al menos 2 concentrados de hematíes.

Así mismo, se recogieron todos los éxitos, así como las causas de mortalidad.

1.3. Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan en forma de porcentajes y los datos continuos como media \pm desviación estándar o mediana [rango intercuartílico], como mayor información reflejen en cada caso. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la distribución normal de los datos de las variables continuas. Se utilizaron modelos de regresión de Cox para determinar la asociación entre factores de riesgo y los principales eventos (cardiovasculares, hemorrágicos y mortalidad), incorporando al modelo solo

aquellos factores que hubiese mostrado un valor $p < 0.15$ en el análisis univariado previo.

Para todos los eventos adversos estudiados (eventos cardiovasculares, hemorragia mayor y mortalidad), se calcularon las tasas de eventos por año globales y después de la estratificación de los pacientes entre 2 y 9 puntos (según el sistema de puntuación de la CHA₂DS₂-VASc). Además, se estimó el riesgo relativo (RR) correspondiente al incremento en 1 punto para cada aumento de la puntuación de riesgo a partir del modelo de regresión de Cox.

La potencia del valor pronóstico de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED se determinó mediante el cálculo del área bajo la curva de características operativas del receptor y el valor del estadístico c. El estadístico c mide la capacidad discriminatoria de un modelo de supervivencia (valor de $p < 0,5$), mientras que el riesgo relativo cuantifica el aumento del riesgo de la ocurrencia de eventos adversos en los diversos estratos de puntuación.

La prueba de Mann-Whitney fue utilizada para indicar la asociación entre un ITB patológico y una puntuación elevada en las escalas de estratificación del riesgo (CHADS₂ y HAS-BLED). Se utilizaron modelos de Cox para determinar la asociación entre el ITB y el sangrado, los eventos cardiovasculares y la mortalidad. Para determinar la relación entre el ITB y algunas variables pronósticas, usadas en esquemas de estratificación de riesgo, se realizó un análisis univariado usando una estrategia de logística binaria.

Finalmente, el incremento del poder predictivo se evaluó calculando el índice de discriminación integrado (IDI), según lo descrito por Pencina *et al.* [*Stat Med*, 2008], en el que las categorías de probabilidad de cada evento fueron definidas basadas en los esquemas pronósticos CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc.

Se aceptaron como estadísticamente significativos todos los valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

4. Metodología específica por objetivos

4.1. Evaluación de la utilidad del esquema CHA₂DS₂-VASc

Se reclutaron 998 pacientes, seleccionando posteriormente a aquellos pacientes que hubiesen alcanzado una puntuación al menos de 2 en la escala CHA₂DS₂-VASc (riesgo alto de ictus). Por este motivo, se excluyó a 65 pacientes de la cohorte (6,5%). Finalmente, se incluyeron 933 pacientes en el estudio, a los que se les realizó un seguimiento de más de 2 años.

Durante el periodo de estudio, detectamos 60 intervenciones quirúrgicas programadas en las que se utilizó un tratamiento puente con heparinas de bajo peso molecular, sin que hubiera eventos adversos asociados.

Además de los eventos adversos estudiados, se definió una variable de valoración combinada que integraba los eventos cardiovasculares, la hemorragia mayor y la mortalidad.

4.2. Evaluación de la utilidad clínica de la escala HAS-BLED

Se reclutaron 965 pacientes ambulatorios que fueron seguidos durante una mediana de 861 (718-1016) días. Se calculó la puntuación en las principales escales de riesgo trombótico (CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc) así como hemorrágico (escala HAS-BLED) para así estimar su valor pronóstico.

4.3. Evaluación de la utilidad clínica de los títulos (mediante determinaciones de alta sensibilidad) de troponina T y de interleuquina 6, como biomarcadores de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad.

4.3.1. Pacientes y determinaciones

Se reclutaron 930 pacientes a los que se les extrajeron muestras sanguíneas según el procedimiento habitual, en jeringas precargadas con citrato (0.011M). Las fracciones de plasma pobre en plaquetas fueron obtenidas tras centrifugación a 4°C durante 20 minutos a 2200g y se alicuotaron para almacenaje a -80°C (con el fin de permitir el procesamiento en cadena de todas las muestras). Los títulos de troponina T ultrasensible (hsTnT) y de interleuquina 6 ultrasensible (hsIL6) se midieron mediante electro quimioluminiscencia en un analizador automatizado (Cobas e601; Roche Diagnostica, Mannheim, Alemania). El coeficiente de variación intraensayo fue de 5,6%; el límite inferior de detección de fue de 3,0 pg.mL⁻¹ para la hsTnT y de

1,5 pg.mL⁻¹ para la hsIL6. Se consideran valores ultrasensibles, en referencia a los valores del límite inferior de detección.

4.3.2. Análisis estadístico

Estudios recientes habían propuesto un punto de corte para la hsTnT de 0.013 ng.mL⁻¹ en el síndrome coronario agudo, usando para ello el percentil 99 de la población sana [Recihlin *et al.*, 2009 y Januzzi *et al.*, 2010]. Sin embargo, exploramos los mejores puntos de corte para nuestra población, mediante el análisis de curvas ROC (características operativas del receptor). Se evaluó el poder predictivo discriminatorio de la hsTnT para identificar la asociación con eventos adversos durante el seguimiento. De igual forma, seguimos un proceso similar para los valores de hsIL6. Se eligió como punto de corte el punto con mayor especificidad y sensibilidad para cada biomarcador.

4.4. Evaluación de la utilidad clínica del índice tobillo-brazo

Se reclutaron a 287 pacientes a los que les fue medido el ITB en el momento de la inclusión, mediante la técnica estándar consistente en dividir la presión arterial sistólica más alta de las arterias tibial y pedia por el valor más alto de la presión arterial sistólica braquial en ambos brazos. Como ya describieron Anastas y colaboradores, la variación intrínseca del ritmo cardiaco condicionada por la FA, modifica la presión arterial sistólica (que se utiliza para calcular el ITB), por lo que realizamos tres medidas consecutivas y calculamos el valor medio. Consideramos un ITB anormal, o patológico, aquel <0.90 (signo de vasculopatía periférica) o ≥ 1,4 (marcador de riesgo cardiovascular elevado) mientras que el ITB se consideró normal en el rango de 0,9 a 1,3. Por otra

parte, también registramos los pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular periférica, dato que hace referencia solamente a pacientes diagnosticados y por tanto, sintomáticos; por lo que caben esperar algunas diferencias entre los resultados del ITB y la enfermedad vascular periférica diagnosticada clínicamente.



Resultados

RESULTADOS

Objetivo 1: Evaluación de la utilidad del esquema CHA₂DS₂-VASc

Las características clínicas basales de los 933 (93,5%) pacientes incluidos (por presentar puntuaciones en la escala CHA₂DS₂-VASc ≥ 2) se muestran en la tabla 4.1. Cabe destacar, que la mediana de edad fue de 76 [71-81] años, y 432 (46%) de los pacientes eran varones. Según nuestro criterio de inclusión, todos los pacientes evaluados tenían una puntuación CHA₂DS₂-VASc al menos igual a 2 y la mediana de puntuación obtenida en la CHA₂DS₂-VASc fue de 4 [3-5], mientras que la mediana de la CHADS₂ fue 2 [2-3].

| Características | N= 933 | | |
|--|------------|-----------------------------------|-----------|
| Varones | 432 (46%) | Dislipemia | 298 (32%) |
| Edad , mediana (rango intercuartilico) | 76 (71-81) | Fumadores | 127 (14%) |
| Hipertensión | 796 (85%) | Insuficiencia cardiaca congestiva | 360 (39%) |
| Diabetes mellitus | 235 (27%) | Vasculopatía periférica | 87 (9%) |
| Insuficiencia cardiaca | 360 (39%) | Hábito enólico | 24 (3%) |
| ACV o AIT previos | 190 (20%) | Tratamiento concomitante: | |
| Coronariopatía previa | 185 (20%) | - antiagregantes | 160 (17%) |
| | | - IECA | 246 (26%) |
| | | - ARA-II | 212 (23%) |
| | | - antagonistas del Calcio | 209 (22%) |
| | | - beta-bloqueantes | 285 (30%) |
| | | - estatinas | 199 (21%) |
| | | - digoxina | 177 (19%) |
| | | - diuréticos | 402 (43%) |

Tabla 4.1. Características clínicas basales de los pacientes

(los valores se expresan como valor absoluto (porcentaje) o mediana (rango intercuartilico, IQR))

ACV: accidente cerebro-vascular; AIT: accidente isquémico transitorio

La mediana de duración del seguimiento fue de más de 2,5 años (mediana, 946 [782-1.068] días). Durante este periodo, un total de 109 pacientes (11,7%) presentaron un evento cardiovascular adverso, 80 pacientes (8,6%) sufrieron un evento de hemorragia mayor y 101 pacientes (10,8%) fallecieron; en 30 (3,2%) de ellos la muerte fue de causa vascular y 9 (0,9%) fallecieron tras un evento hemorrágico.

Los eventos adversos mayores, como variable de valoración combinada de los eventos cardiovasculares, la hemorragia mayor y la mortalidad, se dieron en un total de 230 pacientes (24,6%) (el resto de datos de los eventos adversos se muestra en la tabla 4.2).

| | |
|--------------------------|----------------|
| Eventos cardiovasculares | 109 (4,5%/año) |
| Ictus | 38 (1,6%/año) |
| SCA | 41 (1,7%/año) |
| Insuficiencia cardíaca | 31 (1,3%/año) |
| Hemorragia mayor | 80 (3,3%/año) |
| Intracraneal | 17 (0,7%/año) |
| Mortalidad global | 101 (2,7%/año) |
| muerte cardiovascular | 30 (1,2%/año) |
| causa hemorrágica | 9 (0,4%/año) |

Tabla 4.2. Tasas totales de eventos por año.

SCA: síndrome coronario agudo

Puntuación de la CHA₂DS₂-VASc y eventos adversos

En la figura 4.1 presentamos las tasas anuales de eventos cardiovasculares, hemorrágicos y la mortalidad global, respectivamente, según la puntuación obtenida en la escala CHA₂DS₂-VASc. Así, se observó un aumento de las tasas de eventos por cada aumento de la puntuación de la CHA₂DS₂-VASc en un punto. Además, la tasa de eventos adversos mayores (como objetivo combinado) y de ictus también aumenta con la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc como puede verse en la figura 4.2.

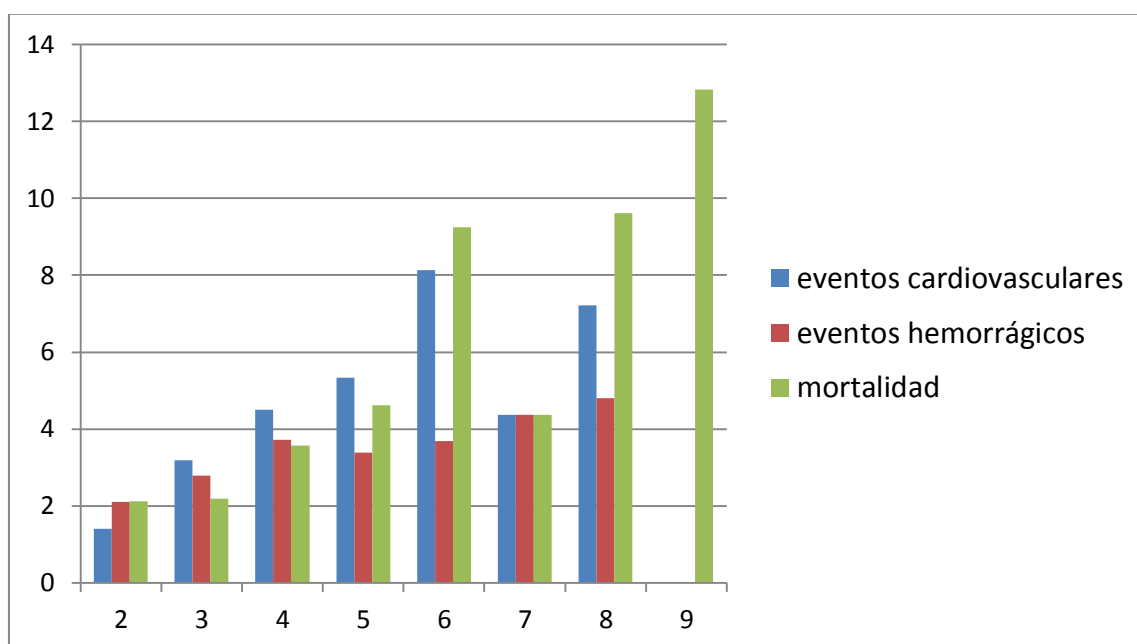


Figura 4.1. Tasas anuales de eventos según la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc

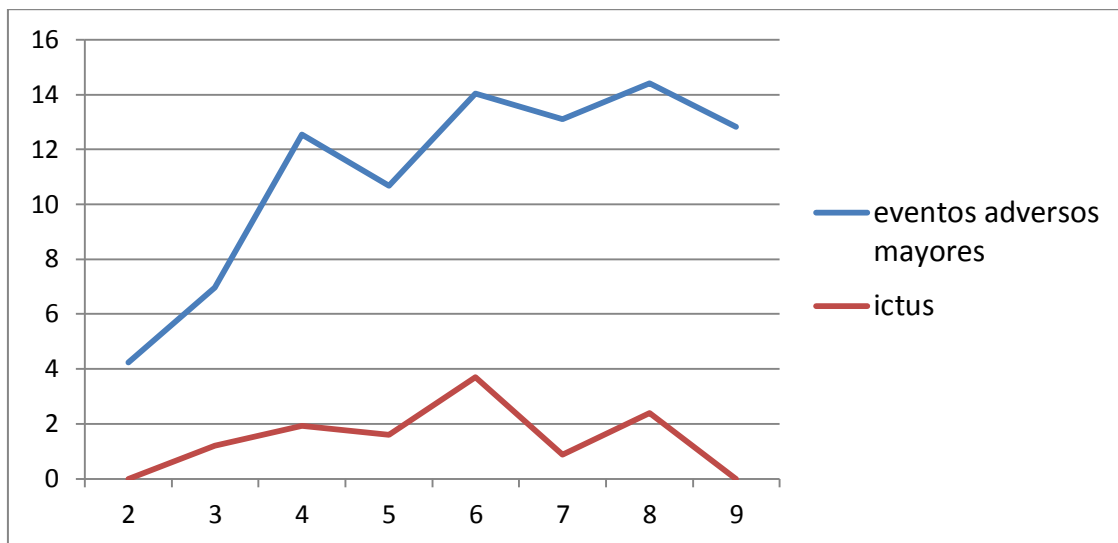


Figura 4.2. Tasas anuales de eventos adversos mayores e ictus según la puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc

La escala CHA₂DS₂-VASc mostró un estadístico c de 0,61 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,59-0,66; p < 0,001) para predecir eventos cardiovasculares, mientras que para la mortalidad, el estadístico c fue de 0,64 (IC95%, 0,58-0,70; p < 0,001), y para los eventos adversos mayores, de 0,61 (IC95%, 0,57-0,65; p < 0,001) (tabla 4.3). El estadístico c para los eventos de hemorragia mayor no fue significativo (0,54; IC95%, 0,48-0,61; p = 0,179).

El aumento en la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc mostró una asociación significativa con la aparición de eventos clínicos, incluida la aparición de eventos cardiovasculares (RR = 1,27; IC95%, 1,13-1,44; p = 0,001), la mortalidad por cualquier causa (RR = 1,36; IC95%, 1,19-1,54; p < 0,001), los EAM (RR = 1,23; IC95%, 1,13-1,34; p < 0,001) (tabla 4.3). También se asoció con la aparición de embolias sistémicas (RR = 1,28 IC95%: 1,054-1,555; p=0013), pero no hubo una asociación significativa entre la puntuación

CHA₂DS₂-VASc y los episodios de hemorragia mayor (RR = 1,14; IC95%, 0,98-1,32; p = 0,092).

| | Valor predictivo, estadístico c (IC95%); p | Análisis de Cox, HR (IC95%); p |
|------------------------------|--|--------------------------------|
| Eventos cardiovasculares | 0,61 (0,59-0,66); <0,001 | 1,27 (1,13-1,44); 0,001 |
| Eventos hemorrágicos mayores | 0,54 (0,48-0,61); 0,179 | 1,14 (0,98-1,32); 0,092 |
| Mortalidad | 0,64 (0,58-0,70); <0,001 | 1,36 (1,19-1,54); <0,001 |
| Eventos adversos mayores | 0,61 (0,57-0,65); <0,001 | 1,23 (1,13-1,34); <0,001 |

Tabla 4.3. Valor predictivo y repercusión clínica del aumento de la puntuación CHA₂DS₂-VASc

Objetivo 2: Evaluar la utilidad clínica de la escala HAS-BLED

Se incluyeron 965 pacientes, de los cuales un 50% de varones, con una mediana de edad de 76 años (rango intercuartílico (IQR) = 70-81 años) y cuyas características clínicas se describen con mayor detalle en la tabla 4.4. La mediana de la puntuación alcanzada en la escala CHADS₂ fue de 2 (IQR 2-3), y un 77% de los pacientes obtuvo puntuaciones superiores de 2 puntos. La mediana en la escala CHA₂DS₂-VASc fue de 4 (IQR 3-5), con un 94% de los pacientes por encima de 2.

La mediana en la escala HAS-BLED fue de 2 (IQR 2-3), con un 29% de los pacientes con puntuaciones superiores a 3 (la repartición de los pacientes según esta escala de riesgo, puede verse en la figura 4.3).

| Características | N= 965 |
|--|-------------|
| Varones | 416 (50%) |
| Edad , mediana (rango intercuartílico) | 76 (70-81) |
| Hipertensión | 795 (82%) |
| Diabetes mellitus | 246 (25.5%) |
| Insuficiencia cardíaca | 303 (36.5%) |
| ACV o AIT previos | 183 (19%) |
| Coronariopatía previa | 183 (19%) |
| Dislipemia | 298 (31%) |
| Fumadores | 135 (14%) |
| Insuficiencia renal | 94 (10%) |
| Episodios hemorrágicos previos | 71 (9%) |
| Hábito enólico | 26 (3%) |
| Neoplasia concomitante | 61 (6%) |

Tabla 4.4. Características clínicas de los pacientes en el momento de la inclusión (los valores se expresan como valor absoluto (porcentaje) o mediana (rango intercuartílico, IQR))
ACV: accidente cerebro-vascular; AIT: accidente isquémico transitorio

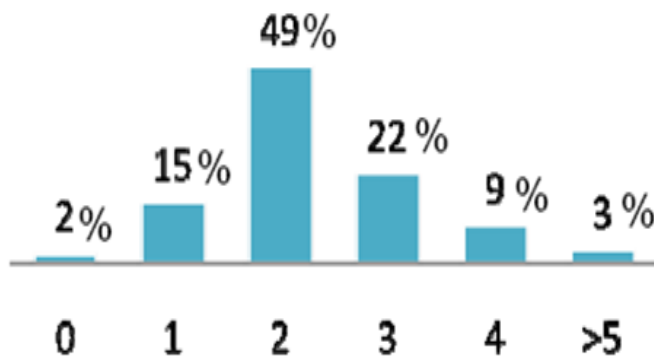


Figura 4.3. Gráfica de repartición de las puntuaciones de HAS-BLED obtenidas

La mediana de seguimiento fue de 861 (718-1016) días. Durante este periodo, 103 pacientes presentaron un evento cardiovascular (tasa de 4,9%/año), de los cuales 37 (1,8%/año) fueron ACVs, otros 37 síndromes coronarios agudos y 27 (1,4%/año) insuficiencia cardiaca (tabla 4.5).

Durante el mismo período, 75 pacientes (3,6%/año) presentaron un evento hemorrágico, de los cuales, 15 hemorragias intracraneales (0,70%/año). Noventa y cinco pacientes (4,5%/año) fallecieron durante el seguimiento, 28 de ellos (1,3%/año) como resultado de un evento trombótico y 8 (0,4%/año) como resultado de un evento hemorrágico.

| | N= 965 |
|------------------------------------|----------------|
| Trombosis, n (ratio %/año) | 103 (4.9%/año) |
| ACV/embolia | 37 (1.8%/año) |
| SCA | 37 (1.8%/año) |
| insuficiencia cardiaca | 27 (1.4%/año) |
| Hemorragia mayor | 75 (3.6%/año) |
| Mortalidad global | 95 (4.5%/año) |
| Mortalidad de causa cardiovascular | 28 (1.3%/año) |

Tabla 4.5. Eventos adversos (los resultados se presentan como valores absolutos y tasa anual)
ACV: accidente cerebro-vascular; SCA: síndrome coronario agudo

Relación de los principales eventos adversos con la escala HAS-BLED

La incidencia tanto de sangrado como de eventos cardiovasculares adversos es mayor conforme aumenta la puntuación de la escala HAS-BLED (Figura 4.4). Las tasas de sangrado anual sólo superan los eventos trombóticos para puntuaciones de HAS-BLED ≥ 3 , siendo estadísticamente significativas para una puntuación HAS-BLED ≥ 4 ($p < 0,05$).

