



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Calidad de la anticoagulación oral con antagonistas  
de la vitamina K: papel del tiempo en rango  
terapéutico como variable pronóstica de eventos  
adversos en la fibrilación auricular

Autor:

José Miguel Rivera Caravaca

Directores:

Dr. D. Agustín Javier Simonelli Muñoz

Dra. Dña. Vanessa Roldán Schilling

Murcia, Febrero de 2018



**AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS**  
**PARA SU PRESENTACIÓN**

El Dr. D. Agustín Javier Simonelli Muñoz y la Dra. Dña. Vanessa Roldán Schilling, como Directores<sup>(1)</sup> de la Tesis Doctoral titulada “Calidad de la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K: papel del tiempo en rango terapéutico como variable pronóstica de eventos adversos en la fibrilación auricular” realizada por D. José Miguel Rivera Caravaca en el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 1 de Febrero de 2018.

Fdo.: Agustín Javier Simonelli Muñoz

Fdo.: Vanessa Roldán Schilling

<sup>(1)</sup> Si el trabajo está dirigido por más de un Director tienen que constar y firmar ambos.

Servicio de Doctorado. Vicerrectorado de Investigación

Campus de Los Jerónimos. 30107 Guadalupe (Murcia)

Tel. (+34) 968 27 88 22 • Fax (+34) 968 27 85 78 - c. e.: doctorado@ucam.edu



## RESUMEN

Introducción: Los Antagonistas de la Vitamina K (AVK) han demostrado ser altamente efectivos reduciendo el ictus y la mortalidad en la fibrilación auricular (FA). Sin embargo, no están exentos de inconvenientes que hacen que su seguridad y efectividad estén determinadas por el adecuado control de los niveles de anticoagulación, reflejado en el tiempo en rango terapéutico (TRT) del Índice Normalizado Internacional (INR) 2,0-3,0.

Objetivos: Investigar la asociación del TRT y el cambio en el TRT durante 6 meses (es decir,  $\Delta$ TRT) con el riesgo de mortalidad y “eventos clínicamente significativos”; analizar la tasa de cese de anticoagulación oral y los factores que predisponen dicho cese, así como su relación con los resultados clínicos adversos; y comparar cuatro esquemas validados de riesgo de sangrado (HAS-BLED, ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES) para comprobar si la capacidad predictiva y utilidad clínica de ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES podría mejorar añadiendo el criterio “INR lábil (TRT <65%)”.

Métodos: Estudio de carácter observacional, con seguimiento longitudinal prospectivo en único centro (Hospital General Universitario Morales Meseguer). Del 1 de mayo de 2007 al 1 de diciembre de 2007 se reclutaron, consecutivamente, pacientes con FA permanente o paroxística que se encontraran en tratamiento estable con acenocumarol (INR 2,0-3,0) durante al menos los 6 meses previos. Se excluyeron pacientes con válvulas reumáticas o protésicas, síndrome coronario agudo, ictus, angina inestable, hospitalización o intervención quirúrgica en los 6 meses anteriores. A los 6 meses del inicio del estudio se calculó el TRT. Se registraron todos los eventos clínicos durante 6,5 años (RIQ 4,3-7,9).

Resultados: Se incluyeron 1361 pacientes (48,7% varones, edad mediana 76 años [RIQ 71-81]). Durante el seguimiento, se produjeron 130 ictus isquémicos, 250 episodios de sangrado mayor y 551 muertes. A los 6 meses, la mediana de  $\Delta$ TTR fue del 20% (RIQ 0-34). Durante los primeros 6 meses de seguimiento, 34 (4,16%/año) pacientes fallecieron y 61 (7,47%/año) sufrieron eventos clínicamente significativos, siendo la mediana de  $\Delta$ TRT significativamente superior en estos pacientes. En consecuencia, el riesgo de mortalidad (HR 1,02, IC 95% 1,01-1,04;  $p=0,003$ ) y de eventos clínicamente significativos (HR 1,01, IC 95% 1,00-1,03;  $p=0,028$ ) aumentó por punto de disminución del TRT. Durante el seguimiento, el 10% de los pacientes cesó anticoagulación oral. El abandono de la anticoagulación se asoció con el riesgo de mortalidad ( $p=0,034$ ), eventos cardiovasculares adversos ( $p=0,043$ ) e ictus isquémico ( $p=0,009$ ). La edad  $\geq 80$  años ( $p<0,001$ ), la enfermedad coronaria previa ( $p=0,005$ ) y el desarrollo de algunas comorbilidades asociadas con mayor riesgo hemorrágico, demostraron ser predictoras independientes del cese de anticoagulación oral.

De las 250 hemorragias mayores producidas, el 65,2% ocurrió en la categoría de "alto riesgo" HAS-BLED y el 82,4% en la categoría de "medio/alto riesgo" HEMORR<sub>2</sub>HAGES. Solo el 29,6% y 34% de las hemorragias mayores ocurrieron en las categorías de "medio/alto riesgo" de ATRIA y ORBIT. Todas las escalas predijeron el sangrado mayor, con estadísticos  $c$  de 0,625 ( $p<0,001$ ) para HAS-BLED, y 0,545 ( $p=0,004$ ), 0,565 ( $p<0,001$ ) y 0,547 ( $p=0,007$ ) para ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES, respectivamente. La comparación de las curvas ROC y el índice de mejoría de la reclasificación confirmaron que HAS-BLED era la escala con el mejor rendimiento predictivo. Tras añadir la baja calidad de la anticoagulación (TRT  $<65\%$ ) a ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES, la capacidad

predictiva y de discriminación de estas escalas se aumentó, mostrando mejoras significativas en el estadístico  $c$ , la sensibilidad, reclasificación y beneficio neto.

Conclusiones: En pacientes con FA anticoagulados con AVKs, tanto el TRT como el  $\Delta$ TRT, son factores de riesgo independientes para la mortalidad y los eventos clínicamente significativos. Este riesgo aumenta con cada punto de deterioro del TRT. Por otro lado, el cese de la anticoagulación oral se asocia de manera independientemente con el riesgo de ictus isquémico, eventos cardiovasculares adversos y mortalidad. Los eventos hemorrágicos y algunas variables relacionadas con un mayor riesgo de sangrado causan la mayoría de los ceses de anticoagulación oral. Finalmente, la escala HAS-BLED muestra actualmente la mejor capacidad predictiva de hemorragia mayor. La adición del TRT  $<65\%$  a las escalas ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES mejora su valor predictivo de hemorragia mayor, su utilidad clínica y su beneficio neto en comparación con las escalas originales.

**Palabras clave:** antagonistas de la vitamina k, anticoagulantes, fibrilación auricular, hemorragia, ictus, mortalidad, predicción del riesgo, tiempo en rango terapéutico.

## ABSTRACT

Introduction: Vitamin K Antagonists (VKAs) have shown to be highly effective reducing stroke and mortality in atrial fibrillation (AF). However, they are not free of disadvantages that make their safety and effectiveness determined by the appropriate control of the anticoagulation level, reflected by the average time in the therapeutic range (TTR) of the International Normalized Ratio (INR) 2.0-3.0.

Objectives: To investigate the association of TTR and change in TTR for 6 months (i.e.,  $\Delta$ TTR) with the risk of mortality and “clinically significant events”; to analyze the rate of cessation of oral anticoagulation and factors predisposing such cessation, as well as its relationship to adverse clinical outcomes; and to compare four validated bleeding risk scores (HAS-BLED, ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES) to test whether the predictive performance and clinical usefulness of ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES could be improved by adding the “labile INR (TTR <65%)”.

Methods: Observational study, with prospective longitudinal follow-up in a single center (Hospital General Universitario Morales Meseguer). From May 1, 2007 to December 1, 2007, consecutive patients with permanent or paroxysmal AF who were stable on acenocoumarol treatment (INR 2.0-3.0) for at least the previous 6 months were recruited. Patients with rheumatic or prosthetic valves, acute coronary syndrome, stroke, unstable angina, hospitalization or surgical intervention in the previous 6 months were excluded. At six months of inclusion in the study, the TTR was calculated. All clinical events were recorded during 6.5 years (IQR 4.3-7.9) of follow-up.