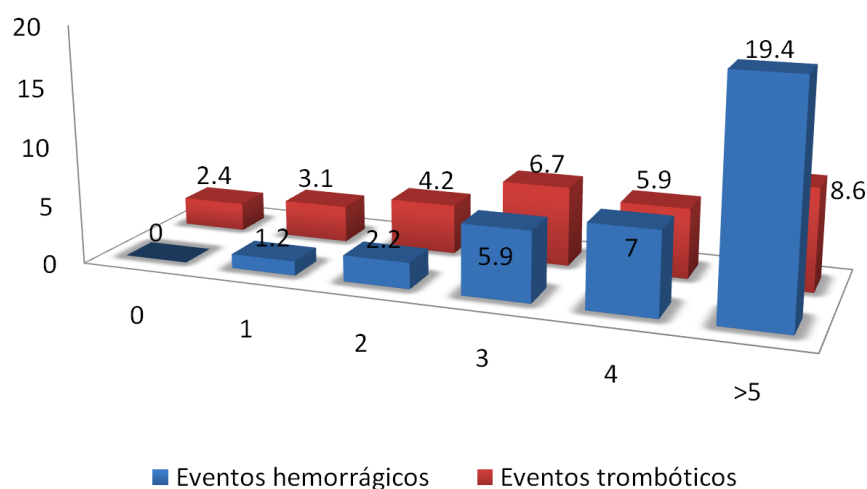


Figura 4.4. Tasa de eventos hemorrágicos y trombóticos según la puntuación en la escala HAS-BLED.

En el análisis no ajustado, la puntuación en la escala HAS-BLED, analizada como variable continua, fue predictiva para eventos hemorrágicos mayores, [Hazard Ratio, RR: 1,96 (1,60-2,41); $p < 0,001$], y una puntuación ≥ 3 supone un RR de 3,68 (2,37-5,78); $p < 0,001$].

En cuanto al riesgo de hemorragia intracraneal, la puntuación HAS-BLED como variable continua mostró un RR de 2,70 (1,76-4,14); $p < 0,001$]. La puntuación de la escala HAS-BLED también fue predictiva de eventos cardiovasculares adversos, [RR: 1,51 (1,27-1,81); $p < 0,001$], donde una puntuación alta (HAS-BLED ≥ 3) tenía un RR de 2,22 (1,50-3,27); $p < 0,001$].

La escala HAS-BLED, como variable continua, mostró una RR de 1,70 (1,28-2,26); $p < 0,001$ en cuanto al riesgo de presentar ACVs. Finalmente, la escala HAS-BLED resultó predictiva para todas las causas mortalidad, [RR: 1,68 (1,40-2,01); $p < 0,001$], con un RR para aquellos pacientes con puntuaciones de HAS-BLED altas (≥ 3) de 2,53 (1,69-3,78); $p < 0,001$].

Análisis multivariado

Mediante un análisis de regresión de Cox, resultaron predictores independientes de sangrado la edad > 75 años [$p = 0,03$], el sexo masculino [$p = 0,036$], la insuficiencia renal [$p = 0,01$], los episodios de sangrado previos [$p < 0,001$], el consumo de alcohol [$p = 0,043$] y la presencia asociada de neoplasia [$p = 0,020$] (resultados más detallados se muestran en la tabla 4.6)

De forma similar, la edad > 75 años [$p = 0,001$], los antecedentes de insuficiencia cardíaca [$p = 0,004$] y ACVs previos [$p = 0,005$] resultaron

predictores de forma independiente de eventos cardiovasculares (ver tabla 4.7 para datos complementarios).

Finalmente, factores predictores de forma independiente de mortalidad global fueron la edad >75 años [$p < 0,001$], la diabetes [$p = 0,025$], antecedentes de ACV previo [$p = 0,034$], insuficiencia cardiaca [$p = 0,027$], tabaquismo [$p < 0,001$], y la presencia asociada de neoplasia [$p < 0,001$] (ver tabla 4.8 para datos complementarios)

| | Análisis Univariado | Análisis Multivariado |
|---------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Edad \geq 75 años | 1.76 (1.08-2.87); 0.023 | 1.74 (1.05-2.87); 0.030 |
| Varón | 2.03 (1.27-3.24); 0.003 | 1.70 (1.03-2.80); 0.036 |
| Hipertensión | 1.53 (0.79-2.98); 0.209 | |
| Diabetes | 1.11 (0.67-1.83); 0.690 | |
| ACV previo | 1.29 (0.75-2.22); 0.350 | |
| Insuficiencia cardiaca | 1.36 (0.87-2.13); 0.179 | |
| Insuficiencia renal | 2.70 (1.567-4.69); <0.001 | 2.12 (1.20-3.73); 0.010 |
| Sangrados previos | 8.08 (5.13-12.71); <0.001 | 6.00 (3.73-9.67); <0.001 |
| Hábito enólico | 4.49 (2.16-9.34); <0.001 | 2.28 (1.03- 5.06); 0.043 |
| Insuficiencia hepática | 2.10 (0.52-8.56); 0.300 | |
| Neoplasia concomitante | 2.84 (1.53- 5.26); 0.001 | 2.17 (1.13- 4.18); 0.020 |
| Tratamiento antiagregante | 1.38 (0.80-2.36); 0.245 | |

Tabla 4.6. Predictores de eventos hemorrágicos según el análisis uni- y multivariado.

ACV: accidente cerebro-vascular

| | Análisis Univariado | Análisis Multivariado |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Edad ≥ 75 años | 2.38 (1.52-3.75); <0.001 | 2.20 (1.40-3.46); 0.001 |
| Varón | 0.92 (0.62-1.36); 0.672 | |
| Hipertensión | 0.86 (0.54-1.39); 0.552 | |
| Diabetes | 1.45 (0.95-2.20); 0.082 | 1.38 (0.90-2.10); 0.136 |
| ACV previo | 1.89 (1.23-2.91); 0.004 | 1.85 (1.20-2.86); 0.005 |
| Insuficiencia cardiaca | 2.11 (1.43-3.11); < 0.001 | 1.78 (1.20-2.86); 0.004 |
| Coronariopatía | 1.48 (0.95- 2.31); 0.085 | 1.36 (0.86-2.13); 0.183 |
| Insuficiencia renal | 1.47 (0.82-2.63); 0.195 | |
| Hábito tabáquico | 1.38 (0.83-2.28); 0.217 | |
| Dislipemia | 1.05 (0.69-1.59); 0.821 | |

Tabla 4.7. Predictores de eventos tromboembólicos según el análisis uni- y multivariado

ACV: accidente cerebro-vascular

| | Análisis Univariado | Análisis Multivariado |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Edad ≥ 75 años | 3.45 (2.04-5.83); <0.001 | 3.60 (2.09-6.20); <0.001 |
| Varón | 1.23 (0.82-1.85); 0.308 | |
| Hipertensión | 1.41 (0.79-2.50); 0.245 | |
| Diabetes | 1.66 (1.09-2.54); 0.018 | 1.64 (1.06-2.52); 0.025 |
| ACV previo | 1.91 (1.23-2.97); 0.004 | 1.65 (1.04-2.61); 0.034 |
| Insuficiencia cardiaca | 1.74 (1.16-2.61); 0.007 | 1.62 (1.06-2.49); 0.027 |
| Coronariopatía | 1.04 (0.63-1.72); 0.882 | |
| Insuficiencia renal | 2.16 (1.28-3.65); 0.004 | 1.57 (0.90-2.74); 0.108 |
| Insuficiencia hepática | 2.74 (0.87-8.67); 0.085 | 2.46 (0.75- 8.08); 1.37 |
| Dislipemia | 0.61 (0.37-0.98); 0.043 | 0.61 (0.37-1.00); 0.051 |
| Sangrados previos | 1.59 (0.87-2.92); 0.130 | 1.21 (0.65- 2.24); 0.548 |
| Hábito enólico | 2.02 (0.82- 4.98); 0.125 | 1.52 (0.59- 3.91); 0.381 |
| Hábito tabáquico | 2.11 (1.33-3.36); 0.001 | 2.78 (1.70-4.53); <0.001 |
| Neoplasia concomitante | 5.06 (3.18-8.05); <0.001 | 4.39 (2.73- 7.07); <0.001 |

Tabla 4.8. Predictores de mortalidad global según el análisis uni- y multivariado

ACV: accidente cerebro-vascular

Valor predictivo de la escala HAS-BLED

La puntuación de la escala HAS-BLED obtuvo un estadístico c para sangrado de 0,70 (IC del 95%: 0,76 - 0,64); $p < 0,001$); mientras que para los eventos cardiovasculares adversos, el estadístico c fue de 0,58 (IC del 95%: 0,52-0,64), $p = 0,006$); y para la mortalidad global, el estadístico c fue de 0,62 (IC del 95%: 0,56-0,67), $p < 0,001$).

Usando modelos estadísticos que tenían en cuenta las variables que habían resultado ser significativas en el análisis univariado (pero sin incluir la escala HAS-BLED o CHADS₂), el análisis multivariado mostró un estadístico c para sangrado de 0,75 (0,73-0,78); mientras que para los eventos cardiovasculares adversos, el estadístico c fue de 0,66 (0,63-0,69); y para la mortalidad global, el estadístico c fue de 0,77 (0,75-0,80).

Objetivo 3: Evaluación de la utilidad clínica de los títulos (mediante determinaciones de alta sensibilidad) de troponina T y de interleuquina 6, como biomarcadores de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad.

Estudiamos 930 pacientes (de los cuales un 51% eran varones; con una mediana de edad de 76 años, rango intercuartilico, IQR 70–81 años) y cuyas características clínicas completas se encuentran reflejadas en la tabla 4.9.

En cuanto al riesgo trombótico de nuestra población, la mediana de puntuación en la escala CHADS₂ fue 2 (IQR 1-3) y el 75% de los pacientes obtuvo una calificación ≥ 2 . La mediana de puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc fue 4 (3-5) y el 93% tuvo una puntuación de CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 .

| Características | N= 930 | | |
|--|------------|--------------------------------|-----------|
| Varones | 470 (51%) | Coronariopatía previa | 181 (19%) |
| Edad , mediana (rango intercuartilico) | 76 (70-81) | Dislipemia | 290 (31%) |
| Hipertensión | 755 (81%) | Fumadores | 138 (15%) |
| Diabetes mellitus | 236 (25%) | Insuficiencia renal | 86 (9%) |
| Insuficiencia cardiaca | 336 (36%) | Episodios hemorrágicos previos | 80(9%) |
| ACV o AIT previos | 182 (20%) | Hábito enólico | 24 (3%) |
| | | Insuficiencia hepática | 11 (1.2%) |

Tabla 4.9. Características basales de los pacientes en el momento de la inclusión

(los valores se expresan como valor absoluto (porcentaje) o mediana (rango intercuartilico, IQR))

ACV: accidente cerebro-vascular; AIT: accidente isquémico transitorio

Se detectaron valores plasmáticos de hsTnT y hsIL6 en 770 pacientes (82,8%), ya que en los pacientes restantes, las determinaciones de las muestras se encontraron por debajo del límite inferior de detección (ver datos en tabla 4.10). La mediana (IQR) de los valores de hsTnT fue 8,86 (4,24–15,21) pg.mL⁻¹ y 291 (31%) pacientes tenían concentraciones de hsTnT por encima de 13 pg.mL⁻¹, Respecto a los valores de hsIL6, la mediana (IQR) fue de 3,45 (1,93–5,70) pg.mL⁻¹.

| | |
|--|-------------------|
| hsTnT, mediana (IQR) pg.mL ⁻¹ | 8.86 (4.24-15.21) |
| hsIL6, mediana (IQR) pg.mL ⁻¹ | 3.45 (1.93-5.70) |
| CHADS ₂ | 2 (1-3) |
| CHADS ₂ ≥2, n (%) | 696 (75%) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc | 4 (3-5) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2, n (%) | 866 (93%) |

Tabla 4.10. Títulos de hsTnT y hsIL6 y puntuaciones basales en las diferentes escalas de riesgo trombótico

hsTnT: Troponina T ultrasensible; hsIL6: interleuquina 6 ultrasensible; IQR: rango intercuartílico

El seguimiento se realizó durante una mediana de 957 días (784–1087), y durante este período, 107 pacientes presentaron un evento cardiovascular adverso (3,14%/año), incluyendo 37 ACVs/AITs (1,5%/año), 41 síndromes coronarios agudos (1,7%/año) y 30 eventos de insuficiencia cardíaca aguda (1,25%/año). Noventa y seis pacientes (3,97%/año) fallecieron durante el seguimiento, 30 de etiología cardiovascular y 9 a consecuencia de un evento hemorrágico. Otras causas de muerte fueron cáncer (n = 22), enfermedades pulmonares (9), shock séptico (7), complicaciones quirúrgicas (5), insuficiencia renal (2) y en 12 pacientes la causa de la muerte no fue comunicada.

Para cada evento adverso (evento cardiovascular adverso o muerte) construimos las curvas ROC, encontrando un punto de corte de 8,04 pg.mL⁻¹ para los títulos de hsTnT y eventos cardiovasculares adversos (AUC 0,59, p = 0,003; con un 0,70 de sensibilidad y 0,47 de especificidad), mientras que el punto de corte con respecto a la mortalidad fue 8,23 pg.mL⁻¹ (AUC 0,66, p < 0,001; con una sensibilidad de 0,73 y una especificidad de 0,49).

En cuanto a los valores de hsIL6, el punto de corte para eventos cardiovasculares fue 3,35 pg.mL⁻¹ (AUC 0,62, p ≤ 0,001; con una sensibilidad y especificidad de 0,51 y 0,70 respectivamente) y para la mortalidad fue de 4,16 pg.mL⁻¹ (AUC 0,69, P < 0,001; con una sensibilidad de 0,68 y una especificidad de 0,63).

Los factores que resultaron predictores de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad tras el análisis univariado se muestran en la tabla 4.11.

En el análisis multivariado, concentraciones elevadas tanto de hsTnT como de hsIL6 se asociaron de forma significativa con el pronóstico, incluso después de ajustar por puntuación CHADS₂. La puntuación en la escala CHADS₂ tenía un RR de 1,32 (1,14–1,53), $p < 0,001$; los títulos elevados de hsTnT ($\geq 8,04$ pg.mL⁻¹) un RR de 2,21 (1,46–3,35), $p < 0,001$; valores altos de hsIL6 ($\geq 3,35$ pg.mL⁻¹) un RR de 1,97 (1,29–3,02), $p = 0,002$, en relación a los eventos cardiovasculares adversos. Para todas las causas mortalidad, la puntuación CHADS₂ mostró un RR de 1,44 (1,23–1,69); $p < 0,001$; los títulos elevados de hsTnT ($\geq 8,23$ pg.mL⁻¹) un RR de 1,79 (1,13–2,83); $p = 0,013$ y las concentraciones altas de hsIL6 ($\geq 4,16$ pg.mL⁻¹) un RR de 2,48 (1,60–3,85); $p < 0,001$.

Se obtuvieron resultados similares al ajustar por puntuación de CHA₂DS₂-VASc, donde la escala CHA₂DS₂-VASc mostró un RR de 1,24 (1,10–1,40); $p < 0,001$ para eventos cardiovasculares adversos. En este caso, títulos elevados de hsTnT ($\geq 8,04$ pg.mL⁻¹) se relacionaron con los eventos cardiovasculares con un RR de 1,68 (1,10–2,57), $p = 0,017$ y los títulos altos de hsIL6 ($\geq 3,35$ pg.mL⁻¹) con un RR de 1,89 (1,23–2,89), $p = 0,004$. En relación a la mortalidad, la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc mostró un RR de 1,26 (1,11–1,44), $p < 0,001$; los valores elevados de hsTnT ($\geq 8,23$ pg.mL⁻¹) un RR de 1,99 (1,25–3,20), $p = 0,004$ y títulos altos de hsIL6 ($\geq 4,16$ pg.mL⁻¹) un RR de 2,19 (1,36–3,52), $p = 0,001$.

Si analizamos por separado los componentes incluidos como eventos cardiovasculares adversos, ambos biomarcadores fueron predictivos para el accidente cerebrovascular (tabla 4.11a(i)) como para la insuficiencia

cardiaca/síndrome coronario agudo (tabla 2a(ii)). Tras ajustar por la puntuación en las escalas CHADS₂ o CHA₂DS₂-VASc, los títulos altos de hsTnT sólo resultaron predictores de accidente cerebrovascular, mientras que concentraciones elevadas de hsIL6 sólo fueron predictores de insuficiencia cardiaca/síndrome coronario agudo.

| (a) Eventos adversos cardiovasculares | Análisis Univariado HR (IC al 95%); p | Análisis Multivariado HR (IC al 95%); p |
|--|--|--|
| CHADS ₂ | 1.39 (1.21-1.60); p<0.001 | 1.32 (1.14-1.53); p<0.001 |
| hsTnT elevada (≥8.04 pg/mL) | 2.21 (1.46-3.35); p<0.001 | 1.67 (1.09-2.56); p=0.019 |
| hsIL6 elevada (≥3.35 pg/mL) | 2.45 (1.62-3.72); p<0.001 | 1.97 (1.29-3.02); p=0.002 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc score | 1.31 (1.17-1.46); p<0.001 | 1.24 (1.10-1.40); p<0.001 |
| hsTnT elevada (≥8.04 pg/mL) | 2.21 (1.46-3.35); p<0.001 | 1.68 (1.10-2.57); p=0.017 |
| hsIL6 elevada (≥3.35 pg/mL) | 2.45 (1.62-3.72); p<0.001 | 1.89 (1.23-2.89); p=0.004 |
| (a.1) ACV/AITs | Análisis Univariado HR (IC al 95%); p | Análisis Multivariado HR (IC al 95%); p |
| CHADS ₂ | 1.52 (1.20-1.93); p=0.001 | 1.44 (1.12-1.86); p=0.04 |
| hsTnT elevada (≥8.04 pg/mL) | 2.99 (1.41-6.35); p=0.004 | 2.37 (1.08-5.02); p=0.032 |
| hsIL6 elevada (≥3.35 pg/mL) | 1.97 (1.01-3.87); p=0.046 | 1.46 (0.73-2.90); p=0.276 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc | 1.30 (1.07-1.57); p=0.007 | 1.23 (1.00-1.51); p=0.046 |
| hsTnT elevada (≥8.04 pg/mL) | 2.99 (1.41-6.35); p=0.004 | 2.44 (1.13-5.26); p=0.023 |
| hsIL6 elevada (≥3.35 pg/mL) | 1.97 (1.01-3.87); p=0.046 | 1.45 (0.72-2.89); p=0.295 |
| (a.2) Síndrome coronario agudo / insuficiencia cardiaca | Análisis Univariado HR (IC al 95%); p | Análisis Multivariado HR (IC al 95%); p |
| CHADS ₂ | 1.38 (1.16-1.64); p<0.001 | 1.31 (1.09-1.58); p=0.004 |
| hsTnT elevada (≥8.04 pg/mL) | 1.88 (1.15-3.07); p=0.012 | 1.40 (0.84-2.33); p=0.191 |
| hsIL6 elevada (≥3.35 pg/mL) | 2.52 (1.51-4.19); p<0.001 | 2.10 (1.25-3.55); p=0.055 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc | 1.35 (1.17-1.54); p<0.001 | 1.29 (1.12-1.50); p<0.001 |
| hsTnT elevada (≥8.04 pg/mL) | 1.88 (1.15-3.07); p=0.012 | 1.39 (0.84-2.30); p=0.200 |
| hsIL6 elevada (≥3.35 pg/mL) | 2.52 (1.51-4.19); p<0.001 | 1.99 (1.18-3.36); p=0.010 |

Tabla 4.11 (a) Análisis de Cox para eventos cardiovasculares y mortalidad

hsTnT: Troponina T ultrasensible; hsIL6: interleuquina 6 ultrasensible

| (b) Mortalidad | Análisis Univariado HR (IC al 95%); p | Análisis Multivariado HR (IC al 95%); p |
|--|--|--|
| CHADS ₂ | 1.59 (1.38-1.84); p<0.001 | 1.44 (1.23-1.69); p<0.001 |
| hsTnT elevada (≥8.23 pg/mL) | 2.50 (1.59-3.92); p<0.001 | 1.79 (1.13-2.83); p<0.001 |
| hsIL6 elevada (≥4.16 pg/mL) | 3.27 (2.13-5.01); p<0.001 | 2.48 (1.60-3.85); p<0.001 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc | 1.34 (1.19-1.51); p<0.001 | 1.26 (1.11-1.44), p<0.001 |
| hsTnT elevada (>8.23 pg/mL) | 2.50 (1.59-3.92); p<0.001 | 1.99 (1.25-3.20), p=0.004 |
| hsIL6 elevada (>4.16 pg/mL) | 3.27 (2.13-5.01); p<0.001 | 2.19 (1.36-3.52), p=0.001 |

Tabla 4.11 (b) Análisis de Cox para mortalidad

hsTnT: Troponina T ultrasensible;hsIL6: interleuquina 6 ultrasensible

Las figuras 4.5 y 4.6 muestran las curvas de Kaplan–Meier para eventos cardiovasculares (figuras 4.5a y 4.5b) y mortalidad (figuras 4.6c y 4.6d) en relación con los títulos de hsTnT y hsIL6 (pruebas de los rangos en todos los casos con p < 0,001).

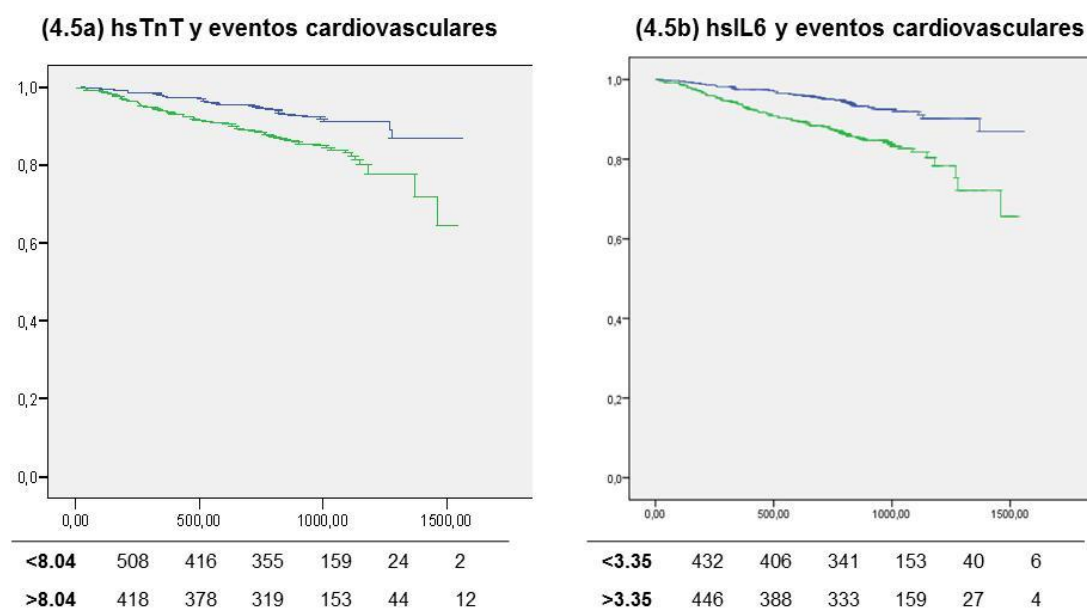


Figura 4.5 Curvas de Kaplan–Meier para eventos cardiovasculares

hsTnT: Troponina T ultrasensible; hsIL6: interleuquina 6 ultrasensible

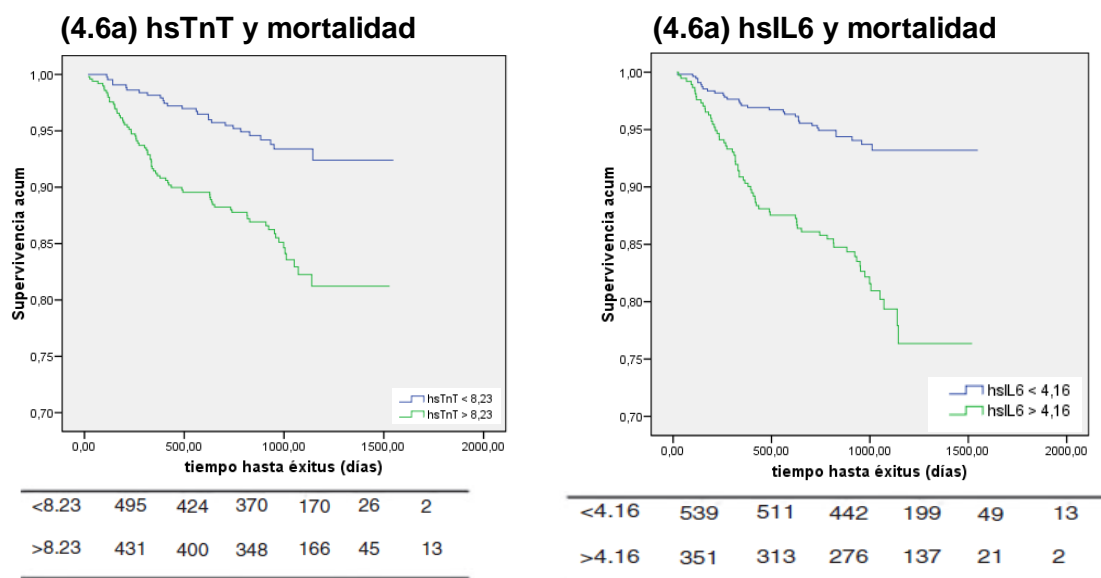


Figura 4.6 Curvas de Kaplan–Meier para mortalidad
 hsTnT: Troponina T ultrasensible; hsIL6: interleuquina 6 ultrasensible

El valor predictivo, tanto de muerte como de eventos cardiovasculares, mejoró de forma significativa, ya que los valores IDI de las principales escalas de riesgo CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc (modelo 1) mejoraron tras la adición de cualquiera de los dos biomarcadores, tanto valores altos de hsIL6 (modelo 2) como títulos elevados de hsTnT (modelo 2 alternativa) (todos con $p < 0,05$; como se muestra en las tablas 4.12 y 4.13).

| a) Eventos cardiovasculares | | | b) Mortalidad | | |
|--|---------|---------------------|--|---------|---------------------|
| Modelo | IDI (%) | P | Modelo | IDI (%) | P |
| Modelo 1 CHADS ₂ | | | Modelo 1 CHADS ₂ | | |
| Modelo 2 | | | Modelo 2 | | |
| Modelo 1 + hslL6 elevada | 3.1 | 0.001 ^a | Modelo 1 + hslL6 elevada | 6.1 | <0.001 ^a |
| Modelo 2 (alternativa) | | | Modelo 2 (alternativa) | | |
| Modelo 1 + hsTnT elevada | 2.2 | 0.003 ^a | Modelo 1 + hsTnT elevada | 1.1 | 0.025 ^a |
| Modelo 3 | | | Modelo 3: | | |
| Modelo 1 + hsTnT elevada + hslL6 elevada | 4.4 | <0.001 ^a | Modelo 1 + hsTnT elevada + hslL6 elevada | 7.2 | <0.001 ^a |
| Modelo 1 + hsTnT elevada + hslL6 elevada | 3.3 | 0.034 ^b | Modelo 1 + hsTnT elevada + hslL6 elevada | 2.3 | 0.059 ^b |
| Modelo 1 + hsTnT elevada + hslL6 elevada | 2.5 | 0.005 ^c | Modelo 1 + hsTnT elevada + hslL6 elevada | 5.6 | 0.002 ^c |

Tabla 4.12 Medidas del incremento en el valor predictivo al añadir los valores de hsTnT y de hslL6 a la escala CHADS₂ en cuanto a eventos cardiovasculares (a) y mortalidad (b).

IDI: índice de discriminación integrado; hsTnT: Troponina T ultrasensible; hslL6: interleuquina 6 ultrasensible.

^a comparado con el Modelo 1.

^b comparado con el Modelo 2.

^c comparado con el Modelo 2 alternativa.

| a) Eventos cardiovasculares | | | b) Mortalidad | | |
|---|---------|---------------------|---|---------|---------------------|
| Modelo | IDI (%) | P | Modelo | IDI (%) | P |
| Modelo 1 CHA ₂ DS ₂ -VASc | | | Modelo 1 CHA ₂ DS ₂ -VASc | | |
| Modelo 2 | | | Modelo 2 | | |
| Modelo 1 + hslL6 elevada | 2,5 | <0,001 ^a | Modelo 1 + hslL6 elevada | 2,3 | <0,001 ^a |
| Modelo 2 (alternativa) | | | Modelo 2 (alternativa) | | |
| Modelo 1 + hsTnT elevada | 2,1 | 0,006 ^a | Modelo 1 + hsTnT elevada | 2,7 | 0,006 ^a |
| Modelo 3 | | | Modelo 3 | | |
| Modelo 1 + hslL6 elevada + hsTnT elevada | 3,7 | <0,001 ^a | Modelo 1 + hslL6 elevada + hsTnT elevada | 3,1 | <0,001 ^a |
| Modelo 1 + hslL6 elevada + hsTnT elevada | 1,3 | 0,040 ^b | Modelo 1 + hslL6 elevada + hsTnT elevada | 0,9 | 0,019 ^b |
| Modelo 1 + hslL6 elevada + hsTnT elevada | 2,2 | 0,011 ^c | Modelo 1 + hslL6 elevada + hsTnT elevada | 3,8 | <0,001 ^c |

Tabla 4.13 Medidas del incremento en el valor predictivo al añadir los valores de hsTnT y de hslL6 a la escala CHA₂DS₂-VASc en cuanto a eventos cardiovasculares (a) y mortalidad (b).

IDI: índice de discriminación integrado; hsTnT: Troponina T ultrasensible; hslL6: interleuquina 6 ultrasensible.

^a comparado con el Modelo 1.

^b comparado con el Modelo 2.

^c comparado con el Modelo 2 alternativa.

La adición de los valores de hsTnT y hsIL6 (modelo 3) tanto a la escala CHA₂DS₂-VASc como a la escala CHADS₂ resultó en una mejora significativa en el IDI en cuanto a los eventos cardiovasculares (todas las $p < 0,05$; como se muestra en las tablas 4.12 a y 4.13 a).

En cuanto a la mortalidad, la adición de los valores de hsTnT y hsIL6 (modelo 3) a la escala CHA₂DS₂-VASc resultó en una mejora significativa en el IDI, como puede verse en la tabla 4.13 b. Sin embargo, para la escala CHADS₂ sólo fue significativo en comparación con los modelos 1 y 2 (alternativa) (ambos con $p < 0,05$), ya que el agregar los títulos de hsTnT a 'CHADS₂ + concentración elevada de hsIL6' no alcanzó la significación estadística ($p = 0,059$), como puede verse en la tabla 4.12 b.

Objetivo 4: Evaluación de la utilidad del índice tobillo-brazo

Estudiamos a 287 pacientes (con un 60% de varones), con una mediana de edad de 63 años (67-77), cuyas características clínicas se resumen en la tabla 4.14.

La mediana de puntuación de la escala de riesgo CHADS₂ era 2 (IQR 1-3) y la mediana de puntuación de la escala de riesgo HAS-BLED era 2 (1-2). La mediana del ITB era 1,09 (0,93-1,23) y se encontraron valores de ITB patológico en 78 pacientes (27%), como se puede ver en la tabla 4.14.

La mediana de seguimiento fue de 837 (422-1051) días. Durante este período, 21 pacientes (el 7%) tuvieron un acontecimiento cardiovascular adverso (7 ictus, 11 síndromes coronarios agudos y 3 infartos agudos de miocardio), 23 pacientes (8%) experimentaron a un episodio de sangrado mayor y 18 pacientes (6%) fallecieron.

| Características | N= 287 | | |
|--|-------------|--------------------------------|------------|
| Varones | 171 (60%) | Fumadores | 30 (10.5%) |
| Edad , mediana (rango intercuartilico) | 73 (67-77) | Insuficiencia renal | 28 (10%) |
| Hipertensión | 234 (81.5%) | Episodios hemorrágicos previos | 80(9%) |
| Diabetes mellitus | 61 (21%) | Hábito enólico | 24 (3%) |
| Insuficiencia cardiaca | 125 (44%) | Vasculopatía periférica | 42 (15%) |
| ACV o AIT previos | 36 (12.5%) | ITB Patológico | 78 (27%) |
| Coronariopatía previa | 56 (19.5%) | CHADS ₂ | 2 [1-3] |
| Dislipemia | 95 (33%) | HAS-BLED | 2 [2-3] |

Tabla 4.14. Características basales de los pacientes en el momento de la inclusión.

ACV: accidente cerebro-vascular; AIT: accidente isquémico transitorio; ITB: índice tobillo brazo.

Un ITB anormal se relaciona con una mediana de puntuación más alta en la escala CHADS₂ [ITB anormal, CHADS₂ 3 (2-3) frente a ITB normal, CHADS₂ 2 (1-3); p=0,013]; mientras que se observa una tendencia con la escala HAS-BLED [2 (2-5) contra 2 (1-3); p = 0,066].

Eventos cardiovasculares adversos, ITB y CHADS₂

Un ITB patológico se asocia de forma estadísticamente significativa con diabetes mellitus (p=0,012), enfermedad coronaria (p=0,009) e insuficiencia cardiaca aguda (p=0,026). No se encontró ninguna relación con otros factores de riesgo cardiovasculares convencionales, como la hipertensión, hipercolesterolemia o el hábito tabáquico.

En el análisis univariado de la regresión de Cox, las variables asociadas de forma significativa con la mortalidad en el seguimiento, fueron la edad mayor de 75 años [RR: 2,96 (1,12-7,79); p=0,030], el sexo masculino [RR: 3,73 (1,08-12,81); p=0,037], el tabaquismo activo [RR: 4,86 (1,85-12,84); p=0,001] y un ITB patológico [RR: 2,87 (1,17-7,07); p=0,022].

En el análisis multivariado, el sexo masculino [RR: 2,90 (0,81-10,45); p=0,003], el tabaquismo activo [RR: 6,06 (2,06-17,87); p=0,001] y un ITB patológico [RR: 2,59 (1,05-6,39); p=0,039] mantuvieron la asociación con la mortalidad global (resultados más detallados en la tabla 4.15). Un ITB patológico seguía estando asociado a la mortalidad global, incluso tras ajustar según la escala CHADS₂. Además, un ITB patológico mostró un RR de 2,52 (1,04-6,11), p=0,041; mientras que la escala CHADS₂ tenía un RR de 1,38 (1,01-1,89), p=0,045 en relación a la mortalidad.

| | Análisis univariado HR (IC al 95%); p | Análisis multivariado HR (IC al 95%); p |
|-------------------------|--|--|
| Edad \geq 75años | 2.96(1.12-7.79);0.030 | 4.84(1.71-13.66);0.103 |
| Sexo masculino | 3.73(1.08-12.81);0.037 | 2.90 (0.81-10.45);0.003 |
| Hipertensión arterial | 1.92(0.44-8.30);0.384 | |
| Diabetes mellitus | 1.60(0.61-4.21);0.341 | |
| Hipercolesterolemia | 0.53(0.17-1.59);0.258 | |
| Hábito tabáquico activo | 4.86(1.85-12.84); 0.001 | 6.06(2.06-17.87);0.001 |
| Insuficiencia cardiaca | 1.53(0.63-3.77);0.352 | |
| Enfermedad coronaria | 1.14(0.38-3.42);0.821 | |
| Sangrados previos | 1.92(0.56-6.61);0.298 | |
| Insuficiencia renal | 0.51(0.07-3.85); 0.517 | |
| Vasculopatía periférica | 1.03(0.30-3.54);0.962 | |

Tabla 4.15 Regresión de Cox en relación a la mortalidad global

Efecto de la edad

La edad (mayores de 75 años) también se relaciona con los eventos cardiovasculares adversos [RR: 3,72 (1,46-9,52); p=0,006]. En el análisis multivariado de la regresión de Cox, la edad > 75 años [RR: 5,23 (1,86-14,73); p=0,002], y tabaquismo activo [RR: 4,66 (1,40-15,50); p=0,012] demostraron una asociación independiente con los acontecimientos cardiovasculares (resultados más detallados de la regresión de Cox en la tabla 4.16).

| | Análisis univariado HR (IC al 95%); p | Análisis multivariado HR (IC al 95%); p |
|--------------------------------|---|---|
| Edad ≥ 75años | 3.72(1.46-9.52); 0.006 | 5.23(1.86-14.73); 0.002 |
| Sexo masculino | 1.36(0.59-3.14); 0.472 | |
| Hábito tabáquico activo | 2.37(0.80-7.01); 0.119 | 4.66(1.40-15.50); 0.012 |
| Hipertensión | 2.49(0.58-10.64); 0.219 | |
| Diabetes mellitus | 1.92(0.80-4.58); 0.142 | 1.81(0.76-4.34); 0.182 |
| Hipercolesterolemia | 0.59(.22-1.60); 0.300 | |
| ACVs previos | 1.31(0.39-4.42); 0.667 | |
| Insuficiencia cardiaca | 1.73(0.75-4.02); 0.199 | |
| Enfermedad coronaria | 1.30(0.48-3.52); 0.608 | |
| Vasculopatía periférica | 1.54(0.57-4.18); 0.396 | |
| ITB patológico | 1.83(0.78-4.29); 0.162 | |

Tabla 4.16 Regresión de Cox para eventos trombóticos

ACV: accidente cerebro-vascular; ITB: índice tobillo-brazo

Eventos hemorrágicos mayores, ITB y escala HAS-BLED

En el análisis univariado de la regresión de Cox, las variables asociadas significativamente a los eventos hemorrágicos mayores fueron los sangrados previos [RR: 3,48 (1,38-8,78; p=0,008], el consumo de alcohol [RR: 9,92 (2,94-33,50); p< 0,001], y un ITB patológico [RR: 2,75 (1,24-6,13); p=0,013]. En el análisis multivariado, el consumo de alcohol [RR: 12,80 (2,78-58,97); p=0,001], y un ITB anormal [RR: 2,47 (1,01-6,04); p=0,047] mantuvieron la asociación estadísticamente significativa para los eventos hemorrágicos mayores (para más datos de la regresión de Cox, ver tabla 4.17). Incluso tras ajustar según la

escala HAS-BLED [RR: 1,91 (1,27-2,86), $p=0,002$], el ITB patológico mantiene la asociación para eventos hemorrágicos mayores [RR 2,62 (1,23-5,59), $p=0,013$].

| | Análisis univariado HR (IC al 95%); p | Análisis multivariado HR (IC al 95%); p |
|--------------------------------------|---|---|
| Edad \geq 75años | 1.12(0.50-2.50); 0.785 | |
| Sexo masculino | 2.21(0.87-5.56); 0.093 | 0.67(0.25-1.77); 0.420 |
| Hipertensión arterial | 1.21(0.41-3.55); 0.723 | |
| Diabetes mellitus | 0.91(0.34-2.43); 0.847 | |
| ACV previo | 0.74(0.17-3.16); 0.688 | |
| Insuficiencia cardiaca | 1.16(0.52-2.62); 0.710 | |
| Enfermedad coronaria | 1.51(0.60-3.80); 0.385 | |
| Insuficiencia renal | 2.56(0.96-6.87); 0.061 | 2.44(0.86-6.95); 0.094 |
| Sangrados previos | 3.48(1.38-8.78); 0.008 | 2.61(0.93-7.28); 0.068 |
| Consumo alcohólico | 9.92(2.94-33.50); <0.001 | 12.80(2.78-58.97); 0.001 |
| Insuficiencia hepática | 6.59(0.87-49.679); 0.067 | 1.17(0.10-14.17); 0.902 |

Tabla 4.17 Regresión de Cox para eventos hemorrágicos mayores

ACV: accidente cerebro-vascular

Discusión

DISCUSIÓN

Los pacientes con FA se encuentran sometidos a un alto riesgo de eventos tanto cardiovasculares como hemorrágicos. Algunas comorbilidades como la diabetes, la HTA, la insuficiencia cardíaca crónica y la presencia de valvulopatía cardíaca son factores de riesgo independientes para desarrollar una FA [Benjamin *et al.*, 1994] pero también son reconocidos factores de riesgo tanto tromboembólico como hemorrágico una vez desarrollada la FA.

Para estratificar a los pacientes según el riesgo de eventos adversos que presentan se han diseñado diversas escalas, que como ya hemos señalado, se han ido modificando progresivamente a luz de la evidencia publicada.

En un estudio de cohortes, con 11245 pacientes, Baruch sugiere que los pacientes de riesgo alto se benefician de estrategias terapéuticas más agresivas que lo pacientes de riesgo moderado [Baruch *et al.*, 2007]. Se ha intentado evaluar el riesgo individual de ictus y tromboembolia en pacientes con FA en función de sus características clínicas [Singer *et al.*, 2009] para así establecer su INR diana óptimo, o para mejorar las decisiones de profilaxis antitrombótica en determinadas ocasiones, pero sin éxito hasta la fecha.