Results: 1361 patients (48.7% males, median age 76 years [IQR 71-81]) were included. During follow-up, there were 130 ischemic strokes, 250 major bleeding, and 551 deaths. At 6 months, the median  $\Delta$ TTR was 20% (IQR 0-34). During the first 6 months of follow-up, 34 (4.16%/year) patients died and 61 (7.47%/year) suffered clinically significant events, with a median  $\Delta$ TTR significantly higher in these patients. Consequently, the risk of mortality (HR 1.02, 95% CI 1.01-1.04;  $p=0.003$ ) and clinically significant events (HR 1.01, 95% CI 1.00-1.03;  $p=0.028$ ) increased per TTR decrease point. During follow-up, 10% of patients ceased oral anticoagulation. Stopped oral anticoagulation was associated with higher risk of mortality ( $p=0.034$ ), adverse cardiovascular events ( $p=0.043$ ), and ischemic stroke ( $p=0.009$ ). Age  $\geq 80$  years ( $p<0.001$ ), previous coronary disease ( $p=0.005$ ), and the development of some comorbidities associated with an increased bleeding risk, proved to be independent predictors of cessation of oral anticoagulation.

Of the 250 major bleeding, 65.2% occurred in the “high-risk” category by HAS-BLED and 82.4% in the “medium/high-risk” category by HEMORR<sub>2</sub>HAGES. Only 29.6% and 34% of major bleeds occurred in the “medium/high risk” categories according to ATRIA and ORBIT. All scores predicted major bleeding, with c-statistics of 0.625 ( $p<0.001$ ) for HAS-BLED, and 0.545 ( $p=0.004$ ), 0.565 ( $p<0.001$ ) and 0.547 ( $p=0.007$ ) for ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES, respectively. The comparison of ROC curves and the net reclassification improvement confirmed that HAS-BLED was the score with the highest predictive performance. After adding the poor quality of anticoagulation (TTR  $<65\%$ ) to ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES, the predictive and discriminative ability of these scores was enhanced, showing significant improvements in the c statistic, sensitivity, reclassification and net benefit.

Conclusions: In AF patients anticoagulated with VKAs, both TTR and  $\Delta$ TTR are independent risk factors for mortality and clinically significant events. This risk increases with every point deterioration of TTR. On the other hand, cessation of oral anticoagulation is independently associated with the risk of ischemic stroke, adverse cardiovascular events and mortality. Bleeding events and some variables related to an increased risk of bleeding cause most of oral anticoagulation cessations. Finally, the HAS-BLED score currently shows the best predictive performance for major bleeding. The addition of TTR <65% to the ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES scores improves the predictive value of major bleeding, the clinical usefulness and the net benefit in comparison with the original scores.

**Keywords:** anticoagulants, atrial fibrillation, hemorrhage, mortality, stroke, risk prediction, time in therapeutic range, vitamin k antagonists.



## ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS .....	37
ÍNDICE DE TABLAS.....	39
SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	43
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>49</b>
1.1. LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	49
1.1.1. Aspectos Epidemiológicos .....	51
1.1.2. Factores implicados en el desarrollo de fibrilación auricular.....	52
1.1.3. Morbimortalidad .....	54
1.2. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.....	56
1.2.1. Antagonistas de la Vitamina K .....	56
1.2.2. Calidad de la anticoagulación con Antagonistas de la Vitamina K..	57
1.2.3. Anticoagulantes Orales de Acción Directa .....	62
1.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO .....	65
1.3.1. Estratificación del riesgo trombótico .....	65
1.3.2. Estratificación del riesgo hemorrágico .....	68
1.3.3. Biomarcadores. Papel actual como variables predictoras .....	71
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>75</b>
2.1. OBJETIVO GENERAL .....	75
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	76
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>77</b>
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	77
3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA.....	77

3.3. VARIABLES Y SEGUIMIENTO .....	78
3.4. EVENTOS CLÍNICOS .....	79
<b>3.4.1. Eventos de carácter tromboembólico y cardiovascular.....</b>	<b>79</b>
<b>3.4.2. Eventos de carácter hemorrágico.....</b>	<b>80</b>
<b>3.4.3. Mortalidad .....</b>	<b>81</b>
3.5. TÉCNICA DE RECOGIDA DE DATOS .....	81
3.6. ASPECTOS ÉTICOS .....	82
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	83
<b>3.7.1. Análisis estadístico específico del objetivo 1.....</b>	<b>83</b>
<b>3.7.2. Análisis estadístico específico del objetivo 2.....</b>	<b>84</b>
<b>3.7.3. Análisis estadístico específico del objetivo 3.....</b>	<b>85</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>89</b>
4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA .....	89
<b>4.1.1. Resultados específicos del objetivo 1 .....</b>	<b>92</b>
<b>4.1.2. Resultados específicos del objetivo 2 .....</b>	<b>97</b>
<b>4.1.3. Resultados específicos del objetivo 3 .....</b>	<b>106</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>115</b>
5.1. LIMITACIONES .....	128
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>131</b>
<b>7. BRIEF SUMMARY OF THE STUDY.....</b>	<b>133</b>
7.1. INTRODUCTION .....	133
7.2. METHODS.....	135
7.3. RESULTS .....	139
7.4. DISCUSSION .....	145
7.5. CONCLUSIONS .....	153

<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>155</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>193</b>
9.1. ANEXO 1. ESCALAS DE RIESGO DE ICTUS Y DE RIESGO DE SANGRADO .....	193
9.2. ANEXO 2. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA EN RELACIÓN A LA TESIS DOCTORAL ....	197
<b>9.2.1. Comunicaciones a congresos nacionales e internacionales .....</b>	<b>197</b>
<b>9.2.2. Publicaciones en revistas científicas .....</b>	<b>200</b>
9.3. ANEXO 3. CERTIFICADO DE ESTANCIA INTERNACIONAL .....	203

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de un corazón normal y un corazón con fibrilación auricular.....	50
Figura 2. Trombo en la orejuela izquierda observado mediante ecocardiografía transesofágica.....	54
Figura 3. Triada de Virchow .....	55
Figura 4. Cálculo del Índice Normalizado Internacional (INR). .....	58
Figura 5. Fórmulas para el cálculo de la tasa de crecimiento de la varianza.....	60
Figura 6. Esquema de decisión de anticoagulación oral según las guías 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular.....	67
Figura 7. Supervivencia libre de mortalidad y de eventos clínicamente significativos a los 6 meses según las categorías de riesgo del TRT ( $\Delta$ TRT $\geq$ 20% y TRT <65%). .....	96
Figura 8. Curvas ROC del $\Delta$ TRT para mortalidad y eventos clínicamente significativos. ....	97
Figura 9. Diagrama de bosque de las variables asociadas al cese de la anticoagulación oral.....	105
Figura 10. Supervivencia libre de hemorragia mayor de acuerdo a las categorías de riesgo en cada escala de riesgo de sangrado. ....	110
Figura 11. Curvas ROC para las escalas de riesgo de sangrado originales y modificadas (agregando TRT <65%).....	113
Figura 12. Curvas de decisión para las escalas de riesgo de sangrado originales y modificadas (agregando TRT <65%). .....	114

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características basales generales.....	89
Tabla 2. Eventos adversos durante el seguimiento y tasa anual. ....	91
Tabla 3. Distribución de eventos adversos y tasas anuales por subgrupos de tiempo en rango terapéutico.....	93
Tabla 4. Factores asociados con mortalidad y eventos clínicamente significativos a los 6 meses mediante análisis de regresión de Cox.....	94
Tabla 5. Factores asociados con la mortalidad por cualquier causa mediante análisis de regresión de Cox. ....	99
Tabla 6. Factores asociados con eventos cardiovasculares adversos (cualquiera de los siguientes: ictus/embolismo sistémico, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda o muerte cardiovascular) mediante análisis de regresión de Cox. ....	100
Tabla 7. Factores asociados con el ictus isquémico mediante análisis de regresión de Cox.....	101
Tabla 8. Factores asociados con sangrado mayor mediante análisis de regresión de Cox.....	102
Tabla 9. Factores asociados con el abandono de anticoagulación oral mediante análisis de regresión de Cox.....	104
Tabla 10. Tiempo en rango terapéutico según categorías en cada escala de riesgo de sangrado. ....	107
Tabla 11. Distribución de los episodios hemorrágicos mayores según las puntuaciones de riesgo de sangrado.....	108
Tabla 12. Análisis de regresión univariante de Cox entre puntuaciones de riesgo de hemorragia y eventos hemorrágicos importantes. ....	109

Tabla 13. Comparación de curvas ROC, índice de mejoría de la discriminación e índice de mejoría de la reclasificación de las cuatro escalas de riesgo de sangrado.....	111
Tabla 14. Comparación de curvas ROC, índice de mejoría de la discriminación e índice de mejoría de la reclasificación de las escalas de riesgo de sangrado modificadas (tras añadir el INR lábil definido como tiempo en rango terapéutico <65%).	112

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

<b>ACOD</b>	anticoagulante oral de acción directa.
<b>AINE</b>	antiinflamatorio no esteroideo.
<b>AIT</b>	ataque isquémico transitorio.
<b>ARA-II</b>	antagonista de los receptores de angiotensina II.
<b>ATRIA</b>	Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation.
<b>AUC</b>	área bajo la curva.
<b>AVK</b>	antagonista de la vitamina K.
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age (65-74), Sex category.
<b>CHADS<sub>2</sub></b>	Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke.
<b>DCA</b>	decision curve analysis.
<b>DE</b>	desviación estándar.
<b>EHRA</b>	European Heart Rhythm Association.
<b>EPOC</b>	enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology.
<b>FA</b>	fibrilación auricular.
<b>GDF-15</b>	factor 15 de diferenciación del crecimiento.
<b>HAS-BLED</b>	Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR; Elderly, Drugs/alcohol.
<b>HBPM</b>	heparina de bajo peso molecular.