En la asignación del riesgo trombótico, se han ido incluyendo nuevos factores de riesgo, y así la escala CHA₂DS₂-VASc perfecciona la asignación de puntos de la escala CHADS₂ al incluir estos nuevos factores. Dicha escala ha sido validada en varias cohortes independientes [Lip *et al.*, *Chest*, 2010; Lip *et al.*, *Stroke*, 2010; Olesen *et al.*, 2011; Lin *et al.*, 2011; Olesen *et al.*, 2012], y al

compararla con otros esquemas de estratificación de riesgo, se ha observado que la escala CHA₂DS₂-VASc identifica mejor a los pacientes con un riesgo tromboembólico realmente bajo (diferenciándolos mejor de los de riesgo moderado), sin detrimento de la identificación de los pacientes de alto riesgo.

En nuestra población, hemos observado un valor predictivo moderado de la escala CHA₂DS₂-VASc (<70%) en relación tanto a los eventos tromboticos como a la mortalidad, a diferencia de los datos de estudios previos, probablemente debido al efecto de la anticoagulación. Esto resultaba esperable, ya que la capacidad discriminativa de la escala es menor una vez iniciada la anticoagulación. El buen control de la TAO, el uso de acenocumarol y una población de pacientes más estable en nuestro estudio podrían explicar el moderado observado valor del estadístico c.

Pero de forma interesante, el sistema de puntuación de la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc puede ser además un instrumento útil para predecir eventos adversos, más allá del riesgo tromboembólico, en pacientes con FA anticoagulados de forma crónica. Observamos que el incremento de 1 punto en dicha escala (en pacientes de alto riesgo, es decir a partir una puntuación mínima de 2) aumenta de manera constante el riesgo de sufrir eventos adversos (RR de 1,23) o de muerte (RR: 1,36). Así pues, la estratificación en diversas categorías de riesgo basada en el cálculo de la escala CHA₂DS₂-VASc refleja, en nuestra población, la realidad del riesgo de eventos adversos en pacientes con FA en tratamiento anticoagulante oral.

Paralelamente, también se ha descrito como el riesgo de sangrado aumenta conforme al riesgo trombótico (medido mediante la escala CHADS₂) y se han encontrado tasas de hemorragia mayor sustancialmente superiores en aquellos pacientes con puntuaciones de CHADS₂ ≥ 3 [Hylek *et al.*, 2007]. Asimismo, en otra cohorte de pacientes mayores, los antecedentes de accidente cerebrovascular (que otorga una puntuación mínima de 2 puntos en la escala CHADS₂) se asociaron con un alto riesgo de sangrado durante el tratamiento anticoagulante [Poli *et al.*, 2009]. Sin embargo, no hemos podido demostrar un valor predictivo de la escala CHA₂DS₂-VASc respecto al riesgo de hemorragia, lo que podría ser debido a las características de nuestra población (anticoagulados de forma estable, y por tanto con menor riesgo de sangrado que pacientes al inicio de la anticoagulación o con INR lábil).

Además, el riesgo hemorrágico se acrecenta con la TAO. Esto se debe a que muchos factores de riesgo tromboembólico, incluidos en la conocida escala CHADS₂, también se encuentran relacionados con un mayor riesgo de hemorragia asociada a la anticoagulación [Lip *et al.*, 2011]. Así, en una revisión sistemática, ciertas características, como la edad avanzada, la HTA no controlada, los antecedentes de cardiopatía isquémica, de enfermedad cerebrovascular, la anemia o los antecedentes de sangrado y el uso concomitante de otras drogas como agentes antiplaquetarios, se han identificado como factores de riesgo de sangrado relacionado con la anticoagulación [Hughes *et al.*, 2007].

Nuestro estudio también identifica la edad avanzada, el sexo masculino, la insuficiencia renal, los antecedentes de sangrado previo, el consumo de alcohol y la concomitancia de enfermedades neoplásicas como factores de riesgo independientes para el sangrado en esta cohorte. Cabe reseñar, que el género no ha sido identificado como factor de riesgo en la revisión sistemática realizada por las británicas guías de práctica clínica (UK-NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) guidelines) y no se incluye en la escala HAS-BLED, aunque otras escalas contemplan el sexo femenino como un factor de riesgo de hemorragia [Kuijjer *et al.*, 1999; Shireman *et al.*, 2004].

Corroborando publicaciones anteriores acerca del valor predictivo de sangrado mayor de la escala HAS-BLED [Pisters *et al.*, 2010; Lip *et al.*, 2011], demostramos que las tasas de sangrado sólo superan a las de eventos trombóticos para puntuaciones de HAS-BLED >3. Pero además, en este estudio, hemos demostrado por primera vez que la escala HAS-BLED no sólo es útil en la evaluación del riesgo de sangrado, si no que además, tiene valor predictivo para eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes anticoagulados por una FA.

En nuestra cohorte, la tasa de hemorragia mayor en pacientes mayores de 75 años fue de 4,2%/año, siendo superior a la de la cohorte entera (3,6%/año) y casi el doble que la observada en pacientes menores de 75 años (2,5%/año). Varios estudios han demostrado que los pacientes ancianos presentan mayor riesgo de sangrado [Hylek *et al.*, 2007; Poliet *et al.*, 2009; Fang *et al.*, 2004]. Sin embargo, la TAO sigue siendo el tratamiento más eficaz para

la reducción de los ACVs y cabe destacar que presenta similares tasas de sangrado que el tratamiento antiplaquetario, especialmente entre los ancianos [Mant *et al.*, 2007; Van Walraven *et al.*, 2009]. Sin embargo, en nuestro estudio no identificamos el tratamiento concomitante de anticoagulante oral con aspirina (u otros antiagregantes) como un factor de riesgo de sangrado, probablemente debido al bajo número de pacientes (17%) con ambos fármacos en nuestra población.

Similar a lo publicado en la escala HEMORR₂AGES [Gage *et al.*, 2006] y en la escala de riesgo de Kuijer [Kuijer *et al.*, 1999], también identificamos los antecedentes de neoplasia maligna como un factor de riesgo de sangrado. Aunque es importante señalar que en el momento de la inclusión, ninguno de nuestros pacientes recibía quimioterapia ni radioterapia, y su supervivencia esperada era de más de 6 meses.

Las escalas CHADS₂ y HAS-BLED fueron capaces de identificar a los pacientes con riesgo de sangrado, con un RR de 1,96 y 1,23, respectivamente. De hecho, los pacientes con un CHADS₂ bajo (es decir 0-1) presentan un menor riesgo de sangrado mayor que los pacientes con CHADS₂ ≥2. Cabe destacar, como hemos señalado previamente, que las tasas de sangrado solo exceden a las de eventos trombóticos para puntuaciones de HAS-BLED >3. Este hecho, corroborado por nuestros datos, es en el que se basan las directrices actuales al recomendar precaución y/o revisiones más frecuentes en aquellos pacientes con una puntuación en la escala HAS-BLED ≥3 [Camm *et al.*, 2010], ya que debido a su alto riesgo cardiovascular / tromboembólico, los

anticoagulantes orales no está contraindicados *per se* (la relación riesgo/beneficio podría ser potencialmente peor si los pacientes no fuesen tratados).

Curiosamente, en cuanto a la predicción de eventos hemorrágicos, el estadístico c fue similar para la escala HAS-BLED y el análisis multivariado, lo que muestra, esencialmente, que la escala HAS-BLED, aunque mucho más simple, realiza una predicción en nuestra población igual de precisa que un análisis multivariado. De hecho, mientras que un modelo de análisis multivariante es mucho más complejo, la escala HAS-BLED es sencilla y práctica, y por tanto más útil en la práctica clínica cotidiana.

También demostramos que una puntuación en la escala HAS-BLED ≥ 3 es un factor de riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad, que son hechos significativamente influenciados por la TAO. Por ejemplo, en el metanálisis realizado por Hart *et al.*, la TAO no sólo reduce los ACVs en comparación con placebo (o tratamiento control), sino que también reduce los eventos cardiovasculares y la mortalidad [Hart *et al.*, 2007]. Además, entre los pacientes ancianos, la TAO tiene un mayor beneficio neto en cuanto a ACVs y eventos cardiovasculares, que aumentan con la edad – a costa de un discreto incremento de eventos de sangrado mayor [van Walraven *et al.*, 2009]. Cabe reseñar que ya en estudios anteriores de nuestro grupo, se ha descrito la capacidad predictiva de la puntuación CHADS₂ para predecir eventos cardiovasculares en pacientes con FA anticoagulados de forma estable [Roldán *et al.*, 2011], y los principales factores de riesgo para eventos cardiovasculares

fueron la edad ≥ 75 años y la insuficiencia cardíaca aguda. Esto no es sorprendente ya que se estima que la incidencia de eventos trombóticos (incluyendo ACVs, infarto de miocardio y muerte de causa vascular) en población anciana anticoagulada por FA es de 5,9%/año [Mant *et al.*, 2007].

Como era de esperar, la edad ≥ 75 años, la diabetes, la insuficiencia cardíaca, los ACVs previos y los antecedentes de neoplasia maligna fueron factores de riesgo independientes de mortalidad global en nuestro estudio. El hábito tabáquico también resultó ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en nuestra población, concordante con otros estudios en poblaciones sin FA [Pencina *et al.*, 2009].

Dada la naturaleza multifactorial tanto de los eventos cardiovasculares como de la mortalidad, no resulta sorprendente que el poder predictivo de los análisis multivariados fuese ligeramente mejor *per se* tanto para eventos cardiovasculares (estadístico C de 0,66) como para mortalidad (estadístico C de 0,77), en comparación con la puntuación HAS-BLED (estadístico C de 0,58 y 0.62, respectivamente - aunque para eventos cardiovasculares, los intervalos de confianza al 95% se superponen con los derivados para el análisis multivariado). Sin embargo, hay que recordar que nuestra hipótesis no era demostrar que la escala HAS-BLED fuese la más exacta para predecir eventos cardiovasculares o muerte (ya existen escalas ampliamente validadas en este aspecto), sino mostrar cómo la escala HAS-BLED puede estar relacionada tanto con eventos hemorrágicos como con trombóticos, dado el fuerte vínculo entre riesgo trombótico y hemorrágico y por lo tanto, a la mortalidad. Además,

hay que recordar que la puntuación HAS-BLED fue diseñada para predecir el sangrado (con muy buenos resultados según nuestro análisis) en lugar de eventos trombóticos *per se*.

Por último, y en lo que alcanza nuestro conocimiento, hemos validado por primera vez la escala HAS-BLED en pacientes consecutivos que se hallaban en tratamiento con acenocumarol (en lugar de warfarina). Este fármaco es el AVK más frecuentemente utilizado en España, cuya principal diferencia con la warfarina es una vida media mucho más corta (9 horas para acenocumarol vs 36-42 horas para warfarina [Ansell *et al.*, 2008]). Cabe destacar que, aunque son escasos los estudios que han comparado los efectos terapéuticos del acenocumarol con los de la warfarina, este parece conducir a un TTR menos estable [Pattacini *et al.*, 1994; Oliva *et al.*, 2008], si bien, dados nuestros criterios de inclusión, no observamos este inconveniente en nuestra población.

Los pacientes con FA constituyen una población de alto riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad. Varios estudios (como los de Boos *et al.*, 2006; Olesen *et al.*, 2011 y Poli *et al.*, 2011) han reportado que el riesgo de tromboembolismo y de sangrado en pacientes con FA anticoagulados pertenecientes al 'mundo real' (esto es, fuera de ensayos clínicos) es superior al estimado inicialmente. Esto se debe a unas primeras estimaciones basadas en pacientes que participaban en ensayos clínicos, y por tanto cuidadosamente seleccionados, mientras que los pacientes de la práctica clínica habitual tienden a ser mayores, con más comorbilidades asociadas y polifarmacia,

todos ellos factores que pueden hacer más difícil la estimación precisa del riesgo de ACV.

Además, la FA se ve a menudo complicada por otros eventos cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio y muerte de causa vascular, debido a la presencia de varios factores de riesgo relacionados con la aterosclerosis (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia), cuyo control puede afectar de forma significativa tanto a la supervivencia global como a la tasa de eventos. De hecho, varios factores de riesgo cardiovasculares empleados en la escala CHADS₂ también resultan determinantes en el pronóstico de pacientes con enfermedad vascular. El estudio REACH (reducción de la aterotrombosis para salud continuada, **RE**duction of **A**therothrombosis for **C**ontinued **H**ealth) demostró que la escala CHADS₂ es también un buen sistema de puntuación para predecir eventos cardiovasculares en pacientes con (y a riesgo de) aterotrombosis [Barthelemy *et al.*, 2009]. En el caso de nuestros pacientes, con un alto riesgo de aterosclerosis, la TAO podría no controlar totalmente el riesgo cardiovascular, ya que este se ve influenciado por ciertos factores de riesgo (como el colesterol, o el tabaco) y los datos acerca del control de estos factores durante el seguimiento son escasos.

Por otra parte, de forma más reciente se ha afirmado que la escala CHADS₂ predice los ACVs/AITs en pacientes con enfermedad coronaria estable y sin FA [Welles *et al.*, 2011]. También hemos visto que la escala de riesgo CHADS₂ tiene un gran valor predictivo de eventos cardiovasculares

adversos, como objetivo compuesto de eventos trombóticos, mortalidad global y muerte cardiovascular [Roldán *et al.*, 2011].

Así pues, algunos biomarcadores pueden ayudar a mejorar la estimación del riesgo clínico, y en el presente estudio, hemos evaluado la utilidad clínica de la hsTnT, un conocido marcador de lesión cardíaca, y de la hsIL6, un marcador de inflamación, en una gran cohorte de pacientes con FA anticoagulados de forma estable, para evaluar los eventos adversos trombóticos y cardiovasculares, así como la mortalidad, incluida la mortalidad de causa cardiovascular. Además, hemos visto como títulos altos de hsIL6 y hsTnT tenían un efecto aditivo sobre las escalas de estratificación de riesgo clínico, mejorando el valor predictivo tanto de la escala CHADS₂ como de la escala CHA₂DS₂-VASc.

Además, hemos demostrado cómo el aumento de la concentración plasmática de hsTnT y hsIL6, se asocia a un pronóstico adverso en pacientes con FA, en estrecha relación con los eventos cardiovasculares y la mortalidad.

Las troponinas cardíacas son componentes del aparato contráctil de los cardiomiocitos y son liberadas en situaciones de necrosis miocárdica en pacientes con síndrome coronario agudo [Gupta *et al.*, 2007]. Nuevos ensayos para detectar títulos altamente sensibles de troponinas cardíacas han mejorado la precisión en el límite inferior de detección. Estos títulos altamente sensibles de troponinas cardíacas se encuentran asociados de forma independiente con eventos adversos y han demostrado ser muy útiles en el diagnóstico precoz del infarto agudo de miocardio [Reichlin *et al.*, 2009]. Las troponinas también tienen

significado pronóstico en la insuficiencia cardíaca [Latini *et al.*, 2007]. En la población general, incluso concentraciones mínimamente elevadas de TnT pueden representar lesiones cardíacas subclínicas, que podrían tener importantes consecuencias clínicas [Wallace *et al.*, 2006], y así, los valores de hsTnT detectables en sujetos sin enfermedad cardiovascular se han asociado con mayor incidencia de cardiopatía coronaria, mortalidad e insuficiencia cardíaca [Saunders *et al.*, 2011].

En el presente estudio, realizado en pacientes del ‘mundo real’, valores plasmáticos detectables de hsTnT se relacionan con eventos cardiovasculares adversos, además de ser también predictivos de ACVs de etiología trombótica. Los resultados publicados recientemente en el ensayo RE-LY indican que altas concentraciones de troponina I son predictivas de mortalidad y ACV en una cohorte (extraída de un ensayo) de pacientes con FA [Hijazi *et al.*, 2012]. En este contexto, encontramos resultados similares, ya que títulos elevados de hsTnT se asociaron específicamente con ACVs. Un estudio reciente también reveló que pequeñas elevaciones de troponina I en el momento del ingreso hospitalario se asociaron con eventos cardiovasculares adversos (como infarto de miocardio, revascularización) y con mortalidad en pacientes con FA [Van den Bos *et al.*, 2011].

La principal diferencia de dicho estudio con nuestra población fue el momento de la determinación de biomarcadores, porque Van den Bos *et al.* [Eur Heart J, 2011] midieron la troponina en pacientes con eventos agudos, mientras que nosotros estudiamos a pacientes ambulatorios estables sin

eventos cardíacos en los 6 meses previos. Pero incluso en este contexto, aproximadamente un tercio de nuestros pacientes 'estables' tenían títulos más altos de hsTnT que el punto de corte propuesto para el infarto de miocardio, a pesar de la ausencia de historia clínica compatible, inestabilidad hemodinámica ni cambios compatibles en el electrocardiograma, que sugiriesen cualquier tipo de evento cardíaco agudo.

Se han descrito varios mecanismos asociados con el aumento de la concentración de TnT, generalmente relacionado con disfunción micro-vascular coronaria, que se observa en pacientes con HTA, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca crónica e hipertrofia ventricular izquierda [Camici *et al.*, 2007]. Estudiamos una población con alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, con más del 80% de los pacientes hipertensos, un 30% con hipercolesterolemia y un 25% de diabéticos. Además, más de un tercio de los pacientes (36%) padecía de insuficiencia cardíaca y un 19% tenía antecedentes de enfermedad coronaria. En este ámbito clínico, no es posible establecer si el aumento de TnT es debido a la FA *per se*, o si se debe a factores de riesgo cardiovascular coexistentes, pero demuestran un claro daño miocárdico en estos pacientes.

No hay ninguna explicación clara para la asociación entre títulos altos de hsTnT y los ACVs. La formación de trombos en la aurícula izquierda cumple con la tríada propuesta por Virchow para la trombogénesis; estos pacientes con una función contráctil pobre y un daño endotelial severo quizás son más propensos a la formación de trombos y embolización. Cabe reseñar que no

podemos distinguir entre los ACVs cardioembólicos y los isquémicos, y por tanto, la relación observada entre los valores de hsTnT y los ACVs en pacientes con FA podría relacionarse más con daño (o disfunción) endotelial generalizado y aterotrombosis local, que con tromboembolismos de la aurícula izquierda *per se*.

Algunos marcadores inflamatorios, como la IL6, también son biomarcadores relevantes en esta población de pacientes, con alto riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Una revisión sistemática de 17 estudios prospectivos mostró un odds-ratio global de 1,61 (IC 95%: 1,42-1,83) para presentar enfermedad cardíaca isquémica en pacientes con un aumento de dos desviaciones estándar en la concentración de IL6 circulante [Danesh *et al.*, 2008]. De forma destacable, las concentraciones de IL6 han demostrado implicaciones pronósticas en un pequeño estudio piloto con pacientes FA [Conway *et al.*, 2004]. Muchos estudios también han demostrado títulos elevados de otro marcador inflamatorio, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) en pacientes con FA [Chung *et al.*, 2001].

Aunque los marcadores de inflamación, principalmente la IL6 y la PCR, están asociados con un mayor riesgo de tromboembolismo en pacientes con FA [Conway *et al.*, *Am Heart J*, 2004; Conway *et al.*, *JACC*, 2004], concentraciones elevadas de hsPCR se correlacionan de forma consistente con riesgo cardiovascular, aunque no con el futuro desarrollo de FA [Boos *et al.*, 2006]. Previamente, habíamos demostrado concentraciones elevadas de IL6 en pacientes con FA, aunque podrían estar más relacionadas con variables

clínicas de los pacientes, en lugar de la presencia de FA per se [Roldán *et al.*, 2003]. Además, los altos valores de hsIL6 se asociaron específicamente con el síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca aguda.

Dado el papel central que la inflamación juega en la aterotrombosis podría ser el mecanismo común que ligase los factores de riesgo con la formación de la lesión y su tendencia a provocar complicaciones trombóticas, apoyando el poder predictivo de biomarcadores de inflamación en amplias categorías de individuos [Libby *et al.*, 2006]. Otro estudio anterior ha demostrado cómo el CD40 ligando soluble (otro biomarcador proinflamatorio) es capaz de predecir eventos cardiovasculares, incluyendo ACV isquémico e infarto de miocardio, en una población de pacientes con FA de alto riesgo cardiovascular [Ferro *et al.*, 2007]. De hecho, nuestro estudio demostró la capacidad predictiva de la hsIL6 respecto a eventos cardiovasculares y, de forma significativa, respecto a la mortalidad. Para los pacientes con aterotrombosis y FA, el riesgo de muerte es considerablemente mayor en comparación con pacientes sin FA [Depta *et al.*, 2010].

No obstante, persiste la incertidumbre acerca de si los títulos elevados de hsTnT o hsIL6 constituyen un factor predictivo del riesgo de ACVs en pacientes con FA o si simplemente aportan una medida de gravedad (o del 'peso' de la enfermedad) de factores clínicos previamente identificados. Cabe reseñar que tanto la hsTnT como la hsIL6 mantienen su significación estadística, incluso después de ajustar por los esquemas actuales de estratificación de riesgo clínico para eventos trombóticos.

Por otra parte, hay que recordar la alta prevalencia de FA en los pacientes con 'aterosclerosis o con más de 3 factores de riesgo aterotrombóticos', y que la incidencia anual de acontecimientos cardiovasculares fatales y/o no fatales en los pacientes con aterotrombosis que tienen FA es significativamente mayor que los pacientes sin FA [Goto *et al.*, 2008]. El estudio danés de dieta, cáncer y salud ('Danish Diet, Cancer and Health study') mostró la presencia conjunta de infarto de miocardio y de vasculopatía periférica junto a la FA en 3,7% y 10,0% respectivamente. Ambos se asocian a una mayor incidencia de ictus y de muerte tanto en el análisis univariado como en el multivariado, aún tras ajustar los datos según la escala CHADS₂ [Rasmussen *et al.*, 2011]. Además, la enfermedad vascular, cuando se presenta con otras comorbilidades clínicas subyacentes (tales como edad entre 64 y 75 años, sexo femenino o hipertensión) aumenta constantemente el riesgo de ictus y/o muerte en pacientes con FA, incluso en el seguimiento realizado a los 1, 5 y 10 años [Olesen *et al.*, 2011].

El ITB, marcador de arteriopatía periférica, alcanza valores patológicos de forma prevalente en los pacientes con FA. De hecho, los pacientes con un ITB patológico tienen una puntuación media más elevada en la escala CHADS₂ en comparación con aquellos pacientes que presentaban un ITB normal. Cabe destacar que el ITB es un predictor independiente de mortalidad incluso tras ajustar según la escala CHADS₂. También confirmamos observaciones previas respecto al valor predictivo de la escala HAS-BLED respecto a los sangrados mayores [Pisters *et al.*, 2010; Lip GYH *et al.*, 2011]. Además, encontramos una

asociación entre el ITB patológico y los eventos hemorrágicos mayores [RR: 2,47], incluso con valores ajustados según la escala HAS-BLED.

Así, tener un ITB patológico en nuestra población es un marcador de riesgo para mortalidad tanto global como de causa hemorrágica. Esto es un reflejo más de la estrecha relación entre el riesgo trombo-embólico y el hemorrágico, que hemos descrito anteriormente.

También encontramos que un ITB patológico está relacionado con la diabetes mellitus ($p=0,012$), la enfermedad coronaria ($p=0,009$) y la insuficiencia cardíaca ($p=0,026$), corroborando estudios anteriores [McDermott *et al.*, 2005]. No obstante, no se encontró ninguna relación con otros factores de riesgo cardiovascular convencionales, tales como HTA, hipercolesterolemia o hábito tabaquico activo. Mientras que la HTA es un factor de riesgo establecido para la enfermedad coronaria, su asociación con la arteriopatía periférica es cuestionable [Fowkes *et al.*, 1992; Smith *et al.*, 1990] y por tanto lo es su relación con el ITB.

La asociación de un ITB bajo con la mortalidad global, mortalidad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria e ictus se ha observado previamente, en cohortes de pacientes sin FA [Heald *et al.*, 2006]. Nuestros datos complementan resultados anteriores y apoyan la medición sistemática del ITB en pacientes con enfermedad aterotrombótica conocida [Wattanakit *et al.*, 2007]. El ITB puede ayudar a identificar individuos asintomáticos con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, lo que resulta especialmente útil en aquellos pacientes clasificados como de riesgo bajo o intermedio por las

escalas de estratificación, puesto que varios estudios han demostrado una prevalencia de ITB patológico (que trasluce enfermedad coronaria), entre los individuos no identificados como de riesgo elevado por la escala de riesgo convencional basada en el estudio Framingham [Dhangana *et al.*, 2011]. De forma similar, un estudio poblacional publicado en España sobre la prevalencia de la arteriopatía periférica también ha demostrado que una proporción substancial de pacientes con ITB < 0,9 son clasificados como de riesgo intermedio o bajo y que la adición de esta medida aumentaría el número de pacientes de riesgo elevado, particularmente entre las mujeres [Ramos *et al.*, 2009]. En el presente estudio, demostramos como el ITB es un predictor independiente de mortalidad global, incluso tras ajustar según la escala CHADS₂.

Limitaciones

Con el fin de obtener una cohorte homogénea y excluir variables relacionadas con la adherencia terapéutica y la fluctuación del INR, incluimos únicamente pacientes anticoagulados de forma estable. Esto podría acarrear un sesgo de selección ya que se excluyeron los pacientes inestables que son más propensos a tener eventos adversos. Por el mismo motivo, se trata de pacientes ‘experimentados’ en el tratamiento con cumarínicos; es decir, hemos reclutado a una población con buen control de la anticoagulación, lo que puede haber reducido los sangrados y los eventos trombóticos debidos a fluctuaciones de la anticoagulación. Se sabe que en pacientes anticoagulados,

el riesgo tanto de sangrado como de eventos tromboembólicos es más elevado durante el período inmediatamente posterior al inicio de la TAO [García *et al.*, 2010].

Sin embargo, de esta forma el valor de los biomarcadores no puede ser atribuible a un mal control de la anticoagulación.

A diferencia de otros estudios de cohortes clínicas, en los que los pacientes suelen presentar un TTR del 60 al 75%, hemos reclutado una población con un buen control de la anticoagulación y por lo tanto, nuestra cohorte puede no representar a todos los pacientes de la 'vida real'; de hecho, el TTR tiene una relación significativa con los resultados adversos, ya que con buen control del INR, el riesgo de sangrado es mucho menor [Wan Y *et al.*, 2008]. Por lo tanto, nuestros resultados podrían no ser aplicables en pacientes con una anticoagulación inestable (con TTR bajo), que son más propensos a sufrir eventos adversos, o en pacientes en una fase inicial del tratamiento con cumarínicos, en los que es más probable la aparición de eventos adversos (tanto trombóticos como hemorrágicos) [Hylek *et al.*, 2007; Wan *et al.*, 2008]

Por otra parte, mientras que el TTR en el momento de la inclusión era fue del 100%, no tenemos detalles de la evolución del mismo durante el período de seguimiento.

En consecuencia, el riesgo hemorrágico relativamente bajo y la anticoagulación basada en el acenocumarol, junto con el TTR más alto al inicio del estudio en nuestra cohorte, puede hacer que se trate de una población más

estable, con un reducido riesgo trombótico y hemorrágico. En futuras investigaciones se podría explorar la repercusión clínica y el valor predictivo del CHA₂DS₂-VASc en los pacientes con TTR del 60-65% con una anticoagulación basada en el acenocumarol (ya que en las poblaciones tratadas con warfarina se observa un valor predictivo uniforme para los eventos trombóticos y hemorrágicos con la evaluación basada en la CHA₂DS₂-VASc) o con una puntuación HAS-BLED >3.

Sin embargo, la gran fuerza de nuestro estudio es la inclusión de pacientes de forma consecutiva, que asisten de forma ambulatoria a nuestra clínica de anticoagulación, ya que la mayor parte de los esquemas actuales de estratificación del riesgo derivan de los grupos control (sin tratamiento) de ensayos clínicos históricos, con factores de riesgo definidos y limitados -en los que hay que tener en cuenta que tan solo incluyeron en la asignación aleatoria final a menos de un 10% de los pacientes inicialmente reclutados para el ensayo. Posteriormente, se han realizado estudios de validación (como es el caso de algunos meta-análisis recientes), no basados en cohortes de ensayos clínicos, si no aplicando los esquemas de estratificación del riesgo de ictus a pacientes no seleccionados identificados en la práctica clínica general para comparar su nivel predictivo [Lip *et al.*, *Chest* 2010; Lip *et al.*, *Stroke*, 2010; Olesen *et al.*, 2011; Lip *et al.*, 2011]. Sin embargo, debido a esto, la capacidad predictiva de estas escalas en pacientes bajo tratamiento con cumarínicos no está tan validada [Poli *et al.*, 2009].

Además, el aumento exponencial de la tasa de ictus, descrito anteriormente [Gage *et al.*, 2001], es amortiguado para puntuaciones CHA₂DS₂-VASc más altas, probablemente por el reducido número de pacientes con alto riesgo de ictus en nuestro estudio. Esto puede ser una limitación para alcanzar diferencias estadísticas. La escala CHA₂DS₂-VASc es un perfeccionamiento de la escala CHADS₂ y aporta una discriminación consistentemente mejor de los pacientes de riesgo bajo y moderado [Azoulay *et al.*, 2010], al tiempo que da un resultado igual de bueno en la identificación de los pacientes con un riesgo tromboembólico alto. Así pues, el aumento exponencial del riesgo de ictus con el esquema CHADS₂ puede ser lábil cuando se evalúa mediante el CHA₂DS₂-VASc, debido al mayor riesgo de estratificar en mayor número de categorías de riesgo alto.

Por otra parte, sabemos que la inclusión de un ITB >1,4 podría potencialmente confundir nuestros resultados pues se ha demostrado estar asociado a un riesgo cardiovascular más alto pero también con la calcificación de la capa media arterial derivada de la diabetes. Esto podría actuar como factor de confusión ya que la diabetes se incluye tanto en la escala CHADS₂ y como HAS-BLED.

Por último, reflejar que hemos estudiado una población de origen caucásico, sin ninguna prevalencia de otras razas, por lo que nuestros resultados deben ser específicos para nuestra población de pacientes y tal como fueron tratados. Antes de incluir el ITB en los esquemas actuales de

estratificación de riesgo, se debería explorar dicha medida otros estratos de riesgo (y no de alto riesgo trombótico como nuestra población).

Conclusiones

CONCLUSIONS

In conclusion, we have demonstrated in several ways the close relationship between thrombosis and bleeding.

CHA₂DS₂-VASc score is a good predictor of adverse cardiovascular events. However, we could not find a predictive value of CHA₂DS₂-VASc score for bleeding risk in our cohort. Inclusion criteria (only patients steady on OAC) as well as median punctuation reached in HAS-BLED score for our cohort (median 2 [IQR: 2-3]) can explain a quite low bleeding risk of our population, leading to less bleeding events. But we found, according to previous literature [Hylek *et al.*, 2007], that bleeding rates only get over thrombotic rates for HAS-BLED scores over 3.

We also show the predictive value and usefulness of the HAS-BLED score for predicting major bleeding, in a large cohort of consecutive patients taking acenocoumarol. This simple risk score can be used in everyday clinical practice as an easy risk assessment tool in anticoagulated AF patients.

In our study, we shown for the first time that the HAS-BLED score was not only useful in assessment of bleeding risk, but it has some predictive value for cardiovascular events and mortality (all-causes) in anticoagulated AF patients.

In a large cohort of anticoagulated permanent/paroxysmal AF patients, both hsTnT and hsIL6 levels were independent predictors for cardiovascular events

and death over > 2 years follow-up. The addition of hsTnT and/or hsIL6 resulted in an improved prediction performance of the CHA₂DS₂-VASc and CHADS₂ clinical risk stratification schemes. These biomarkers may potentially be used to refine risk stratification in AF.

An abnormal ABI is common in AF patients and ABI was an independent predictor for all-cause mortality, even after adjusting for CHADS₂ score. ABI was also an independent predictor for major bleeding, even after adjusting for the HAS-BLED score. The use of ABI could be a useful tool for improving risk stratification of anticoagulated AF patients.



Resumen

ABSTRACT

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent cardiac rhythm disorder, with an increased prevalence as population get older. Its clinical burden lies in its high morbidity and mortality, due to an increased risk of stroke and thromboembolism [Wolf *et al.*, 1991].

A prothrombotic or hypercoagulable state in AF has been described, upon several underlying physiopathological mechanisms, which result in the fulfilment of Virchow's triad for thrombogenesis. Abnormal changes in flow are evident by stasis in the left atrium (seen as spontaneous echocontrast), allowing a prolonged interaction between blood components. Progressive atrial dilatation leads to endocardial denudation, and oedematous or fibroelastic infiltration of the extracellular matrix (indeed, endothelial damage). Additionally, abnormal changes in blood constituents appear, including haemostatic and platelet activation, as well as inflammation and growth factor changes. [Watson *et al.*, 2009]

In addition to this prothrombotic state, the risk of adverse events rises with the coexistence of other cardiovascular risk factors such as heart failure, hypertension, diabetes or prior thromboembolism common on these elderly patients, leading to a roughly variable risk [Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. 2007]. As AF and atherothrombosis share many etiological risk factors (eg, increasing age, obesity, diabetes, heart failure, and hypertension),

the prevalence of AF in patients with established atherothrombosis (11.7%) or risk factors for atherothrombosis (6.2%) is substantially higher compared with the general population (2.3%) [Depta *et al.*, 2010]. Moreover, the presence of peripheral artery disease confers a poor prognosis in AF, with high rates of mortality, cardiovascular events, and stroke [Conway *et al.*, 2004; Goto *et al.*, 2008 and Frost *et al.*, 2000].

Therefore, oral anticoagulation (OAC) is highly effective preventing stroke and mortality, compared to placebo/control [Hart *et al.*, 2007], and the decision of thromboprophylaxis has classically been based on stroke risk, as assessed by different stroke risk stratification schemes [Lip *et al.*, 2007]. The main OAC drugs were dicumarin, which, by blocking the incorporation of vitamin K, induce the synthesis of non-functioning coagulation factors; although new ones -targeting directly some coagulation factors- are being developed. The dicumarin dose required to achieve therapeutic anticoagulation varies according to multiples factors, and therefore must be regularly monitored. Dicumarin therapy is monitored using the international normalized ratio (INR), a mathematical conversion of the prothrombin time, which was established as a means of normalizing results regardless of different reagents used. An INR of 2-3 is usually considered therapeutic for AF patients.

Besides, most of actual stratification risk schemas were developed in the last years after clinical trials cohorts, not treated with warfarin, and those patients were carefully selected, including less than 10% of initially considered ones. In fact, several studies have reported a higher risk of thromboembolism

and bleeding with thromboprophylaxis in 'real world' AF patients outside of clinical trials [Boos *et al.*, 2006; Olesen *et al.*, *Thromb Haemost* 2011; Olesen *et al.*, *J Thromb Haemost* 2011 and Poli *et al.*, 2011]. Actually, patients participating in trials are actually carefully selected, whereas AF patients in 'real life' clinical practice tend to be older, with associated co-morbidities and polypharmacy, which are factors that may make accurate estimation of stroke risk more difficult.

More recently, in order to improve those stratification scores, efforts are being done in looking for biomarkers allowing more accurate risk estimation. In that way, several biomarkers have been proposed to increase their predictive value, as endothelial damage markers (as von Willebrand factor), cardiac injury markers (as natriuretic peptides or troponins) and chronic inflammation markers (as C-reactive protein or interleukin 6).

Cardiac troponins are components of the contractile apparatus of cardiomyocytes and are released during myocardial necrosis in patients with acute coronary syndromes [Gupta *et al.*, 2007]. New hsTnT assays have improved precision at the lower limit of detection and have been shown to be very useful in the early diagnosis of acute myocardial infarction [Reichlin *et al.*, 2009], and are independently associated with adverse outcomes. Troponin also has prognostic significance in heart failure [Latini *et al.*, 2007]. In the general population, even minimally increased TnT may represent subclinical cardiac injury, which could have important clinical consequences [Wallace *et al.*, 2006], and thus, detectable hsTnT in subjects without cardiovascular disease has been

associated with incident coronary heart disease, mortality and heart failure [Saunders *et al.*, 2011].

Inflammatory markers, such as IL6, are also relevant biomarkers in this patient population, who are at risk of cardiovascular adverse events. A systematic review of 17 prospective studies showed an overall odds ratio of 1.61 (95% CI, 1.42,1.83) for subsequent risk of ischemic heart disease for a two standard deviation increase in circulating levels of IL6 [Danesh *et al.*, 2008]. Importantly, IL6 concentrations have demonstrated prognostic implications in a small pilot study with AF patients [Conway *et al.*, 2004]. Many studies have also shown that amounts of another inflammatory marker, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), are elevated in patients with AF [Chung *et al.*, 2001]. Although markers of inflammation, mainly IL6 and CRP, are associated with a risk of thromboembolism in AF [Conway *et al.*, *Am Heart J*, 2004, Conway *et al.*, *JACC*, 2004], raised hsCRP amounts consistently correlate with cardiovascular risk, although not with future AF development [Boos *et al.*, 2006]. Accordingly, we have previously demonstrated raised levels of IL6 in AF, which appear to be more related to clinical variables of the patients, rather than to the presence of AF per se [Roldán *et al.*, 2003]. Moreover, high hsIL6 levels were specifically associated with acute coronary syndrome and acute heart failure. Given that inflammation plays a central role in atherothrombosis, inflammation may be a common mechanism that links risk factors with lesion formation and their tendency to provoke thrombotic complications, supporting the predictive power of biomarkers of inflammation in broad categories of individuals [Libby *et al.*, 2006]. Another previous study has demonstrated how soluble CD40 ligand

(another pro-inflammatory marker) is able to predict cardiovascular events, including ischemic stroke and myocardial infarction, in an AF population at high risk [Ferro *et al.*, 2007]. For patients who have both AF and atherothrombosis, the risk of mortality is substantially higher when compared with patients without AF [Depta *et al.*, 2010].

In addition, various population-based cohort studies have shown that the Ankle Brachial Index (ABI, the ratio of systolic blood pressure in the ankle to that in the arm), used to diagnose peripheral arterial disease [Hirsch *et al.*, 2001], when <0.9 considerably increases mortality (all-cause and cardiovascular) and the risk of suffering a cardiovascular event (eg. myocardial infarction or stroke) [Doobay *et al.*, 2005, Diehm *et al.*, 2009]. This simple, reproducible, non-invasive and low cost test that can be used in daily clinical practice, helping to identify individuals who are at high risk of developing cardiovascular disease.

In our work, we first validate risk stratification scores, as CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED in our population, a 'real world' cohort of AF patients under oral anticoagulation with acenocoumarol. Then we show the accuracy of some biomarkers, as high sensitivity troponin T and interleukin 6; and finally we assess the utility of ABI, due to its excellent prognostic value, as predictor of mortality and adverse events in anticoagulated chronic non-valvular AF patients.

Methods

Patients

We recruited consecutive patients with permanent or paroxysmal AF on OAC from our outpatient anticoagulation clinic. In order to homogenize the cohort of patients, only patients who had an INR between 2.0 and 3.0 during the previous 6 months were included, so the time within the therapeutic range (TTR) of this period was about 100%. All patients were anticoagulated with acenocoumarol. Patients with prosthetic heart valves, acute coronary syndrome, stroke (ischaemic or embolic), valvular AF or any haemodynamic instability as well as patients who had hospital admission or surgical intervention in the preceding 6 months were excluded from the study. A history of malignancy was allowed if the patient's expected survival duration was more than 6 months and the patient was not receiving chemotherapy or radiotherapy at study entry. A complete medical history was recorded at inclusion. Follow-up was performed through visits to the anticoagulation clinic, the hospital electronic medical records system or, when unavailable or persisting doubts, by telephone interview.

The protocol study was approved by the Ethical Committee from Hospital Universitario Morales Meseguer, and patients gave informed consent to participation in the study.

Definitions

The HAS-BLED bleeding risk score was calculated as a measure of baseline bleeding risk, as the result of adding one point to hypertension,

abnormal renal/liver function (one point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (age over 65 years) and drugs/alcohol concomitantly (one point for each one), as described by Pisters *et al.*, *Chest* 2010. Based on our inclusion criteria at entry, labile INR was quantified as 0 in every patient.

Baseline stroke risk was assessed using the CHADS₂ (Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or TIA [Doubled]) and CHA₂DS₂-VASc [Cardiac failure or dysfunction, Hypertension, Age over 75 years [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled] – Vascular disease, Age between 65-74 and Sex category [Female]) scores, as described in recent guidelines [Gage *et al.*, 2001 and Lip *et al.*, 2010].

Adverse cardiovascular end-points (mainly thromboembolic) were defined as stroke/transient ischemic attack (TIA), peripheral embolism, acute coronary syndrome, acute heart failure and cardiac death. Bleeding events were assessed by the 2005 International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria, including fatal bleeding, and/or symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or bleeding causing a fall in hemoglobin level of 20 g/L (1.24 mmol/L) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells. Finally, we recorded all-cause mortality, and whether the cause of death was secondary to a cardiovascular end-point (stroke/TIA, peripheral

embolism, acute coronary syndrome, acute heart failure and cardiac death) or a haemorrhagic event.

Laboratory analysis

Blood samples were drawn atraumatically and without stasis into syringes preloaded with trisodium citrate (0.011 M). Platelet-poor plasma fractions were obtained by centrifugation at 4°C for 20 min at 2200 g. Aliquots were stored at -80°C to allow batch analysis. High sensitivity Troponin T (hsTnT) and high sensitivity Interleukin 6 (hsIL6) levels were assessed by electrochemiluminescence in an automated analyser (Cobas e 601; Roche Diagnostica, Mannheim, Germany).