<b>HEMORRHAGES</b>	Hepatic or Renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older age, Reduced platelet count of function, Re-bleeding, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk, Stroke.
<b>HR</b>	hazard ratio.
<b>IC</b>	intervalo de confianza.
<b>IDI</b>	integrated discrimination improvement.
<b>IECA</b>	inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
<b>INR</b>	índice normalizado internacional.
<b>ISI</b>	índice de sensibilidad internacional.
<b>ISTH</b>	International Society on Thrombosis and Haemostasis.
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence.
<b>NRI</b>	net reclassification improvement.
<b>NT-proBNP</b>	porción N terminal del pro-peptido natriurético tipo B.
<b>OR</b>	odds ratio.
<b>ORBIT</b>	Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation.
<b>PINRR</b>	porcentaje de INRs en rango.
<b>RIQ</b>	rango intercuartílico.
<b>ROC</b>	receiver operating characteristic.
<b>SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub></b>	Sex, Age, Medical history, Treatment, Tobacco use, Race.
<b>SAOS</b>	síndrome de apnea obstructiva del sueño.
<b>TP</b>	tiempo de protrombina.
<b>TRT</b>	tiempo en rango terapéutico.
<b>VGR</b>	variance growth rate.



**VKOR**

vitamina K epóxido reductasa.

**VKORC**

complejo enzimático vitamina K epóxido reductasa.

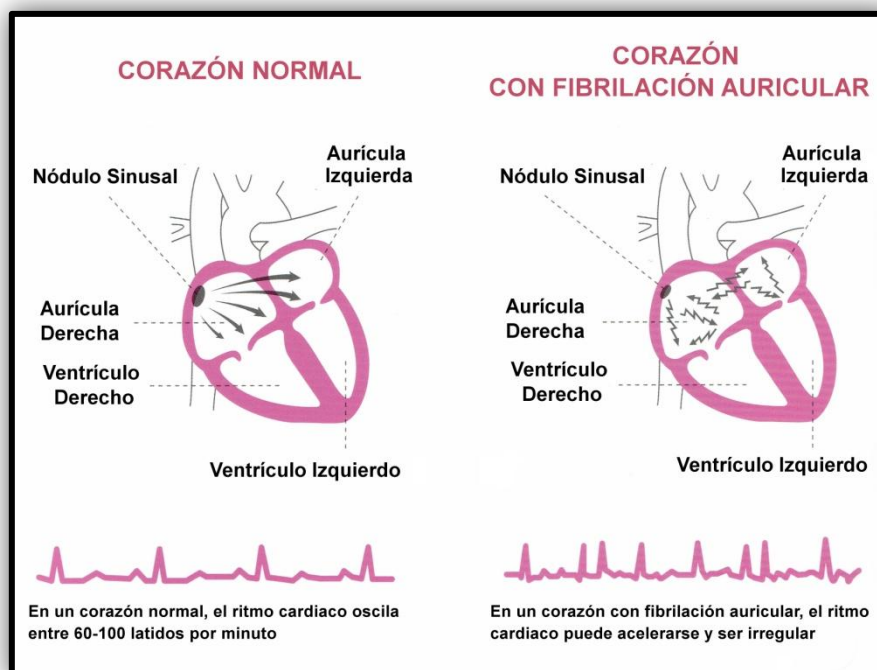
## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA) es un trastorno del sistema de conducción eléctrica del corazón que provoca un ritmo cardiaco rápido e irregular. En esta arritmia, las aurículas pierden su capacidad contráctil unitaria y coordinada, lo que da lugar a contracciones rápidas y mínimas (entre 500 y 600 veces por minuto), sin actividad hemodinámica eficiente. Este fenómeno puede producirse por dilatación auricular consecuencia de lesiones valvulares cardíacas que impidan el vaciado adecuado, o por una insuficiencia ventricular que provoque una acumulación excesiva de sangre en las aurículas. Estas aurículas dilatadas favorecen la convivencia de una vía de conducción larga junto a una vía de conducción lenta, factores que a su vez predisponen a la FA (1, 2).

Durante la FA, se propagan a través de las aurículas ondas de despolarización en todas las direcciones (Figura 1). Esta actividad anormal se puede ver reflejada de manera característica en el electrocardiograma. Así, la actividad auricular se manifiesta por unas oscilaciones de la línea de base llamadas "ondas f". Al mismo tiempo, dado que las ondas de despolarización son débiles y que muchas tienen polaridades opuestas, tienden a neutralizarse entre sí, dando lugar a la ausencia de ondas P bien definidas. La distancia entre dos ondas R consecutivas (intervalo RR) es totalmente irregular, mientras que a menos que exista una patología ventricular concomitante, los complejos QRS-T son normales (1, 3).

Figura 1. Esquema de un corazón normal y un corazón con fibrilación auricular.



Fuente: modificado de Daiichi-Sankyo; 2015 (4)

La FA puede clasificarse en base a un criterio temporal. De esta manera, se considera “paroxística” a la FA que revierte de manera espontánea en menos de una semana, “persistente” si continúa durante más de una semana o si no es auto-limitada, y “permanente” si los esfuerzos para revertir el ritmo (cardioversión farmacológica o eléctrica) fallan (5, 6). Es importante destacar que aunque la FA sea paroxística o persistente, tiende a recurrir, por lo que es frecuente que se establezca de manera crónica con el paso del tiempo.

Por otro lado, la FA se ha clasificado comúnmente en “valvular” y “no valvular”. Por lo general, el término “valvular” hace referencia a pacientes con FA que tienen enfermedad valvular reumática (predominantemente estenosis mitral)

o válvulas cardíacas mecánicas (7, 8). Sin embargo, no existe la clara evidencia de que otras enfermedades valvulares concomitantes, incluida la regurgitación mitral o la valvulopatía aórtica, deban tenerse en cuenta a la hora de elegir un anticoagulante o estimar el riesgo de accidente cerebrovascular (7), razón por la cual las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) han eliminado el término histórico de “no valvular” (9).

### 1.1.1. Aspectos Epidemiológicos

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en todo el mundo. Su prevalencia global actual se estima entre el 1-2% en la población general, aunque varía desde el 0,1% entre los adultos menores de 55 años al 5% en los mayores de 65 años (10). De hecho, su incidencia aumenta de manera exponencial con la edad, pudiendo llegar al 9% a partir de los 80 años (11).

Tanto la prevalencia como la incidencia de la FA se han visto incrementadas en los últimos años. Teniendo en cuenta estos datos y las tendencias poblacionales actuales, la prevalencia global de esta patología se verá aumentada debido al sucesivo envejecimiento de la sociedad. Este hecho se ha puesto ya de manifiesto en países con poblaciones envejecidas como España, en el que la prevalencia de FA en adultos entre 60 y 64 años se sitúa en el 4,2%, llegando incluso al 16,5% en mayores de 85 años (12).

Sin embargo, el motivo por el cual la prevalencia e incidencia de la FA están aumentando no es únicamente el envejecimiento poblacional, sino también 1) el aumento progresivo de la prevalencia de factores que predisponen al desarrollo de FA (como la hipertensión arterial, la obesidad, etc.), y 2) las mejoras tanto en el

acceso como en eficacia de las técnicas diagnósticas, que han permitido que muchas de las FA consideradas “silentes” puedan ser detectadas.