Other measures

ABI was measured on nearly all participants at baseline. ABI was computed following the standard technique by dividing the highest systolic blood pressure of the *pedal* and *tibial* arteries by the highest value of brachial systolic blood pressure. The intrinsic variation in the cardiac rhythm related with AF modifies systolic blood pressure (which is used to calculate the ABI), and thus, we obtained three measures and calculated the mean value. An abnormal ABI was considered as <0.90 (peripheral vascular disease) or ≥ 1.4 (higher cardiovascular risk) whereas ABI ranging from 0.9 to 1.3 were 'normal ABI'. Moreover, we also recorded diagnosed peripheral vascular disease which only refers to symptomatic patients. Some differences among ABI and clinically-diagnosed peripheral vascular disease may be expected.

Statistical analysis

Continuous variables were tested for normality by the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables are presented as a mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range, IQR), as appropriate, and categorical variables as a percentage. Cox models were used to determine the association between clinical risk factors and bleeding, as well as cardiovascular events and mortality. The independent effect of clinical variables on prognosis was calculated using a Cox proportional hazard regression model, incorporating in the multivariate model only those values that showed p value <0.15 in the univariate analysis. To contrast prognostic accuracy, we constructed areas under the receiver-operating characteristic curve and calculated c-statistics. A $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

We explored the best cut-off points for hsTnT in our study population, and receiver-operating characteristic (ROC) curve analyses were generated to test the predictive discrimination of hsTnT to identify association with adverse events during follow-up. An identical procedure was performed with hsIL6 values. The cut-points of every biomarker with the best sensitivity and specificity were chosen.

Statistical analysis was performed using SPSS 15.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Results

We included 965 patients (50% male; median age 76, interquartile range, IQR 70-81 years). The median CHADS₂ risk score was 2 (IQR 2-3), and 77% of patients had a CHADS₂ risk score ≥ 2 . The median CHA₂DS₂-VASc score was 4 (3-5) and 94% had a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 . The median HAS-BLED score was 2 (2-3) and 29% of patients had a HAS-BLED score ≥ 3 . Median follow-up was 861 (718-1016) days. During this period, 103 patients (4.9%/year) experienced an adverse cardiovascular event, from whom 37 (1.8%/year) were strokes, 37 (1.8%/year) had an acute coronary syndrome and 27 (1.4%/year) had acute heart failure. During the same period, 75 patients (3.6%/year) presented with a haemorrhagic event; of these, 15 were intracranial haemorrhages (0.70%/year). Ninety-five patients (4.5%/year) died during the following up, 28 of them (1.3%/year) as a result of a thrombotic event and 8 (0.4%/year) as a result of a haemorrhagic one.

As said, AF patients constitute a high-risk population for cardiovascular events and mortality, and as clinical trials went by, some other factors appeared to be related to thrombotic risk, although in a less strength way. Therefore, the limitations held on CHADS₂ score, were tried to be solved in the new CHA₂DS₂-VASc score. As mentioned, the new CHA₂DS₂-VASc score included the 'classic' thrombotic risk factors and combined them with new, minor risk, ones. Predictive value of these thrombotic risk scores has been checked in independent cohorts, and it has been published that CHA₂DS₂-VASc score allows a more accurate identification of low risk patients, as well as keep on

identifying the high risk ones. [Lip *et al.*, *Chest* 2010],[Lip *et al.*, *Stroke* 2010], [Olesen *et al.*, 2011], [Olesen *et al.*, 2012], [Lin *et al.*, 2011].

CHA₂DS₂-VASc and adverse events

In our study, CHA₂DS₂-VASc score showed a c statistic for cardiovascular events of 0.61 (95% confidence interval 0.59-0.70; p<0.001), of 0.64 (95%CI 0.58-0.70; p < 0,001) for all-causes mortality, and of 0.61 (0.57-0.65; p < 0,001) for the combination of all major adverse events. The c statistic of CHA₂DS₂-VASc score did not reach the statistical significance regarding major bleeding end point [0.54; 95%CI (0.48-0.61); p = 0,179].

As expected according to literature, in our population CHA₂DS₂-VASc score showed to be useful in predicting adverse outcomes in AF patients under anticoagulant treatment. Indeed, increasing CHA₂DS₂-VASc score by only one unit in the punctuation reached had a significant impact on the occurrence of cardiovascular events [HR: 1.27 (1.13-1.44); P<0.001], mortality [HR: 1.36 (1.19-1.54); P<0.001]; and major adverse events [HR: 1.23 (1.13-1.34); P<0.001]. However, CHA₂DS₂-VASc score was not associated with major bleeding episodes [HR: 1.14 (0.98-1.32); p=0.092].

As previously described, AF patients are at high risk of both cardiovascular and hemorrhagic events [Lip *et al.*, 2011]. Common comorbidities such as age, diabetes, hypertension, chronic heart failure and cardiac valve disease are independent risk factors for AF [Benjamin *et al.*, 1994] but such risk factors are also well-recognized risk factors for stroke and

thromboembolism, as well as cardiovascular events. And when comparing bleeding and thrombotic risk, it is also to emphasize that some of the factors listed in thrombotic risk scores, as CHADS₂ or CHA₂DS₂-VASc, are also bleeding risk factors, as previous stroke, age, hypertension or renal impairment. Indeed, many risk factors for stroke are also associated with a higher risk for anticoagulation associated haemorrhage [Lip *et al.*, 2011; Roldán *et al.*, 2011].

As thrombotic risk stratification scores kept on developing, it appears clearly that some bleeding stratification risk score was also needed, in order to assess patients with more exhaustive control needs. With this purpose, the HAS-BLED score was developed and validated, and still remains the most used from bleeding risk scores [Pisters *et al.*, 2010].

Relation of major events to HAS-BLED score

On unadjusted analyses, the HAS-BLED score as a continuous variable was predictive for major bleeding events [Hazard Ratio, HR: 1.96 (1.60-2.41); p<0.001]; for intracranial haemorrhage, [HR: 2.70 (1.76-4.14); p<0.001]; for adverse cardiovascular events, [HR: 1.51 (1.27- 1.81); p<0.001], for stroke [HR: 1.70 (1.28-2.26); p<0.001] and for all-cause mortality, [HR: 1.68 (1.40- 2.01); p<0.001]. The HAS-BLED score had a c-statistic for bleeding of 0.70 (95%CI 0.64-0.76), p<0.001; whilst for adverse cardiovascular events, the c-statistic was 0.58 (95%CI 0.52-0.64), p=0.006; and for all cause mortality, the c-statistic was 0.62 (95%CI 0.56-0.67), p<0.001. Using statistical models with significant variables (but not including the HAS-BLED or CHADS₂ scores), the multivariate

analysis gave a c-statistic for bleeding of 0.75 (0.73-0.78); whilst for adverse cardiovascular events, the c-statistic was 0.66 (0.63-0.69); and for all cause mortality, the c statistic was 0.77 (0.75-0.80).

Interestingly, the c-statistics in predicting bleeding events were similar for both the HAS-BLED score and the multivariate analysis, essentially showing that the HAS-BLED score, whilst simple, performs 'as good as' a multivariate analysis in our population. Having a similar predicting value, the HAS-BLED score is simple and practical, whereas a multivariate analysis model is more complex and not useful for everyday clinical practice, supporting the wide use of HAS-BLED score. We also confirm previous observations on the predictive value of the HAS-BLED score for major bleeding [Pisters *et al.*, 2010; Lip *et al.*, 2011].

Our study identifies advanced age, male sex, renal impairment, past history of bleeding, current alcoholic consumption and malignancy as independent risk factors for bleeding in this cohort, which is consistent with previous findings in systematic review, where patient characteristics such as advanced age, uncontrolled hypertension, history of ischemic heart disease, cerebrovascular disease, anemia or a history of bleeding and the concomitant use of other drugs such as antiplatelet agents were identified as risk factors for anticoagulation-related bleeding complications [Hughes *et al.*, 2007]. Of note, gender was not identified in the systematic review for the UK-NICE clinical practice guidelines and the HAS-BLED score, although there are other scores

that recognized female sex as a risk factor for bleeding [Kuijjer *et al.*, 1999, Shireman *et al.*, 2004].

In our patients, the rate of major haemorrhage in patients aged >75 years was 4.2%/year, which was higher than the whole population (3.6%/year) and almost twice that seen in patients aged <75 years (2.5%/year). Several studies have shown that elderly patients are at greater risk of bleeding [Fang *et al.*, 2004; Hylek *et al.*, 2007; Poli *et al.*, 2009]. Nonetheless, OAC is still the most effective therapy for reducing stroke and of note, OAC is associated with similar rates of major bleeding to antiplatelet therapy, particularly among elderly people [Mant *et al.*, 2007, van Walraven *et al.*, 2009,]. We did not identify concomitant OAC and aspirin intake as a bleeding risk factor in our population, perhaps due to small numbers. Similar to the HEMORR₂AGES scheme [Gage *et al.*, 2006] and Kuijjer risk score [Kuijjer *et al.*, 1999], we also identified a past history of malignancy as risk factor for bleeding. It is important to note that none of our patients was having chemotherapy or radiotherapy, and their expected survival was more than 6 months, according to our inclusion criteria. Both the CHADS₂ and HAS-BLED scores were able to identify patients at risk of bleeding, with a HR of 1.96 and 1.23, respectively. Indeed, patients with a low CHADS₂ score (eg 0-1) have a lower major bleeding risk than those patients with CHADS₂ over 2. In our population, the incidence of both bleeding and adverse cardiovascular events was higher with increasing HAS-BLED score. Annual bleeding rates only exceeded thrombotic events at a HAS-BLED score >3, and were statistically significant for a HAS-BLED score >4 (p<0.05). Of note, that fact supports recommendations in current guidelines for caution and/or regular review in

patients with a HAS-BLED score >3 [Camm *et al.*, 2010]. Oral anticoagulation not being contraindicated per se, due to their high thromboembolic/ cardiovascular risk, as the risk-benefit ratio could potentially be worse if the patients remained untreated. Thus, bleeding risk increases with increasing CHADS₂ score, and (for example) Hylek *et al.* clearly described that the rate of major haemorrhage was substantially higher in those patients with CHADS₂ scores over 3 [Hylek *et al.*, 2007]. Similarly, in another cohort of aged patients, a past history of stroke (which confers a minimum CHADS₂ score of 2) was associated with a high risk for bleeding when taking OAC [Poli *et al.*, 2009]. That means that as thrombotic risk grows up also does bleeding one [Hylek *et al.*, 2007; Poli *et al.*, 2009].

We also demonstrate that a HAS-BLED score over 3 is a risk factor for cardiovascular events and mortality, which are endpoints significantly influenced by OAC therapy. For example, in the meta-analysis by Hart *et al* [*Ann Intern Med.*, 2007], OAC not only reduces stroke compared to placebo/control, but also significantly reduces cardiovascular events and mortality whilst amongst elderly patients. OAC had an increasing absolute benefit on stroke and cardiovascular events, with increasing age – at the cost of a small rise in serious bleeding events- [van Walraven *et al.*, 2009]. Of note, we have previously described the predictive ability of the CHADS₂ score for predicting cardiovascular events in stable anticoagulated AF patients [Roldán *et al.*, 2011], and the strongest risk factors for cardiovascular events were age over 75 and acute heart failure. This is unsurprising given the incidence of thrombotic events (including stroke, myocardial infarction and vascular death) in an elderly

anticoagulated AF population was 5.9%/year [Mant *et al.*, 2007]. As expected, age over 75, diabetes, heart failure, stroke and malignant disease were also independent risk factors of all-cause mortality in our study.

Current smoking habit was also found to be an independent risk factor of all-cause mortality in our population, consistent with other studies in non-AF populations [Pencina *et al.*, 2009]. Given the multifactorial nature of death and cardiovascular events, it is not surprising that the predictive power of the multivariate analysis was slightly better per se for cardiovascular events (c-statistic 0.66) and mortality (c-statistic 0.77), when compared to the HAS-BLED score (c-statistics 0.58 and 0.62, respectively - although the 95%CIs for cardiovascular events did overlap with those derived for the multivariate analysis). Our hypothesis was not to prove that HAS-BLED is the most accurate score to predict death or cardiovascular events, but to show how HAS-BLED can be related to both bleeding *and* thrombotic events, given the strong link between thrombotic and bleeding risk [Hylek *et al.*, 2007; Poli *et al.*, 2009] and thus, to mortality. Also, the HAS-BLED score was designed to predict bleeding (and it does well in this analysis) rather than thrombotic events per se.

Finally, to the best of our knowledge, we have validated the HAS-BLED score for the first time in consecutive Spanish patients taking acenocoumarol as their oral anticoagulant treatment (rather than warfarin). Acenocoumarol is the commonest VKA used in Spain, with its main difference from warfarin being related to a much shorter half-life of this drug (9 hours for acenocoumarol

versus 36-42 hours for warfarin [Ansell *et al.*, 2008]), which is perceived to have some practical advantages in the clinical setting.

Besides the development of risk stratification scores, biomarkers to combine with, in order to improve their accuracy, are also being looked for in the last years. We investigate the usefulness of high sensitivity Troponin T (hsTnT), an established marker for cardiac injury, and high sensitivity IL6, an established marker of inflammation, in association with an adverse prognosis in AF patients, with regard to cardiovascular events and mortality.

Additive effect of hsTnT and hsIL6 on clinical risk scores

Both hsTnT and hsIL6 were detectable in 770 patients (82.8%); in the remaining patients, the sample determinations were under the lower limit of detection. Median (IQR) values of hsTnT were 8.86 (4.24–15.21) pg.mL⁻¹, and 291 (31%) patients had hsTnT levels above 13 pg/mL, that is the 99th percentile of hsTnT and the cut-point proposed for the diagnosis of myocardial infarction [Reichlin *et al.*, 2009; Januzzi *et al.*, 2010]. Median (IQR) values of hsIL6 were 3.45 (1.93–5.70) pg/mL.

There was a significant improvement in prediction performance for death or cardiovascular events whereby the integrated discrimination index (IDI) values of both CHA₂DS₂-VASc and CHADS₂ clinical risk scores (Model 1) were improved after adding either 'high' hsIL6 (Model 2) or 'high' hsTnT (Model 2 alternative) (all P < 0.05). The addition of both hsTnT and hsIL6 (Model 3) to CHA₂DS₂-VASc resulted in a significant improvement in IDI for death – but for

CHADS₂ this was only significant compared with Models 1 and 2 (alternative) (both $p < 0.05$), as adding hsTnT to 'CHADS₂ plus high hsIL6' was only of borderline significance ($p = 0.059$). For cardiovascular events, the addition of both hsTnT and hsIL6 (Model 3) to either CHA₂DS₂-VASc or CHADS₂ resulted in significant improvements in IDIs (all $p < 0.05$).

In our study, based on 'real world' patients, detectable levels of hsTnT were related to adverse cardiovascular events, also being predictive for thrombotic stroke. The recently published results from the RE-LY trial show that high levels of troponin T were predictive for mortality and stroke in a trial-based cohort of AF patients [Hijazi *et al.*, 2012]. In this setting, we found similar results, as high hsTnT levels were specifically associated with stroke prognosis. One recent study also reported that minor elevations in troponin T on hospital admission were associated with mortality and cardiac events (myocardial infarction, revascularization) in patients with AF [van den Bos *et al.*, 2011]. The main difference with our population was the timing of biomarker determination, because Van den Bos *et al.* measured troponines in the acute setting, whereas we studied stable outpatients without cardiac events in the preceding 6 months. Even then, approximately one-third of our 'stable' patients had higher levels of hsTnT than the proposed cut-off of myocardial infarction, despite no history, hemodynamic instability or electrocardiogram evidence to suggest any acute cardiac event. However, liaison between high levels hsTnT and AF is difficult to establish, as several mechanisms have been reported to be associated with increased TnT levels, usually related to coronary microvascular dysfunction, which is observed in hypertension, diabetes mellitus, chronic heart failure and

left ventricular hypertrophy [Camici *et al.*, 2007]. We did study a prevalent cardiovascular risk factor population, with more than 80% being hypertensive, 30% hypercholesterolemic and 25% diabetic; also, more than a third of the patients (36%) suffered from heart failure and 19% had a past history of coronary heart disease. In this clinical setting, it is not possible to establish if the TnT increase is due to AF per se, or due to coexistent cardiovascular risk factors.

There is no clear explanation for the association between high hsTnT and stroke. Thrombin formation in the left atrium fulfils Virchow's triad for thrombogenesis; such patients with a poorer contractile function and severe endothelial damage are perhaps more prone to thrombus formation and embolization. Of note, we cannot distinguish between cardioembolic and ischemic stroke, and thus, the observed relationship between hsTnT levels and stroke in AF may relate to widespread endothelial damage/dysfunction and local atherothrombosis, rather than to thromboembolism from the left atrium per se.

Biomarkers may help refine such clinical risk assessment, and in our study, we have assessed the clinical usefulness of hsTnT and hsIL6 in a large cohort of stable anticoagulated AF patients, for assessing thrombotic and cardiovascular adverse events, as well as mortality, including cardiovascular mortality. Moreover, high levels of hsTnT and hsIL6 had an additive effect over clinical risk stratification scores, improving the predictive value of both the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores. Nonetheless, it remains uncertain whether hsTnT and/or hsIL6 levels bring a new, different physiological factor

into stroke prediction in AF patients or are simply a measure of severity (or 'disease burden') of previously identified clinical predictors. Of note, hsTnT and hsIL6 maintained their statistical significance even after adjusting for current clinical risk stratification schemes for thrombotic events.

In addition, we studied 287 patients (60% male), aged 63 (67-77), for a median follow-up of 837 (422-1051) days. During this period, 21 patients (7%) had an adverse cardiovascular event (7 strokes, 11 acute coronary syndromes and 3 acute heart failures), 23 patients (8%) experienced a major bleeding episode and 18 patients (6%) died.

The median CHADS₂ risk score was 2 (IQR 1-3) and median HAS-BLED risk score was 2 (1-2). Median ABI was 1.09 (0.93-1.23) and an abnormal ABI was found to be prevalent in AF patients (present in 78 patients (27%)).

Indeed, patients with an abnormal ABI have a higher mean CHADS₂ risk score compared to those with a normal ABI [abnormal ABI, CHADS₂ score 3 (2-3) vs normal ABI, 2 (1-3); p=0.013]; whereas a trend was observed with HAS-BLED score [2 (2-5) vs 2 (1-3); p=0.066].

We also found that abnormal ABI is related to diabetes mellitus (p=0.012), coronary artery disease (p=0.009) and heart failure (p=0.026), consistent with previous studies [McDermott *et al.*, 2005]. Nonetheless, no relation was found with other conventional cardiovascular risk factors, such as hypertension, hypercholesterolaemia or current smoking habit. Whilst hypertension is a well-established risk factor for coronary artery disease, its

association with peripheral artery disease has been questionable [Smith *et al.*, 1990; Fowkes *et al.*, 1992].

Adverse cardiovascular events, ABI and CHADS₂ score

On univariate Cox regression analysis, the variables significantly associated to mortality in the follow-up were age over 75 years [HR: 2.96 (1.12-7.79); p=0.030], male sex [HR: 3.73 (1.08-12.81); p=0.037], current smoking habit [HR: 4.86 (1.85-12.84); p=0.001] and pathological ABI [HR: 2.87 (1.17-7.07); p=0.022]. In the multivariate analysis, male sex [HR: 2.90 (0.81-10.45); p=0.003], current smoking habit [HR: 6.06 (2.06-17.87); p=0.001] and abnormal ABI [HR: 2.59 (1.05-6.39); p=0.039] remained significantly associated with all-cause mortality).

Importantly, ABI was an independent predictor of mortality even after adjusting for CHADS₂ risk score. Abnormal ABI had a HR of 2.52 (1.04-6.11), p=0.041; whereas CHADS₂ score had a HR of 1.38 (1.01-1.89), p=0.045 for all-cause mortality.

The association of a low ABI with subsequent all cause mortality, cardiovascular mortality, coronary heart disease and stroke has previously been noted, in non AF populations [Heald *et al.*, 2006]. Our data complement previous results and support the systematic determination of ABI in patients with previous atherothrombotic disease [Wattanakit *et al.*, 2007].

Major bleeding events, ABI and HAS-BLED score

In the univariate Cox regression analysis, the variables significantly associated with major haemorrhagic events were previous bleeding [HR: 3.48 (1.38-8.78; p=0.008], current excessive alcohol consumption [HR: 9.92 (2.94-33.50); p<0.001], and pathologic ABI [HR: 2.75 (1.24-6.13); p=0.013].

In the multivariate analysis, current alcohol consumption [HR: 12.80 (2.78-58.97); p=0.001], and an abnormal ABI [HR: 2.47 (1.01-6.04); p=0.047] remained significantly associated with major haemorrhagic events.

After adjusting for HAS-BLED score [HR: 1.91 (1.27-2.86), p=0.002], abnormal ABI was significantly associated with major bleeding events [HR 2.62 (1.23-5.59), p=0.013].

Thus, having an abnormal ABI in our population was a risk factor either for all-cause mortality and major hemorrhagic ones. This may reflect how thromboembolism and bleeding risk are closely related, and indeed, bleeding risk increases with increasing CHADS₂ score.

Clinical Implications

The main advantage of the HAS-BLED score is that it is simple and user-friendly, yet offers useful predictive capacity for bleeding. Also, the HAS-BLED was designed so that clinicians can think about the potentially correctable bleeding risk factors (eg controlling blood pressure – the ‘H’ in HAS-BLED; avoiding concomitant aspirin/NSAID drug use – the ‘D’ in HAS-BLED, etc). For a HAS-BLED score of 3 or more, the HR for having a bleeding event is high, at

3.68. Whilst the c-statistics were modest, the HAS-BLED score was not designed to simply make clinicians stop prescribing oral anticoagulation in those with high scores, but to identify patients who have to be more carefully managed and/or reviewed – or highlight the common correctable bleeding risk factors. Indeed, the net clinical benefit balancing ischaemic stroke against intracranial haemorrhage is even higher in patients with high HAS-BLED scores given that the absolute beneficial reduction in ischaemic stroke with anticoagulation would exceed the much smaller absolute increase in serious haemorrhage [Olesen *et al.*, 2011]. Also, the HAS-BLED score was not designed to as a predictor of thromboembolic events (where other scores, such as CHADS₂ or CHA₂DS₂-VASc have been well-validated) or mortality. This aspect is shown by the differences in c-statistics and by our multivariate analysis. Nonetheless, our study shows the close relationship between thrombosis and bleeding events, drawing attention to the management of those patients at high risk of both.

Measuring ABI may help to identify asymptomatic individuals at increased risk of cardiovascular disease, especially helpful in those patients who are classify as low or intermediate risk in other risk stratification scores, since several studies have shown a higher prevalence of abnormal ABI, a coronary heart disease equivalent, among individuals not identified as high risk by conventional Framingham-based risk assessment [Dhangana *et al.*, 2011]. Accordingly, a population-wide study published in Spain on prevalence of peripheral artery disease has also demonstrated that a substantial proportion of patients with ABI <0.9 are classified as intermediate- or low-risk and that adding

ABI measure would increase the number of high-risk patients, particularly among women [Ramos *et al.*, 2009].

Limitations

There could be a selection bias as patients were steady at entry, so unstable patients who are more prone to have adverse events were excluded. Similarly, they were all 'experienced' patients with dicumarin treatment. It is known that the risk of bleeding on anticoagulant therapy or having a thromboembolic event is highest during the period immediately after dicumarins are initiated [García *et al.*, 2010]. Whilst TTR on admission was 100%, we did not have details on TTR over the follow up period. Most studies (even clinical trials) manage TTR rates of between 60-75%, and thus, our cohort may not be extrapolate to general population; indeed, TTR has a significant relationship with adverse outcomes, and with good INR control, bleeding risk is lowest [Wan *et al.*, 2008]. As patients from our cohort are stabilized under OAC therapy, they are probably less prone to haemorrhagic and thrombotic events.

Upon its pharmacokinetic features [Oliva *et al.*, 2008], acenocumarol has a shorter half-life. There are few studies comparing AVKs between each others, but acenocumarol seems to lead to a less stable time in therapeutic range (TTR) [Pattacini *et al.*, 1994]; [Oliva *et al.*, 2008], with more difficulties to keep on the target INR. Unfortunately, we do not have data on TTR during follow-up, which could influence prognosis [Wan *et al.*, 2008].

We are aware that the inclusion of ABI>1.4 could potentially confound our results as it has been demonstrated to be associated with higher cardiovascular risk but also with diabetes mellitus-derived medial arterial calcification. This may have potential confounding consequences because of diabetes mellitus is included in both CHADS₂ and HAS-BLED scores.

However, the strength of our study is its inclusion of consecutive patients attending our anticoagulation clinic, as they all had good anticoagulation control during the six preceding visits before entry; the value of the biomarkers could not be attributable to a bad anticoagulation control. Regarding bleeding events, even when reducing one point on the HAS-BLED score, it still maintained its predictive power on bleeding events. We also performed follow-up, mainly by reviewing clinical records and phone interviewing patients.

We have assessed a Caucasian-based population at high risk for stroke based on CHADS₂ score, thus our results might be specific to our patient population and the way they were managed.

Conclusions

In conclusion, we have demonstrated the predictive value and usefulness of the HAS-BLED score for predicting major bleeding, in a large cohort of consecutive patients taking acenocoumarol. This simple risk score can be used in everyday clinical practice as an easy risk assessment tool in anticoagulated AF patients. We also demonstrated the close relationship between thrombosis and bleeding. In addition, we have shown for the first time that the HAS-BLED

score was not only useful in assessment of bleeding risk, but it has some predictive value for cardiovascular events and mortality (all-causes) in anticoagulated AF patients. Bleeding rates only exceeded thrombotic events at a HAS-BLED score >3, supporting international recommendations for caution and/or regular review in patients with a HAS-BLED score >3.

We also have shown that CHA₂DS₂-VASc, successfully predicts cardiovascular events and mortality, but not major bleeds, according to the aim in which it was developed.

In a large cohort of anticoagulated permanent/paroxysmal AF patients, both hsTnT and hsIL6 levels were independent predictors for cardiovascular events and death over > 2 years follow-up. The addition of hsTnT and/or hsIL6 resulted in an improved prediction performance of the CHA₂DS₂-VASc and CHADS₂ clinical risk stratification schemes. These biomarkers may potentially be used to refine risk stratification in AF.

An abnormal ABI is common in AF patients and ABI was an independent predictor for all-cause mortality, even after adjusting for CHADS₂ score. ABI was an independent predictor for major bleeding, even after adjusting for the HAS-BLED score. The use of ABI could be a useful tool for improving risk stratification of anticoagulated AF patients.

Bibliografía

BIBLIOGRAFIA

1. Abe, K., Shoji, M., Chen, J., Bierhaus, A., Danave, I., Micko, C. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor production and angiogenesis by the cytoplasmic tail of tissue factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999 Jul 20; 96(15): 8663-8
2. Ageno W; Gallus AS; Wittkowsky A; Crowther M; Hylek EM y Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy (Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines). *Chest* 2012; 141 (2):e44S-e88S
3. Amiral J, Vissac F, Mimila B, Grosley B. Assay of blood activation by measurement of AT III-serine esterase complexes using a specific monoclonal antibody 4C9. *Throm Haemost* 1989; 62:479.
4. Amrani DL. Regulation of fibrinogen biosynthesis: glucocorticoid and interleukin-6 control. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990; 1(4-5):443–6.
5. Anastas ZM, Jimerson E, Garolis S. Comparison of Noninvasive Blood Pressure Measurements in Patients With Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Nurs* 2008; 23:519-524
6. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133:160S-198S.
7. Antani MR, Beyth RJ, Covinsky KE, et al. Failure to prescribe warfarin to patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *J Gen Intern Med.* 1996; 11:713–720.
8. 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.
9. Apovian CM, Gokce N. Obesity and cardiovascular disease. *Circulation.* 2012 Mar 6; 125(9):1178-82.

10. Asinger RW, Koehler J, Pearce LA, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation, II: dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr.* 1999; 12:1088–1096.
11. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1994; 154:1449-1157.
12. Austin KM, Covic L, Kuliopulos A. Matrix metalloproteases and PAR1 activation. *Blood* Prepublished online October 18, 2012
13. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006 –10
14. **B**arthelemy O, Beygui F, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Zeymer U, Bhatt DL, Steg PG, Montalescot G. The CHADS2 score predicts adverse cardiovascular outcome in atherothrombotic patients without atrial fibrillation: Insights from the European REACH registry. *Eur Heart J* 2009; 30 (Abstract Supp): 311.
15. Baruch L, Gage BF, Horrow J, Juul-Mo"ller S, Labovitz A, Persson M, et al. Can patients at elevated risk of stroke treated with anticoagulants be further risk stratified? *Stroke.* 2007; 38:2459–63.
16. Bejot Y, Ben Salem D, Osseby GV, et al. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurology* 2009; 72:346-353.
17. Benjamín EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 1994; 271:840-4.
18. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silberhatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98:946-952
19. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010; Dec 2; 363(23):2211-9.

20. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64–67
21. Beyth R.j., Quinn L.M., Landefeld S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of mayor bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105:91-9
22. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J.* 2006; 27:136 –149.
23. Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. *Semin Hematol.* 1978; 15: 19 – 26
24. Breckenridge A, Orme ML. The plasma half lives and the pharmacological effect of the enantiomers of warfarin in rats. *Life Sci II* 1972; 11 (7): 337-45
25. Budaj M, Poljak Z, Duriš I, Kaško M, Imrich R, Kopáni M, Maruščáková L, Hulín I. Microparticles: a component of various diseases. *Pol Arch Med Wewn.* 2012 Dec 7; 122 Suppl 1:24-9.
26. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med.* 2000;160:41-46
27. Burstein SA, Peng J, Friese P, et al. Cytokine-induced alteration of platelet and hemostatic function. *Stem Cells* 1996; 14:154–62.
28. Burstein SA. Cytokines, platelet production and hemostasis. *Platelets* 1997; 8(2-3):93–104.
29. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol.* 2011 Jan-Feb;27(1):74-90
30. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356: 830–40.
31. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le

- Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369-429.
32. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation (An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation). *Europace*, 2012; 14: 1385–1413
33. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992; 340(8828):1111-5.
34. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82(2):513–520.
35. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the health ABC study. *Circulation* 2003;108:2317–2322
36. Choudhry NK, Anderson GM, Laupacis A, *et al.* Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis. *Br Med J* 2006; 332:141-143
37. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104:2886–91.
38. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE, Albert CM. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2011;305:2080–2087
39. Conen D, Osswald S and Albert CM. Epidemiology of atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly* 2009;139 (25-262): 346-352

40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17; 361(12):1139-51.
41. Conway DS, Heeringa J, van der Kuip DA, et al. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam study. *Stroke* 2003; 34:413-17.
42. Conway DS, Lip GY. Comparison of outcomes of patients with symptomatic peripheral artery disease with and without atrial fibrillation (the West Birmingham Atrial Fibrillation Project). *Am J Cardiol*. 2004; 93:1422–1425, A1410
43. Conway DSG, Buggins P, Hughes E and Lip GY. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 94:508–510.
44. Conway DSG, Buggins P, Hughes E and Lip GYH. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *American Heart Journal* 2004; 148(3):462-6
45. Conway DSG, Buggins P, Hughes E, and Lip GYH. Relation of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and the Prothrombotic State to Transesophageal Echocardiographic Findings in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology* 2004;93:1368-73
46. Conway DSG, Buggins P, Hughes E, Lip GYH. Relationship of Interleukin-6 and C-Reactive Protein to the Prothrombotic State in Chronic Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(11):2075-82
47. Conway DSG, Heeringa J, van der Kuip DA, et al. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam study. *Stroke* 2003; 34:413-17.
48. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, et al. Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with non-valvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation*. 2002;106:1962–1967

49. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG and Lip GYH. Prognostic Value of Plasma von Willebrand Factor and Soluble P-Selectin as Indices of Endothelial Damage and Platelet Activation in 994 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2003;107:3141-3145
50. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. *Stroke*. 1994; 25:40-43.
51. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90:1–11
52. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, Wensley F, Higgins JP, Lennon L, Eiriksdottir G, Rumley A, Whincup PH, Lowe GD, Gudnason V. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008; 5: e78
53. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Raisakis K, Kaoukis A, Aggeli C, Toli K, Theodorakis A, Panagopoulou V, Driva M, Mantas I, Pyrgakis V, Rentoukas I, Stefanadis C. Estimation of atrial fibrillation recency of onset and safety of cardioversion using NTproBNP levels in patients with unknown time of onset. *Heart* 2011; 97: 914-917
54. Depta JP, Bhatt DL. Atherothrombosis and atrial fibrillation: Important and often overlapping clinical syndromes. *Thromb Haemost* 2010; 104: 657–663
55. Dhangana R, Murphy TP, Coll JR, Ahn SH, Zafar AM, Qadeer FF, et al. Prevalence of Abnormal Ankle-Brachial Index Among Individuals With Low or Intermediate Framingham Risk Scores. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22:1077–1082
56. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al.; German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120:2053-61
57. Dieterle W, Faigle JW, Montigel C, Sulc M, Theobald W. Biotransformation and pharmacokinetics of acenocoumarol (Sintrom) in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11 (5): 367-7

58. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1463-9
59. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, et al. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to doby mass index. *Arch Intern Med*. 2006;166:2322-8
60. Ederhy S, Di Angelantonio E, Dufaitre G, Meuleman G, Masliah J, Boyer-Chatenet L, Boccara F, Cohen A. C-reactive protein and transesophageal echocardiographic markers of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2012; 159(1): 40–6
61. Eikelboom J, Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Reilly PA, Yusuf S, Wallentin L, Siegbahn A. D-dimer is Prognostic for Stroke, Major Bleeding and Death During Anticoagulation of Atrial Fibrillation - a RELY Sub-study. *Circulation* 2010; 122 (21S): A18321
62. Ellis DJ, Usman MH, Milner PG, Canafax DM, Ezekowitz MD. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;120:1029-1035.
63. Engelman MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005 Oct;26(20):2083-92
64. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2010 Oct;31(19):2369-429
65. Esmon CT. Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12(3):343–359.
66. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood reviews*, 2009 Sept; 23(5):225-229

67. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, Singer DE. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2004;141:745–752.
68. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 810-815
69. 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 Jul 19;58(4):395-401.
70. Feinberg WM, Pearce LA, Hart RG, et al. Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation: correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fibrillation III study. *Stroke.* 1999;30:2547–2553.
71. Feng D, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Hemostatic state and atrial fibrillation (the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol.* 2001;87: 168–171.
72. Ferro D, Loffredo L, Polimeni L, Fimognari F, Villari P, Pignatelli P, Fuster V, Violi F. Soluble CD40 ligand predicts ischemic stroke and myocardial infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2763–8
73. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol.* 1992;135:331–340
74. Fowkes FG, Murria GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:197-208
75. Freestone B, Chong AY, Nuttall S, Lip GYH. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation. *Thrombosis Research,* 2008; 122:85–90
76. Freestone B, Lip GYH. The endothelium and atrial fibrillation: the prothrombotic state revisited. *Haemostaseologie,* 2008; 28(4):207-12

77. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, et al; Copenhagen City Heart Study. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol.* 2004; 94:889–894.
78. Friberg L, Rosenqvist M, and Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European Heart Journal*, 2012; 33: 1500-10
79. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Møller H, Husted S. Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Med* 2000; 108:36-40
80. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Pverweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer and Health Study. *Am J Med.* 2005;118:489-95
81. Gage BF, van Walraven C, Pearce L et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004; 110:2287-2292
82. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864–70.
83. Gage BF, Yan Yan , 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; 151:713-9
84. García DA. Benefits and risks of oral anticoagulation for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Thrombosis Research* 2012; 129(1): 9–16
85. García AD, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: High risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost.* 2010; 104:1099–1105.
86. Garcia D, Milner PG, Canafax DM, Ellis DJ. Results of the EmbraceAC trial: a head-to-head comparison of warfarin with tecarfarin, a new anticoagulant. *Blood.* 2009; 114(22).

87. Goldsmith I, Kumar P, Carter P, Blann AD, Patel RL, Lip GY. Atrial endocardial changes in mitral valve disease: a scanning electron microscopy study. *Am Heart J.* 2000; 140:777–784.
88. Goto S, Bhatt DL, Röther J, et al.; REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008; 156:855-863
89. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15; 365(11):981-92.
90. Gupta S, de Lemos JA. Use and misuse of cardiac troponins in clinical practice. *Prog Cardiovas Dis* 2007; 50: 151–65
91. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, et al. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke.* 1990;21: 47–51.
92. Habara S, Dote K, Kato M, Sasaki S, Goto K, Takemoto H, Hasegawa D, Matsuda O. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28(18): 2217-2222
93. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-867.
94. Hassink RJ, Aretz HT, Ruskin J, Keane D. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins: a post-mortem analysis in patients with and without atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1108-14
95. Heald CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF, on behalf of the Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189: 61-69

96. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997; 77:407–411.
97. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, Reilly PA, Vinereanu D, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*. 2012 Apr 3;125(13):1605-16
98. Hirsch AT, Criqui MH, Treita-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286:1317-24
99. Hughes M, Lip GY. Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM*. 2007; 100:599–607.
100. Hughes M, LipGY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295–304.
101. 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
102. Inoue H, Nozawa T, Okumura K, Lee JD, Shimizu A, Yano K. Prothrombotic activity is increased in patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for embolism. *Chest* 2004;126:687-692
103. Jahnchen E, Meinertz T, Gilfrich HJ, et al. The enantiomers phenprocoumon: pharmacodynamic and pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20 (3): 342-9

104. Januzzi JL Jr, Bamberg F, Lee H, Truong QA, Nichols JH, Karakas M, Mohammed AA, Schlett CL, Nagurney JT, Hoffmann U, Koenig W. High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. *Circulation* 2010; 121:1227-34.
105. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82(suppl):2N-9N
106. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation--friend or foe? *Thromb Haemost* 2010; 104:45-8
107. Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011; 106:528-38
108. Kim YD, Cha MJ, Kim J, Lee DH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, Heo JH. Ischaemic cardiovascular mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation according to CHADS2 score. *Thromb Haemost* 2011; 105(4):712-20
109. Koenig W, Sund M, Lowe GDO, Lee AJ, Resch KL, Tunstall-Pedoe H, Keil U, Ernst E. Geographical variations in plasma viscosity and relation to coronary event rate. *Lancet*. 1994; 344:711-714.
110. Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer EP, Schaper J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002;54:361-379.
111. Kuijler PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999;159:457-460.
112. Kumagai K, Fukunami M, Ohmori M, et al. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:377-380

113. Landefeld CS, Flatley M, Weisberg M, et al. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med.* 1987; 82: 703–713.
114. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242–9.
115. Lee H, Sturgeon SA, Jackson SP, Hamilton JR. The contribution of thrombin-induced platelet activation to thrombus growth is diminished under pathological blood shear conditions. *Thromb Haemost.* 2012; 107(2):328-337
116. Leger AJ, Covic L, Kuliopulos A. Protease-activated receptors in cardiovascular diseases. *Circulation.* 2006; 114(10):1070-1077.
117. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321-8.
118. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The Alfa Study. *Circulation* 1999; 99: 3028–35.
119. Lévy S, Camm AJ, Saksena S, Aliot E, Breithardt G, Crijns H, Davies W, Kay N, Prystowsky E, Sutton R, Waldo A, Wyse DG; Working Group on Arrhythmias, Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology, North American Society of Pacing and Electrophysiology. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation. *Europace* 2003; 5, 119–122
120. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135–1143
121. Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherothrombosis. From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: A33–46
122. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760–1764

123. Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation — a nation wide database analysis. *Atherosclerosis*. 2011; 217:292–5.
124. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane D, Levi M, Marín F, Palareti G, Kirchhof P; European Heart Rhythm Association. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*. 2011 May;13(5):723-46
125. Lip GY, Frison L, Grind M. SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007; 28:752-9
126. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:173-80
127. Lip GY, Lane D, vanWalraven 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: 2294–300.
128. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007; 6:981-993.
129. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263-72
130. Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke* 2007;38:1229–37
131. Lip GYH, 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.
132. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane D, Levi M, Marin F, Palareti G, Kirchhof P. Risk assessment and management of bleeding in atrial fibrillation patients: A Position Document from the EHRA, endorsed by the ESC Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011;13, 723–746
133. Lip GYH, Frison L, Grind M. SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2007; 28:752-9
134. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:173-80
135. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke.* 2010; 41:2731–8.
136. Lip GYH, Lane D, vanWalraven 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: 2294–300.
137. Lip GYH, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007; 6:981-993.
138. Lip GYH, Lin Lip P, Zarifis J, Watson RDS, Bareford D, Lowe GDO, Beevers DG. Fibrin d-Dimer and β -Thromboglobulin as Markers of Thrombogenesis and Platelet Activation in Atrial Fibrillation. *Circulation.* 1996; 94: 425-431
139. Lip GYH, Lin Lip P, Zarifis J, Watson RDS, Bareford D, Lowe GDO, Beevers DG. Fibrin d-Dimer and β -Thromboglobulin as Markers of Thrombogenesis and Platelet Activation in Atrial Fibrillation. *Circulation.* 1996; 94: 425-431
140. Lip GYH, Lowe GDO, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 1995;73:527-533

141. Lip GYH, Lowe GDO. Fibrin d-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? *Clin Sci*. 1995; 89:205-214.
142. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R et al. 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: 263-272
143. Lip GYH, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke* 2007;38:1229–37
144. Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346:1313–1314
145. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Gurney D, Lip GY. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation: effects of cardioversion and return of left atrial function. *Eur Heart J* 2001;22:1741–1747.
146. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GYH. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35:1926–1931
147. López-Cuenca A, Marín F, Roldán V, González-Conejero R, Hernández-Romero D, Valdés M et al. Genetic polymorphisms and atrial fibrillation: Insights into the prothrombotic state and thromboembolic risk. *Ann Med*. 2010 Dec; 42(8):562-75.
148. Lowe GDO. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33:455-457
149. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol*. 1997; 97(4):775-784
150. Macfarlane SR, Seatter MJ, Kanke T, Hunter GD, Plevin R. Proteinase-activated receptors. *Pharmacol Rev*. 2001; 53(2):245-282.