### **1.1.2. Factores implicados en el desarrollo de fibrilación auricular**

La fisiopatología de la FA continúa siendo un enigma hoy en día, pues aunque se conocen factores implicados en su desarrollo, se desconocen al completo cuales son los motivos causantes de su aparición. Se considera que la presencia de procesos inflamatorios activos, disfunción endotelial, daño endotelial y/o procesos de fibrosis auricular contribuyen a su inicio, perpetuación y mantenimiento.

Existen una gran cantidad de factores de riesgo modificables y no modificables que se han visto asociados con un mayor riesgo de FA. Aunque ocasionalmente se observa en individuos jóvenes y aparentemente sanos, la FA es más común en personas mayores, particularmente en aquellas con diversas comorbilidades asociadas, tanto cardiovasculares como de otro tipo, entre las que son frecuentes la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal crónica y la obesidad (13). De esta manera, la edad es el factor de riesgo independiente no modificable más importante para el desarrollo de FA, ya que más del 70% de los pacientes con FA de Europa, América del Norte y Australia son mayores de 65 años (14).

En cuanto a la hipertensión arterial, es sin duda la afección más comúnmente asociada con la FA y constituye el principal factor de riesgo en todo el mundo, aumentado casi dos veces el riesgo de FA (14-17). Además, se ha identificado como un factor de riesgo tanto para el desarrollo como para el progreso de esta arritmia, y se estima que es responsable del 14% de todos los

casos. Debido a su elevada prevalencia, está presente en más del 70% de los pacientes con FA en estudios epidemiológicos y registros de vida real, y en 49-90% de los pacientes con FA incluidos en ensayos clínicos (18). La diabetes mellitus está presente hasta en el 20% de los pacientes con esta arritmia, y de manera similar a la hipertensión, incrementa en torno a dos veces el riesgo de FA (13, 17, 19). Por otro lado, se ha observado una correlación entre el índice de masa corporal y el riesgo de FA, con un aumento del riesgo de hasta el 4,7% por cada kg/m<sup>2</sup>. De esta manera no es de extrañar que el sobrepeso, y en particular la obesidad, actúen como uno de los factores de riesgo actuales más importantes (17, 19, 20).

Diversas patologías cardíacas influyen también de manera directa en la aparición de FA. Así, la enfermedad coronaria (incluyendo el infarto agudo de miocardio, la angina de pecho y anomalías de las ondas ST-T) incrementan el riesgo de FA entre dos y cuatro veces (16). Del mismo modo, la compleja interacción existente entre FA e insuficiencia cardíaca puede aumentar alrededor de tres veces el riesgo de padecer esta arritmia (20, 21). Finalmente la enfermedad valvular, principalmente la estenosis mitral reumática, sigue siendo frecuente en la FA, pudiéndose encontrar en un 15-29% de los pacientes (13, 14, 19).

Respecto a la enfermedad renal, se ha observado que la prevalencia de FA aumenta según se deteriora la función renal (22, 23). Otras comorbilidades como el hipertiroidismo, el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (13, 24, 25) e incluso factores genéticos o la historia familiar de FA también se han asociado con el desarrollo de esta arritmia (19, 26).

### 1.1.3. Morbimortalidad

Los cambios electromecánicos producidos durante el curso de la FA tienen importantes implicaciones clínicas. Esto se ve reflejado en que los pacientes que sufren esta arritmia tienen un mayor riesgo de ictus y tromboembolismo. Así, el riesgo de ictus inherente a la FA es cinco veces superior al de la población sana, y los ictus que se producen a consecuencia de la FA se asocian con mayor mortalidad e incapacidad, con estancias hospitalarias más largas y con menores tasas de alta hospitalaria con derivación al propio domicilio del paciente (9, 27). De hecho, diversos estudios han demostrado que el 20-30% de los pacientes con un ictus isquémico tienen FA, bien sea diagnosticada antes, durante o después del episodio isquémico (28, 29). En este sentido, gran cantidad de resultados clínicos adversos como el ictus o incluso la muerte, se producen en pacientes con FA silente o no detectada (30-33).

**Figura 2. Trombo en la orejuela izquierda observado mediante ecocardiografía transesofágica.**

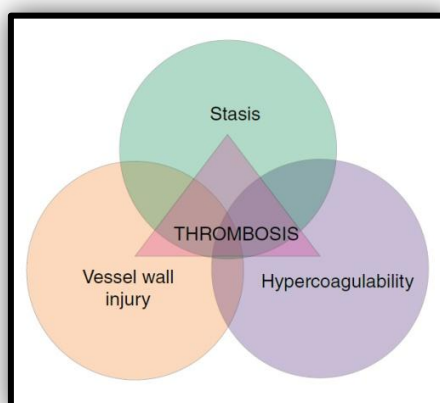


Fuente: tomado de Orenes-Piñero et al.; 2017 (34)

Sin embargo la FA no solo aumenta el riesgo de sufrir un ictus o un tromboembolismo, sino también el riesgo de enfermedad cardiovascular (incluyendo el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la muerte por causa cardíaca), y el riesgo de muerte por cualquier causa (35-42). Esto podría deberse a que la FA suele compartir muchos factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos con la aterosclerosis, lo que aumentaría el riesgo de desarrollar tales complicaciones isquémicas (43-45).

Durante años se han investigado las posibles causas que inducen al elevado riesgo de ictus presente en la FA. La ausencia de contracción auricular efectiva puede producir el estancamiento de sangre en las orejuelas, lo que aumenta el riesgo de formación de coágulos y trombos (3, 9). Sin embargo, la contracción auricular inefectiva no es la única razón por la cual la FA predispone fisiopatológicamente al ictus. Así, las causas son multifactoriales, englobadas bajo la tríada descrita en 1856 por Rudolf Virchow para la trombogénesis (Figura 3); las alteraciones vasculares o lesiones endoteliales, el enlentecimiento o estasis del flujo sanguíneo y los estados de hipercoagulabilidad (46).

**Figura 3. Triada de Virchow.**



Fuente: tomado de Meeto; 2013 (47)



El estado de hipercoagulabilidad descrito en la triada de Virchow es de importancia manifiesta en la FA y está presente incluso en ausencia de otras cardiopatías asociadas (48, 49). Desde hace años se conoce que este estado de hipercoagulabilidad durante la FA provoca alteraciones en la hemostasia, con respuestas pro-fibróticas y pro-inflamatorias en los fibroblastos, y diversas alteraciones en los mediadores inflamatorios y factores de crecimiento (50-52).

## 1.2. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Está bien establecido que la terapia con anticoagulantes orales en pacientes con FA puede prevenir la mayoría de los ictus isquémicos y prolongar la vida (53-56). Este tratamiento ha demostrado ser superior frente a placebo, “no tratamiento” o a la aspirina en pacientes con diferentes factores de riesgo de ictus, por lo que el beneficio clínico neto de su uso es indiscutible (57). Actualmente se dispone principalmente de dos tipos de anticoagulantes orales: los antagonistas de la vitamina K (AVKs) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs).

### 1.2.1. Antagonistas de la Vitamina K

Los AVKs, también conocidos como cumarínicos, se utilizan como anticoagulantes orales desde hace más de 60 años (58, 59). Clásicamente, han sido el principal arsenal terapéutico para garantizar una anticoagulación oral estable. Estos fármacos actúan como anticoagulantes indirectos, ya que no se unen directamente al centro activo de los factores de coagulación sino que inhiben a la enzima vitamina K epóxido reductasa (VKOR), lo que previene la  $\gamma$ -carboxilación

hepática dependiente de la vitamina K de los factores de coagulación (FII, FVII, FIX y FX) y las proteínas C, S y Z, haciéndolos disfuncionales (60-62). Su metabolismo es principalmente hepático, actuando a través del sistema del citocromo P450 (fundamentalmente por la vía de CYP2C9) y los polimorfismos en el complejo enzimático vitamina K epóxido reductasa (VKORC) influyen en la farmacodinámica (63, 64).

Dentro de los AVKs existen numerosos fármacos, aunque la warfarina y el acenocumarol son los más conocidos. La principal diferencia entre ellos radica en su vida media, que en el caso de la warfarina es de 36-42 horas y en el del acenocumarol de 8-11 horas (65).

En pacientes con FA, el uso de anticoagulación oral con AVKs reduce el riesgo de ictus en un 64% y la mortalidad por cualquier causa en un 26% en comparación con placebo (53). Durante años han sido utilizados por millones de pacientes en todo el mundo, y aún hoy continúan siendo los anticoagulantes orales más ampliamente empleados. Sin embargo, el efecto anticoagulante de los AVKs se ve influenciado por muchos factores y posee una importante variabilidad inter e intra-paciente (62). Por esta razón, los AVKs requieren frecuentes ajustes de dosis para alcanzar el efecto terapéutico deseado, así como monitorizaciones rutinarias de la calidad de la anticoagulación, con la intención de garantizar unos resultados óptimos.

### **1.2.2. Calidad de la anticoagulación con Antagonistas de la Vitamina K**

Como se ha comentado, el tratamiento con AVKs reduce el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos, pero su seguridad y efectividad vienen determinadas por el adecuado control de los niveles de anticoagulación. Este control se efectúa

mediante la medición del Índice Normalizado Internacional (INR). El INR es un valor derivado del tiempo de protrombina (TP) diseñado para estandarizar sus resultados que, junto con ésta, evalúa la vía extrínseca de la coagulación sanguínea (66). Se calcula a partir del cociente entre el tiempo de protrombina del paciente y un tiempo de protrombina control, y el resultado de esa fracción elevado a un exponente ISI (Índice de Sensibilidad Internacional); que es el valor que cada fabricante asigna al lote de tromboplastina con el que se calcula el tiempo de protrombina control (67) (Figura 4).

**Figura 4. Cálculo del Índice Normalizado Internacional (INR).**

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{TP}_{\text{paciente}}}{\text{TP}_{\text{control}}} \right)^{\text{ISI}}$$

Fuente: elaboración propia basada en Mulet et al.; 2012 (67)

El rango de INR que ha demostrado ser más eficaz y seguro para los pacientes con FA anticoagulados con un AVK oscila entre 2,0 y 3,0 (diana 2,5); debiendo ajustarse la dosis del fármaco en función del valor que tome este INR (68-72). Así, podríamos definir la calidad de la anticoagulación como la frecuencia con la que un paciente tratado con un AVK se encuentra en el rango adecuado de INR. Para estimarla se han utilizado clásicamente tres métodos: el porcentaje de INRs en rango (PINRR), el corte transversal de los ficheros, y el método de Rosendaal.

El PINRR es uno de los métodos más sencillos, y permite estimar de manera rápida y fácil la calidad de la anticoagulación, simplemente teniendo en cuenta cuantos INRs se encuentran en rango 2,0-3,0 sobre el total de INRs medidos. Ha demostrado ser una técnica práctica y aplicable incluso en consultas muy saturadas de pacientes, debido a que no son necesarios programas informáticos sofisticados para su cálculo (73).

El corte transversal de los ficheros se obtiene de la división del número de pacientes con INR en rango durante un periodo de tiempo entre el número total de mediciones de INR que se han llevado a cabo durante ese periodo de tiempo. Sin embargo entre sus inconvenientes destacan: 1) que la evaluación es transversal, lo que permite únicamente estimar la calidad de la anticoagulación en un punto fijo en el tiempo, y 2) que este método se ha utilizado más frecuentemente para estimar la calidad de la clínica o el centro encargado del manejo anticoagulante que para estimar la calidad de la anticoagulación del propio paciente (74).

Pero sin duda uno de los métodos más extendidos actualmente para determinar la calidad de la anticoagulación es el cálculo del tiempo en rango terapéutico (TRT) por interpolación lineal propuesto por Rosendaal (60, 66). Este método se fundamenta en que el paso de un INR a otro en dos determinaciones separadas por un número determinado de días no se produce de manera "brusca" sino lineal, atravesando la diferencia entre los dos valores del INR durante esos días. Es decir, estima que la diferencia entre dos determinaciones de INR distintas pertenecientes a días diferentes se produjo aumentando o disminuyendo cada día el INR (75). De esta manera es posible calcular el porcentaje de TRT, que no es otra cosa que el porcentaje de tiempo que el paciente pasa con un INR terapéutico (2,0-3,0) (76).

Si bien existen otros métodos para estimar la calidad de la anticoagulación, su uso no es tan habitual, ya sea por su complejidad o por su relativa novedad.

Así, un ejemplo de método sin duda complejo es la tasa de crecimiento de la varianza (VGR, por su nombre en inglés variance growth rate), diseñada para medir la variación en el INR (77). Existen a su vez tres métodos para calcular el VGR, Fihn (método A), Cannegieter (método B1), y el método adicional de Fihn (método B2) (Figura 5). En resumen, el método A tiene en cuenta la variabilidad del INR y el tiempo que el paciente pasa dentro del rango terapéutico, ya que evalúa el grado de variación del INR óptimo (2,0-3,0) durante un período de tiempo (78). Los métodos B1 y B2 tienen en consideración tan sólo la variabilidad del INR, y existen pequeñas diferencias entre ellos. De esta manera, la variabilidad del INR será baja si las diferencias entre el INR actual y el INR anterior son pequeñas, sin tener en cuenta el rango de INR óptimo (es decir, 2,0-3,0) (79, 80).

**Figura 5. Fórmulas para el cálculo de la tasa de crecimiento de la varianza.**

<b>Método de Fihn (método A)</b>	$\sigma^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{(\text{INR}_i - \text{target}_i)^2}{\tau_i}$
<b>Método de Cannegieter (método B1)</b>	$\sigma^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{(\text{INR}_{i+1} - \text{INR}_i)^2}{\tau_{i,i+1}}$
<b>Método adicional de Fihn (método B2)</b>	$\sigma^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \frac{(\text{INR}_{i+1} - \text{INR}_i)^2}{\tau_i}$

n es el número de INRs medidos,  $\tau$  es el tiempo (en semanas) entre la medición de INR actual y la anterior.

Fuente: modificado de Ibrahim et al.; 2013 (77)

Por otro lado, un método explorado en los últimos años es la desviación estándar del INR ( $SD_{INR}$ , por el nombre en inglés standard deviation of INR). Para calcularlo se tienen en cuenta los INRs de cada paciente durante un periodo de observación y se calcula la desviación estándar entre ellos. Al igual que VGR,  $SD_{INR}$  trata de evaluar la fluctuación o labilidad del INR como una medida indirecta de la calidad de la anticoagulación, y ha demostrado ser un método capaz de predecir los eventos clínicos adversos (81, 82).

Aunque los AVKs han mostrado buenos resultados en la prevención del ictus en pacientes con FA, la dosis debe ser reajustada con cierta frecuencia, y numerosas limitaciones hacen que sea necesario un control periódico de la calidad de la anticoagulación. Hoy en día se conoce que un TRT elevado se asocia con una mayor eficacia y seguridad, lo que se traduce en mejores resultados clínicos.

Sin embargo, el TRT puede verse afectado tanto por la ya comentada elevada variabilidad inter e intra-paciente de los AVKs, como por ciertas variables clínicas. Esto ha motivado el diseño de la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, capaz de predecir si un paciente va a lograr un TRT elevado y por tanto va a estar correctamente anticoagulado con AVK, o si es susceptible de ser tratado con otras terapias como los ACODs (83). Esta herramienta clínica otorga un punto al sexo femenino, a la edad inferior a 60 años, a la historia médica (al menos dos de las siguientes comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, vasculopatía periférica, insuficiencia cardiaca, ictus previo, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia renal o hepática), y al tratamiento (fármacos que puedan interferir en el TRT, como la amiodarona) y dos puntos al tabaquismo activo y a la raza no caucásica. De esta manera, los pacientes con SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> entre 0-2 probablemente se beneficiarían del tratamiento con AVKs y lograrían un TRT

elevado, mientras que los pacientes con SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> >2 tendrían menos probabilidades de lograr un buen TRT. En este último grupo, es necesaria una revisión adicional y una intervención educativa para ayudar a mejorar los resultados o considerar el uso de ACODs. Dada la asociación entre TRT y los resultados clínicos en pacientes con FA, la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> también ha demostrado ser útil para predecir el riesgo de sangrado severo, tromboembolismo y muerte (84-86).