151. Mahe I, Drouet L, Chassany O, et al. D-dimer: a characteristic of the coagulation state of each patient with chronic atrial fibrillation. *Thromb Res* 2002; 107:1-6.
152. Makin AJ, Chung NA, Silverman SH, Lip GY. Vascular endothelial growth factor and tissue factor in patients with established peripheral artery disease: a link between angiogenesis and thrombogenesis? *Clin Sci (Lond)*. 2003 Apr; 104(4):397-404.
153. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). 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.
154. Marín F, Corral J, Roldán V, González-Conejero R, del Rey ML, Sogorb F, et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism modulates the prothrombotic and inflammatory state associated with atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2004; 37:699 – 704.
155. Marín F, González-Conejero R, Capranzano P, Bass TA, Roldán V, Angiolillo DJ. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 15; 54(12):1041-57.
156. Marín F, Roldán V, Climent VE, Ibanez A, Garcia A, Marco P, Sogorb F, Lip GY. Plasma von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and fibrin D-dimer concentrations in acute onset non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 2004;90:1162–166.
157. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med* 2010; 38 (2) S3-9
158. Mašanauskienė E, Naudžiūnas A. Comparison of ankle-brachial index in patients with and without atrial fibrillation. *Medicina (Kaunas)*. 2011; 47(12):641-5.
159. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, et al. Ankle brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2005; 162:33-41
160. Meinertz T, Kasper W, Kahl C, et al. Anticoagulant activity of enantiomers of acenocoumarol. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5 (2): 187-8

161. 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 Feb; 75(2):219-23.
162. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in the incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25
163. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Coronary ischemic events after first atrial fibrillation: risk and survival. *Am J Med.* 2007;120:357–363
164. Moulton AW, Singer DE, Hass JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med.* 1991;91:156-161
165. **NICE** guidelines
166. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribo´ MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, Monreal M for the RIETE Investigators. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1216–22.
167. O'Reilly RA, Aggeler PM, Leong LS. Studies on the coumarin anticoagulant drugs: the pharmacodynamics of warfarin in man. *J Clin Invest* 1963; 42: 1542-51
168. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age amongst patients with atrial fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest.* 2012;141:147–53.
169. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Schjerner Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124
170. Olesen JB, Lip GYH, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, Weeke P, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Bleeding risk in _real world_ patients with

- atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1460–7.
171. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Raunsø J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 739–749
 172. Oliva E, Galán P, Pacheco AM. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a warfarina. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131:96–7. 35.
 173. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102: 268–78.
 174. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423–428.
 175. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
 176. Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost*. 1994; 71:188–91.
 177. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation* 2009; 119:3078-3084.

178. Pérez-Andreu V, Roldán V, González-Conejero R, Hernández-Romero D, Vicente V, Marín F. Implications of pharmacogenetics for oral anticoagulants metabolism. *Curr Drug Metab.* 2009 Jul;10(6):632-42.
179. Pfeilschifter W, Spitzer D, Czech-Zechmeister B, Steinmetz H, and Foerch C. Increased Risk of Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Occurring During Warfarin Anticoagulation: An Experimental Study In Mice. *Stroke*, Apr 2011; 42: 1116 - 121.
180. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093-100.
181. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al.; American Heart Association Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011 Apr 19; 123(15):1683-701.
182. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol.*2009; 54:999-1002.
183. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Stroke risk in atrial fibrillation patients on warfarin. Predictive ability of risk stratification schemes for primary and secondary prevention. *Thromb Haemost.* 2009; 101:367–72.
184. Poli D, Testa S, Antonucci E, Grifoni E, Paoletti O, Lip GY. Bleeding and stroke risk in a 'real world' prospective primary prevention cohort of atrial fibrillation patients. *Chest.* 2011 Oct; 140(4):918-24.
185. Pongratz G, Brandt-Pohlmann M, Henneke KH, et al. Platelet activation in embolic and preembolic status of patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest.* 1997; 111:929–933.
186. Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sánchez-Cantalejo E, Dalla Valle F, Piovella C, Pesavento R, Nieto Rodríguez JA, Monreal M, for the RIETE Group. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2575–7.

187. Providência R, Paiva L, Faustino A, Botelho A, Trigo J, Casalta-Lopes J, Nascimento J, Leitão-Marques AM. Cardiac troponin I: Prothrombotic risk marker in non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2012 [epub ahead of print].
188. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61
189. Ramos R, Quesada M, Solanas P, et al.; REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38:305–11
190. Rasmussen LH, Larsen TB, Due KM, Tjønneland A, Overvad K, Lip GY. Impact of vascular disease in predicting stroke and death in patients with atrial fibrillation: the Danish Diet, Cancer and Health cohort study. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1301–7.
191. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858–67.
192. Roldán V, Marín F, Blann AD, Garcia A, Marco P, Sogorb F, Lip GY. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003; 24:1373–1380.
193. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, Vicente V, Lip GY. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest.* 2012 Jun 21. [Epub ahead of print]
194. Roldán V, Marín F, Marco P, Martínez JG, Calatayud R, Sogorb F. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *American Heart Journal* 1998; 136(65): 956-960
195. Roldán V, Marín F, Martínez JG, García-Herola A, Sogorb F, Lip GY. Relation of interleukin-6 levels and prothrombin fragment 1 β 2 to a point-based score for stroke risk in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005; 95:881–882.

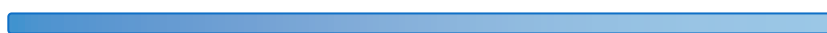
196. Roldán V, Marín F, Muiña B, Torregrosa JM, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, Lip GY. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 21;57(25):2496-504.
197. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126.
198. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M; RIETE Investigadores. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008 Jul; 100(1): 26-31.
199. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, López Granados A, Castillo JC, Arizón JM y Suárez de Lezo J. Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS2 en una población mediterránea. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(1):29-35
200. **S**adanaga T, Sadanaga M, Ogawa S. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2225–31.
201. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, Liu X, Astor BC, Mosley TH, Folsom AR, Heiss G, Coresh J, Ballantyne CM. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2011; 123: 1367–76
202. 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; 3:692-4
203. Seccia TM, Vellón AS, Kreutz R, Paul M, Nussdorfer GG, Pessina AC, et al. Cardiac fibrosis occurs early and involves endothelin and AT-1 receptors in hypertension due to endogenous angiotensin II. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:666-73.

204. Shen, B. Q., Lee, D. Y., Cortopassi, K. M., Damico, L. A. and Zioncheck, T. F. Vascular endothelial growth factor KDR receptor signaling potentiates tumor necrosis factor-induced tissue factor expression in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2001 Feb 16; 276(7): 5281-6
205. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke.* 2004; 35:2362-2367.
206. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130:1390-6
207. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The ATRIA study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009; 2:297–304.
208. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009 Sep 1; 151(5):297-305.
209. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation.* 1990;82:1925–1931
210. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Platonov PG, Hedblad B, Engström G, Wang TJ, Melander O. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov 16; 56(21):1712-9.
211. Sohara H, Amitani S, Kurose M, et al. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29:106–112.
212. Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost.* 2005; 3 (8): 1873 - 1878
213. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation, I: clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med.* 1992;116:1-5.

214. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation, II: Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med.* 1992;116:6-12.
215. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systemic review. *Neurology* 2007; 69:546-554
216. Suades R, Padró T, Vilahur G, Badimon L. Circulating and platelet-derived microparticles in human blood enhance thrombosis on atherosclerotic plaques. *Thromb Haemost.* 2012 Nov 29; 108(6):1208-19.
217. Thijssen HH, Baars LG, Vervoort-Peters HT. Vitamin K 2,3- epoxide reductase: the basis for stereoselectivity of 4-hydroxycoumarin anticoagulant activity. *Br J Pharmacol* 1988; 95 (3): 675-82
218. Tracy RP. Hemostatic and inflammatory markers as risk factors for coronary disease in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11:93–100
219. Ufer M. Comparative Pharmacokinetics of Vitamin K Antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (12): 1227-1246
220. Urbanus RT, Derksen RHMW, de Groot PG. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* 2008; 22:93-105
221. Van den Bos EJ, Constantinescu AA, van Domburg RT, Akin S, Jordaens LJ, Kofflard MJM. Minor elevations in troponin I are associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2011; 32: 611–7.
222. Van Latum JC, Koudstaal PJ, Venables GS, van Gijn J, Kappelle LJ, Algra A, for the European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or minor ischemic stroke and with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke.* 1995;26:801-806.

223. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, Koudstaal PJ, Petersen P, Perez-Gomez F, Knottnerus JA, Boode B, Ezekowitz MD, Singer DE. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410-1416.
224. Varani J, Ward PA. Mechanisms of endothelial cell injury in acute inflammation. *Shock* 1994;2:311–319.
225. Vu TK, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation. *Cell*. 1991; 64(6):1057-1068
226. **W**achtell K, Hornestam B, LehtoM, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:705–711.
227. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, Wians F, Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006; 113: 1958–65
228. 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.
229. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350:655– 63
230. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation*.2003;107:2920–2925
231. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471-7
232. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, Itoh M, Matsui M, Nakamura K, Tamada Y, Kubota I. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2005; 20(2):45–49.

233. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*, 2009; 373
234. Wattanakit K, Folsom AR, Duprez DA, Weatherley BD, Hirsch AT. Clinical significance of a high ankle-brachial index: insights from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2007; 190:459-64
235. Wessler S, Gitel SN. Warfarin: from bedside to bench. *N Engl J Med* 1984; 311:645–652
236. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009 Mar 28; 373(9669):1083-96.
237. Whitton DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry*, 1978; 17: 1371-77
238. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–988
239. Wolf Pa, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J*. 1996;131:790-5
240. You JJ; Singer DE; Howard PA; Lane DA; Eckman MH; Fang MC; Hylek EM; Schulman S; Go AS; Hughes M; Spencer FA; Manning WJ; Halperin JL y Lip GYH. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation (Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines). *Chest* 2012; 141 (2):e531S-e575S
241. Yuan CS, Wei G, Dey L, et al. Brief Communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients. *Ann Intern Med* 2004; 141:23–2



Anexos

2012 Jul;65(7):627-33. doi: 10.1016/j.recesp.2012.02.017. Epub 2012 May 18

Predictive value of the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation patients at high risk for stroke despite oral anticoagulation.

Jover E, Roldán V, Gallego P, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, Lip GY, Marín F.

Abstract

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: The risk of stroke in atrial fibrillation is heterogeneous and depends upon underlying clinical conditions included in current risk stratification schemes. Recently, the CHA(2)DS(2)-VASc score has been included in guidelines to be more inclusive of common stroke risk factors seen in everyday clinical practice, and useful in defining "truly low risk" subjects. We aimed to assess the usefulness of CHA(2)DS(2)-VASc score to give us an additional prognostic perspective for adverse events and mortality among "real world" anticoagulated patients with atrial fibrillation who are often elderly with many comorbidities.

METHODS: Consecutive outpatients with permanent/paroxysmal nonvalvular atrial fibrillation with CHA(2)DS(2)-VASc \geq 2 and stabilized oral anticoagulation (international normalized ratio 2.0-3.0) for at least the preceding 6 months were recruited. Patients with CHA(2)DS(2)-VASc \geq 2 were selected. Adverse cardiovascular events including stroke, acute coronary syndrome, or heart failure; major bleeds; and mortality were recorded during more than 2.5-year-follow-up.

RESULTS: Of 933 patients (93.5%) assessed, 432 were males, median age 76 (71-81) years. After a follow-up of 946 (782-1068) days, 109 patients (11.7%) had adverse cardiovascular events, 80 patients (8.6%) had major bleeds, 101 patients (10.8%) died, and 230 (24.6%) had major adverse events (composite end-point). Increasing CHA(2)DS(2)-VASc score by 1 point had a significant impact on the occurrence of cardiovascular events (hazard ratio=1.27; 95% confidence interval, 1.13-1.44; P<.001), mortality (hazard ratio=1.36; 95% confidence interval, 1.19-1.54; P<.001); and major adverse events (hazard ratio=1.23; 95% confidence interval, 1.13-1.34; P<.001). CHA(2)DS(2)-VASc score was not associated with major bleeding episodes.

CONCLUSIONS: Among high risk atrial fibrillation patients on oral anticoagulation, CHA(2)DS(2)-VASc successfully predicts cardiovascular events and mortality, but not major bleeds.

Copyright © 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier Espana. All rights reserved.

PMID: 22609214 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2012 Apr;5(2):312-8. doi: 10.1161/CIRCEP.111.967000. Epub 2012 Feb 7

Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation.

Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, Lip GY.

Abstract

BACKGROUND: Stroke risk in atrial fibrillation (AF) using oral vitamin K antagonists is closely related to bleeding risk. The HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR [international normalized ratio], elderly, drugs/alcohol concomitantly) bleeding score has demonstrated usefulness in assessing major bleeding risk in patients with AF. However, risk factors for warfarin-associated bleeding also predict stroke risk in patients with AF. We tested the usefulness of the HAS-BLED score for predicting both major bleeding and cardiovascular events in a cohort of anticoagulated patients with AF.

METHODS AND RESULTS: We recruited 965 consecutive anticoagulated outpatients with permanent or paroxysmal AF who were stabilized for at least 6 months on oral anticoagulation (international normalized ratio, 2.0-3.0). Medical history and HAS-BLED score were assessed. Cox regression models were used to determine the association between clinical risk factors and bleeding episodes, adverse cardiovascular events, and mortality. The median HAS-BLED score was 2 (range, 0-6; 29% with a score ≥ 3 [ie, high risk]). Median follow-up was 861 days (range, 718-1016 days). Independent predictors for major bleeding were age ≥ 75 years (hazard ratio [HR], 1.74; 95% CI, 1.05-2.87; $P=0.030$), male sex (HR, 1.70; 95% CI, 1.03-2.80; $P=0.036$), renal impairment (HR, 2.12; 95% CI, 1.20-3.73; $P=0.010$), previous bleeding episode (HR, 6.00; 95% CI, 3.73-9.67; $P<0.001$), current alcohol consumption (HR, 2.28; 95% CI, 1.03-5.06; $P=0.043$), and concomitant malignant disease (HR, 2.17; 95% CI, 1.13-4.18; $P=0.020$). Independent predictors for adverse cardiovascular events were age >75 years (HR, 2.20; 95% CI, 1.40-3.46; $P=0.001$), heart failure (HR, 1.78; 95% CI, 1.20-2.86; $P=0.001$), and previous stroke (HR, 1.85; 95% CI, 1.20-2.86; $P<0.001$). The HAS-BLED score was highly predictive for major bleeding events (HR, 2.04; 95% CI, 1.68-2.49; $P<0.001$) and adverse cardiovascular events (HR, 1.51; 95% CI, 1.27-1.81; $P<0.001$). The incidence of both bleeding and adverse cardiovascular events was higher as HAS-BLED score increased, and crude bleeding rates only exceeded thrombotic events at a HAS-BLED score >3 . The HAS-BLED score also predicted all-cause mortality (HR, 1.68; 95% CI, 1.40-2.01; $P<0.001$).

CONCLUSIONS: The HAS-BLED score not only is useful in the assessment of bleeding risk, but also shows some predictive value for cardiovascular events and mortality in anticoagulated

patients with AF, consistent with the relationship between thrombosis and bleeding. Nonetheless, the HAS-BLED score has been designed for predicting bleeding risk rather than thrombotic events per se, and specific risk scores for cardiovascular events and mortality should be applied for these events.

PMID: 22319005 [PubMed - indexed for MEDLINE]



2012 Aug;10(8):1500-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04812.x.

High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation.

Roldán V, Marín F, Díaz J, Gallego P, Jover E, Romera M, Manzano-Fernández S, Casas T, Valdés M, Vicente V, Lip GY.

Abstract

There are limited data on the prognostic role of biomarkers in anticoagulated patients with atrial fibrillation (AF). We evaluated the prognostic value of high sensitivity TnT (hsTnT) and high-sensitivity interleukin-6 (hsIL6) in a large cohort of AF patients taking oral anticoagulant therapy (OAC) as both biomarkers have been associated with adverse cardiovascular events.

METHODS: We studied 930 patients (51% male; median age 76) with permanent/ paroxysmal AF who were stabilized (for at least 6 months) on OAC (INRs 2.0-3.0). Plasma hsTnT and hsIL6 levels were quantified by electrochemiluminescence immunoassay at baseline. Patients were followed-up for up to 2 years, and adverse events (thrombotic and vascular events, mortality and major bleeding) were recorded.

RESULTS: At follow-up, 96 patients (3.97%/year) died whilst 107 had an adverse cardiovascular event (3.14%/year). On multivariate analysis, high hsTnT and high hsIL6 remained significantly associated with prognosis even after adjusting for CHADS2 score: HR 2.21 (1.46-3.35, $P<0.001$) for high hsTnT and 1.97 (1.29-3.02, $P=0.002$) for high hsIL6, for adverse cardiovascular events. For all-cause mortality, the HRs were 1.79 (1.13-2.83, $P=0.013$) and 2.48 (1.60-3.85, $P<0.001$), respectively. The integrated discrimination index (IDI) values of clinical scores (CHADS2 and CHA2 DS2-VASc) were improved by the addition of hsTnT and/or hsIL6 (all $P<0.05$).

CONCLUSION: In a large 'real world' cohort of anticoagulated AF patients, both hsTnT and hsIL6 levels provided prognostic information that was complementary to clinical risk scores for prediction of long-term cardiovascular events and death, suggesting that these biomarkers may potentially be used to refine clinical risk stratification in AF.

© 2012 International Society on Thrombosis and Haemostasis.

PMID: 22681487 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2012 Dec;42(12):1302-8. doi: 10.1111/eci.12004. Epub 2012 Oct 11.

Ankle brachial index as an independent predictor of mortality in anticoagulated atrial fibrillation.

Gallego P, Roldán V, Marín F, Jover E, Manzano-Fernández S, Valdés M, Vicente V, Lip GY.

Abstract

BACKGROUND: An abnormal ankle brachial index (ABI, the ratio of the ankle and the brachial systolic blood pressure) (≤ 0.90 or ≥ 1.4) suggests the presence of peripheral arterial disease (PAD) and has proposed as a marker of cardiovascular risk. We hypothesised that the ABI would predict mortality and adverse events in anticoagulated chronic nonvalvular AF patients.

METHODS: We recruited 287 consecutive anticoagulated outpatients with permanent or paroxysmal nonvalvular AF who were stabilised for 6 months on oral anticoagulation (Oral anticoagulation; INR 2.0-3.0). ABI was performed following a standard technique. Cox models were used to determine the association between ABI, and bleeding, cardiovascular events and mortality.

RESULTS: Median ABI was 1.09 (0.93-1.23) and 78 (27%) had an abnormal ABI. Abnormal ABI was associated with diabetes, heart failure and ischaemic heart disease ($P = 0.006$, 0.019 and 0.009, respectively), and a CHADS(2) score ≥ 2 ($P = 0.016$). Median follow-up was 861 (718-1016) days, during 21(7%) presented an adverse cardiovascular event, 23 (8%) major bleeding events and 18 (6%) died. ABI was an independent predictor for all-cause mortality, even after adjusting for CHADS(2) score (Cox multivariable regression analysis, HR 2.76(1.08-7.06), $P = 0.033$). Abnormal ABI was significantly associated with major haemorrhagic events [HR: 2.47(1.01-6.04); $P = 0.047$], even after adjustment for HAS-BLED score.

CONCLUSION: Abnormal ABI is common in AF patients, and ABI was an independent predictor for all-cause mortality, even after adjusting for CHADS(2) score. ABI was an independent predictor for major bleeding, even after adjusting for the HAS-BLED score. ABI could be a useful tool for improving risk stratification of anticoagulated AF patients.

© 2012 The Authors. European Journal of Clinical Investigation © 2012 Stichting European Society for Clinical Investigation Journal Foundation.

PMID: 23057651 [PubMed - in process]