### **1.2.3. Anticoagulantes Orales de Acción Directa**

A pesar de que los AVKs han demostrado ser altamente eficaces en muchos entornos clínicos y son utilizados por millones de pacientes en todo el mundo, no están libres de inconvenientes y efectos indeseables. Las complicaciones hemorrágicas, particularmente al inicio del tratamiento, la elevada vida media, el retardado efecto anticoagulante, la variabilidad farmacogenética, así como las múltiples interacciones con medicamentos y alimentos, y en algunos casos los efectos impredecibles, requieren monitorizaciones rutinarias y continuos ajustes individuales de la dosis de AVK (62, 87, 88). Estas limitaciones han promovido el desarrollo de una nueva generación de anticoagulantes orales que actúan de manera directa, como el dabigatrán, inhibidor de la trombina, o el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán inhibidores del factor Xa. En comparación con los AVKs estos nuevos anticoagulantes tienen una farmacodinamia y farmacocinética más predecible, un inicio más rápido de la actividad anticoagulante, se administran a dosis fijas sin precisar monitorización específica ni ajuste de dosis, y alcanzan concentraciones máximas en sangre 2-4 horas después de su ingesta (89). Además, las interacciones farmacológicas y dietéticas son escasas.

Estos fármacos han demostrado ser al menos tan eficaces como los AVKs en la prevención del ictus y el embolismo sistémico en pacientes con FA (90), así como en el tratamiento del tromboembolismo venoso (91-93). Al mismo tiempo, los pacientes tratados con ACODs pueden beneficiarse de menos complicaciones hemorrágicas en diferentes contextos clínicos (94).

De esta manera, en términos de reducción de las tasas de ictus y tromboembolismo, todos los ACODs han demostrado no ser inferiores a los AVKs en los ensayos clínicos pivotaes en pacientes con FA. Es más, en comparación con la warfarina, en el ensayo RE-LY los pacientes asignados al azar a dabigatrán 150 mg dos veces al día, mostraron tasas más bajas de ictus y embolia sistémica (riesgo relativo [RR] 0,66, intervalo de confianza [IC] 95% 0,53-0,82;  $p < 0,001$ ). Es importante destacar que dabigatrán 150 mg dos veces al día es el único ACOD que ha demostrado una reducción significativa del ictus isquémico. La muerte por cualquier causa también fue menor en este ensayo, pero no significativa (95). Igual que en el caso del dabigatrán, las tasas de embolia sistémica e ictus se redujeron en pacientes tratados con apixabán 5 mg dos veces al día en el ensayo ARISTOTLE (hazard ratio [HR] 0,79, IC 95% 0,66-0,95;  $p < 0,001$ ), así como mortalidad por cualquier causa (HR 0,89, IC 95% 0,80-0,99;  $p = 0,047$ ) (96). Rivaroxabán, y más recientemente edoxabán, son los únicos ACODs que se han diseñado para ser administrados solo una vez al día. Aunque el rivaroxabán no fue inferior a la warfarina, el ensayo ROCKET-AF no demostró una reducción significativa del ictus y la embolia sistémica (HR 0,88, IC 95% 0,75-1,03;  $p = 0,120$ ) o la mortalidad (HR 0,92, IC 95% 0,82-1,03;  $p = 0,150$ ) frente a warfarina (97). En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, edoxabán a máxima dosis (60 mg una vez al día) mostró una reducción no significativa del ictus y la embolia sistémica (HR 0,87, IC 95% 0,73-



1,04;  $p=0,08$ ) así como de la mortalidad por cualquier causa (HR 0,92, IC 95% 0,83-1,01;  $p=0,08$ ) (98).

Por otro lado, el dabigatrán redujo significativamente las tasas de ictus hemorrágico y de hemorragia intracraneal, pero la dosis de 150 mg dos veces al día aumentó el sangrado gastrointestinal (HR 1,48, IC 95% 1,19-1,86;  $p<0,001$ ) (95, 99). Estas observaciones se han validado en grandes cohortes de pacientes anticoagulados por FA (100, 101). Por ejemplo, en 32675 pacientes con FA que iniciaron anticoagulación oral, dabigatrán (HR 1,26, IC 95% 1,01-1,57;  $p=0,037$ ) y rivaroxabán (HR 1,37, IC 95% 1,12-1,69;  $p=0,003$ ) aumentaron el riesgo de sangrado gastrointestinal en comparación con la warfarina. A pesar de ello, dabigatrán (HR 0,74, IC 95% 0,66-0,84;  $p<0,001$ ) y apixabán (HR 0,70, IC 95% 0,61-0,80;  $p<0,001$ ) se asociaron con un menor riesgo de hemorragia mayor o hemorragia clínicamente relevante (102). Estas menores tasas de hemorragia mayor, incluyendo el ictus hemorrágico y la hemorragia intracraneal, en pacientes tratados con apixabán también han sido reportadas en otros estudios posteriores (96, 100, 103) y algunas comparaciones de las tasas de hemorragia mayor frente a otros ACODs favorecen a apixabán (104, 105). Por otro lado, rivaroxabán se ha asociado en diferentes estudios con menores tasas de ictus isquémico y hemorragias intracraneales, pero también con un riesgo significativamente mayor de hemorragia gastrointestinal y un mayor, aunque no significativo, riesgo de sangrado mayor (97, 106, 107). Finalmente, edoxabán ha demostrado reducir el riesgo de hemorragia mayor, ictus hemorrágico y hemorragia intracraneal, pero como otros ACODs aumentaba el riesgo de sangrado gastrointestinal (98).

### 1.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

#### 1.3.1. Estratificación del riesgo trombótico

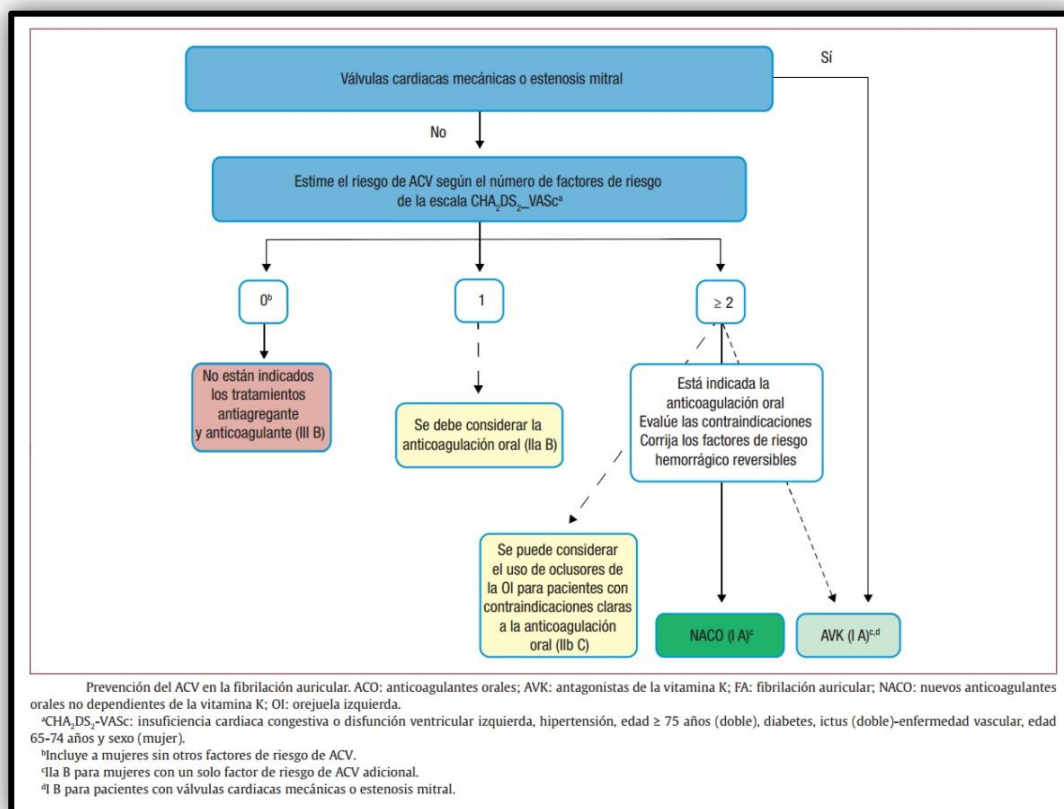
Durante años se han investigado variables que pudieran remarcaran el carácter ya de por sí protrombótico de la FA, con la intención de que fueran utilizadas como predictoras del riesgo de ictus, para así poder diseñar y refinar esquemas capaces de predecir dicho riesgo. De hecho, muchas de las variables implicadas en el desarrollo de FA tienen también relación con el riesgo de ictus en estos pacientes. Por ejemplo, la edad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el sexo femenino, o los antecedentes previos de ictus, han demostrado estar asociados con el desarrollo de ictus en pacientes con FA (108, 109).

Aunque se han desarrollado muchas escalas para predecir el riesgo de ictus en la FA, solo algunas han conseguido alcanzar una gran relevancia en la práctica clínica diaria.

Así, en 2001, Brian Gage y colaboradores describieron por primera vez la escala CHADS<sub>2</sub>. Esta escala asigna 1 punto a la insuficiencia cardiaca, a la historia de hipertensión arterial previa, a la edad igual o superior a 75 años y a la diabetes mellitus, así como 2 puntos a los antecedentes previos de ictus (110). Aunque algunos de estos factores ya se habían descrito previamente en las escalas AFI (Atrial Fibrillation Investigators) y SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) III, la escala CHADS<sub>2</sub> demostró una capacidad predictiva significativamente superior y ha sido validada en numerosas ocasiones (110-115). La escala CHADS<sub>2</sub> permite identificar de manera sencilla a los pacientes con elevado riesgo de ictus (puntuación >2) y que por tanto requieren anticoagulación oral, razón por la cual ha sido ampliamente empleada durante una década. Sin embargo, su capacidad para clasificar a los pacientes con bajo riesgo (0 puntos en la escala) es limitada, ya

que en éstos persiste aún un riesgo anual de ictus de 1,9% (110). Para solucionar los problemas detectados con la escala CHADS<sub>2</sub>, e identificar de manera adecuada a los pacientes de “verdadero bajo riesgo”, Lip y colaboradores propusieron en 2010 la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (116). Además de incluir los factores de riesgo presentes en la escala CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc incluye también la enfermedad vascular y el sexo. De esta manera, asigna 1 punto a la insuficiencia cardiaca (o fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 40\%$ ), a la hipertensión arterial, a la edad entre 65-74 años, a la diabetes mellitus, a la enfermedad vascular (infarto de miocardio previo, angina de pecho, intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización coronaria, claudicación intermitente, cirugía previa o intervención percutánea en la aorta abdominal o en los vasos de las extremidades inferiores, cirugía abdominal o torácica, trombosis arterial y venosa), y al sexo femenino; mientras que asigna 2 puntos a la edad igual o superior a 75 años y a los antecedentes de tromboembolismo previo (incluyendo el ictus y el ataque isquémico transitorio [AIT]). Esta escala ha demostrado en numerosos estudios una gran capacidad predictiva de ictus, y es la escala actual que mejor identifica a los pacientes de verdadero bajo riesgo (117-124). Así, los pacientes sin factores clínicos de riesgo de ictus se clasificarían como bajo riesgo (con una tasa pronosticada de ictus inferior al 1%) y no precisarían tratamiento antitrombótico (125), mientras que los pacientes con factores de riesgo (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  punto en varones y  $\geq 2$  puntos en mujeres) se podrían beneficiar del uso de anticoagulantes orales. En cualquier caso, una puntuación  $\geq 2$  en esta escala es indicación de anticoagulación oral (Figura 6).

**Figura 6. Esquema de decisión de anticoagulación oral según las guías 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular.**



Fuente: tomado de la adaptación en castellano de Kirchhof et al.; 2016 (9, 126)

Desde su incorporación a las guías de manejo de la FA en 2012, la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ha sido utilizada por miles de profesionales en todo el mundo, debido a su sencillez y rápido uso. Los buenos resultados mostrados en los diferentes estudios de validación han motivado que su uso sea recomendado por diferentes guías actuales para el manejo de la FA (9, 127, 128), y su utilización para

la estratificación del riesgo de ictus alcanza el más alto nivel de recomendación y evidencia (IA) en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2016 (9).

### 1.3.2. Estratificación del riesgo hemorrágico

Como se ha comentado, el tratamiento anticoagulante conlleva algunos potenciales efectos adversos, entre los cuales destacan las hemorragias. Las hemorragias, y en particular las hemorragias mayores, son uno de los principales factores que dificultan tanto la prescripción de anticoagulantes como la adherencia a los mismos. Con frecuencia, el temor a que el paciente pueda sufrir un sangrado es incluso mayor que el temor a que pueda sufrir un evento tromboembólico, lo que conduce en ocasiones a una inadecuada terapia anticoagulante (129). Este “miedo al sangrado” hace que se subestime el riesgo de ictus y se sobreestime el riesgo de sangrado. Sin embargo, el riesgo de ictus isquémico cuando no se recibe terapia anticoagulante supera con creces al riesgo de sangrado cuando se recibe anticoagulación (130). De esta manera, incluso en poblaciones específicas como los ancianos o los pacientes que han sufrido previamente un sangrado mayor, el beneficio neto de la terapia anticoagulante está bien demostrado (131-136).

De manera similar a lo que ocurría con el riesgo trombótico, son diversas las escalas existentes para estratificar el riesgo de sangrado en pacientes con FA, aunque las más destacadas son HEMORR<sub>2</sub>HAGES, HAS-BLED, ATRIA y ORBIT.

La escala HEMORR<sub>2</sub>HAGES fue desarrollada en 2006 por Gage y colaboradores e incluye como factores de riesgo, la enfermedad renal o hepática (1 punto), el abuso de alcohol (1 punto), la presencia de enfermedad neoplásica (1 punto), la edad mayor a 75 años (1 punto), la reducción en el recuento o función

plaquetaria (1 punto), la historia previa de sangrado (2 puntos), la hipertensión arterial no controlada (1 punto), la anemia (1 punto), factores genéticos (como los polimorfismos del CYP2C9, 1 punto), el riesgo de caídas (1 punto) y el ictus previo (1 punto) (137). Aunque mostró buenos resultados en la cohorte de validación, la dificultad en su uso en la práctica clínica reside principalmente en la necesidad de evaluar los factores genéticos, lo que conlleva una demora importante e impide que la escala se pueda evaluar adecuadamente de manera rápida.

Años más tarde, Pister y colaboradores describieron por primera vez la escala HAS-BLED (1 punto a cada uno de los siguientes: hipertensión arterial no controlada, enfermedad renal, enfermedad hepática, historia previa de ictus, sangrado previo o predisposición al sangrado, INR lábil, edad superior a 65 años, uso de otros fármacos que predispongan al sangrado como los antiinflamatorios no esteroideos [AINEs] o los antiagregantes plaquetarios, y el abuso de alcohol) (138). Destaca en esta escala el especial énfasis sobre los factores de riesgo modificables como la hipertensión arterial no controlada, el uso concomitante de aspirina/AINEs o el exceso de alcohol (139, 140). Así mismo también tiene en consideración la calidad del control de la anticoagulación entre los usuarios de AVK (INR lábil, a menudo definido por un TRT <65% o índices similares como el PINRR) (141).

Debido a su sencillez y a la buena capacidad predictiva de hemorragia, es una de las escalas más usadas actualmente y ha sido ampliamente validada y comparada con otras escalas, mostrando excelentes resultados (142-145).

Posteriormente surgió la escala ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation), desarrollada en 2011 por Fang y colaboradores. Esta escala asigna 3 puntos a la anemia y a la enfermedad renal severa (filtrado glomerular

<30 mL/min), 2 puntos a la edad igual o superior a 75 años, y 1 punto al sangrado previo y a la historia previa de hipertensión arterial (146). En estudios sucesivos no ha demostrado superioridad frente a HAS-BLED y es destacable que aunque fue propuesta para predecir el sangrado asociado al tratamiento con warfarina, no se incluye a la calidad de la anticoagulación o al tratamiento concomitante con antiplaquetarios en ninguno de sus criterios de puntuación.

La escala más reciente entre las mencionadas anteriormente es ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation). Fue desarrollada por O'Brien y colaboradores en 2015 e incluye la edad igual o superior a 75 años (1 punto), la anemia (2 puntos), la historia previa de sangrados (2 puntos), la enfermedad renal (1 punto), y el tratamiento concomitante con antiplaquetarios (1 punto) (147). Fue diseñada inicialmente para que fuera capaz de evaluar el riesgo de sangrado en pacientes con FA independientemente del tipo de anticoagulante. Aunque predijo la hemorragia mayor en una cohorte de validación del ensayo ROCKET-AF (97, 148), ignora la calidad del control de anticoagulación como criterio, por lo que su utilidad en usuarios de AVKs está en entredicho (143).

Como vemos, muchos de los factores de riesgo de ictus, lo son también de sangrado y por tanto se superponen. Por ello conviene recordar que una puntuación elevada de riesgo de sangrado no debería ser *per se* una contraindicación de anticoagulación oral o la razón para su retirada. En su lugar, se deben identificar los factores de riesgo de sangrado, y corregir todos aquellos que sean modificables. En este sentido las guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2016 sobre manejo de la FA recomiendan hacer énfasis en los factores de riesgo de sangrado modificables o potencialmente modificables extraídos de las

distintas escalas validadas, más que estimar el riesgo de sangrado usando únicamente una escala concreta (9).

### **1.3.3. Biomarcadores. Papel actual como variables predictoras**

En términos generales, la capacidad predictiva de las escalas de riesgo actuales se puede considerar modesta. Dada la asociación observada entre los eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes con FA y ciertos biomarcadores, en los últimos años se ha enfatizado el estudio de éstos, con la intención de diseñar nuevas escalas con mayor precisión, o de mejorar la sensibilidad y especificidad de las ya existentes.

En ciertos casos, la determinación de marcadores de daño miocárdico como las troponinas cardíacas de alta sensibilidad (troponina T o I) y de marcadores de estrés miocárdico como la porción N terminal del pro-peptido natriurético tipo B (NT-proBNP) puede proporcionar información pronóstica adicional en algunos pacientes con FA (149-152). Además, otros biomarcadores relacionados con la hemostasia (dímero D, inhibidor del activador del plasminógeno, factor tisular y selectina P), la inflamación (proteína C reactiva, interleucina-6, galectina-3, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), el daño o la disfunción endotelial (trombomodulina, E-selectina y factor von Willebrand), la fibrosis y la rotación de la matriz extracelular (factor de crecimiento transformante  $\beta$ , mieloperoxidasa, metalopeptidasas y sus inhibidores), la función renal (Cistatina C) o factores genéticos (micro-RNA y polimorfismos de un solo nucleótido), también se han estudiado como variables pronósticas en la FA (153, 154). Así, el peptido natriurético tipo B (BNP) ha mostrado ser un predictor de FA y mejorar la estratificación del riesgo en la cohorte del estudio Framingham (155), a su vez que valores séricos elevados de



NT-proBNP ayudaban a identificar a los pacientes con FA en riesgo de ictus, y proporcionaba información pronóstica a la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (156). En la misma línea, en un subanálisis del ensayo ENGAGE AF-TIMI 48, añadir la troponina I, el NT-proBNP y el dímero D a la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, incrementó la predicción del riesgo de ictus, embolismo sistémico y muerte (157). Del mismo modo, Providência y colaboradores también señalaron que incluir la troponina en las escalas de riesgo ayudaba a identificar a los pacientes en riesgo de trombos intracardiacos (158).

Por otro lado, un subestudio el ensayo ARISTOTLE demostró que un elevado factor 15 de diferenciación de crecimiento (GDF-15), un miembro de la familia de las citoquinas del factor de crecimiento transformante- $\beta$ , actuaba como factor de riesgo independiente de hemorragia mayor, mortalidad e ictus en pacientes con FA (153, 159, 160).

Recientemente (2016), hemos sido testigos del desarrollo de las dos primeras escalas que incluyen biomarcadores en su descripción inicial, la escala ABC-stroke y la escala ABC-bleeding. La escala ABC-stroke (edad, biomarcadores cardiacos [NT-proBNP y troponinas de alta sensibilidad], e historia clínica [antecedentes de ictus/AIT]) se diseñó para predecir el riesgo de ictus, mientras que la escala ABC-bleeding (edad, biomarcadores [GDF-15, troponina T de alta sensibilidad y hemoglobina], e historia clínica [antecedentes de sangrado]) fue descrita para predecir el riesgo de hemorragia (161, 162). Aunque mostraron una capacidad de predicción superior a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED, entre sus inconvenientes destacan que para estimar el riesgo de ictus o de sangrado es necesario completar un complejo nomograma, lo que limita su sencillez y practicidad. Al mismo tiempo, ambas derivaron del ensayo ARISTOTLE y se validaron externamente en cohortes de otros ensayos clínicos (STABILITY y RE-LY). Las dos únicas

---

validaciones externas en vida real disponibles hasta el momento no parecen demostrar un beneficio del uso de ABC-stroke y ABC-bleeding sobre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED (163, 164).

De esta manera, aunque la medición de algunos biomarcadores pueda ayudar a mejorar la predicción de los pacientes de alto riesgo y a refinar la estratificación, puede ser a costa de agregar complejidad, mayor gasto y menor sentido práctico (154). Además, los biomarcadores están sujetos a la variabilidad del laboratorio y algunos tienen una fluctuación diurna en los niveles, al tiempo que su capacidad predictiva de eventos a largo plazo es aún cuestionable (164-167).



## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de partida en este estudio fue que en pacientes con FA anticoagulados con AVKs, un bajo TRT, es decir una baja calidad de la anticoagulación, actuaría como factor de riesgo independiente de mortalidad y de eventos adversos de distinta índole. Así mismo, en estos pacientes sería crucial una anticoagulación estable y crónica, pues a pesar de estar anticoagulados durante un largo periodo de tiempo, el riesgo de sufrir eventos tromboembólicos no disminuiría, y por tanto el abandono de la anticoagulación oral también actuaría como factor de riesgo de eventos adversos. Por último, dada la estrecha relación entre un pobre TRT y los eventos hemorrágicos, consideramos que la única escala de estimación del riesgo hemorrágico que tiene en cuenta la calidad de la anticoagulación, HAS-BLED, tendría en esta población una mayor capacidad predictiva en comparación con las escalas ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES. Teniendo en cuenta lo anterior, al incluir el TRT en las escalas ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES, su capacidad predictiva de sangrado en pacientes bajo tratamiento con AVK aumentaría.

### 2.1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal de este estudio fue investigar el papel pronóstico y la capacidad predictiva de la calidad de la anticoagulación (reflejada en el TRT) en una gran cohorte de "vida real" de pacientes con FA anticoagulados con AVKs durante un largo período de seguimiento. Para la consecución de este objetivo se plantearon a su vez diversos objetivos específicos.

## 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Investigar la asociación del TRT y el cambio en el TRT durante 6 meses (es decir,  $\Delta$ TRT) con el riesgo de mortalidad y “eventos clínicamente significativos”.
2. Analizar la tasa de cese de anticoagulación oral y los factores que predisponen dicho cese e investigar su relación con los resultados clínicos adversos.
3. Comparar los cuatro esquemas validados de riesgo de sangrado (HAS-BLED, ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES) y comprobar si la capacidad predictiva y utilidad clínica de ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES podría mejorar añadiendo el criterio de INR lábil (definido como TRT <65%).

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para la consecución de los objetivos planteados en este trabajo se diseñó un estudio de carácter observacional, con seguimiento longitudinal prospectivo llevado a cabo en único centro. Aunque el seguimiento clínico de los pacientes se realizó de manera prospectiva, todos los análisis estadísticos se han llevado a cabo de manera retrospectiva.

#### 3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA

Se reclutaron de forma consecutiva, pacientes ambulatorios con diagnóstico de FA permanente o paroxística que se encontraran en tratamiento con acenocumarol. Con el fin de incluir únicamente a aquellas FA cuyo origen no fuera una patología valvular, los pacientes con válvulas mitrales reumáticas o válvulas cardíacas protésicas no fueron considerados candidatos a este estudio.

Como únicos criterios de inclusión se establecieron; la edad igual o superior a 18 años y que todos los pacientes estuvieran al menos los 6 meses previos en anticoagulación oral estable con acenocumarol (es decir, con INRs entre 2 y 3 durante los 6 meses previos a la inclusión, por lo que el TRT basal era del 100%). Esta decisión se tomó en un intento de alcanzar una homogeneidad de la muestra que nos permitiera evaluar los resultados clínicos a largo plazo evitando el sesgo producido por un bajo TRT basal o INRs inestables. Por otro lado se excluyeron los pacientes que en los últimos 6 meses hubieran sufrido síndrome coronario

agudo, ictus, angina inestable u otro tipo de inestabilidad hemodinámica, así como pacientes que durante ese periodo hubieran sido hospitalizados o sometidos a intervención quirúrgica invasiva.

Aunque estos estrictos criterios de inclusión y exclusión podrían no reflejar la práctica clínica "habitual", el largo seguimiento realizado de manera puramente observacional y la atención estándar recibida, hacen que esta cohorte sea adecuada para evaluar resultados clínicos en pacientes con FA de la "vida real".

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

### 3.3. VARIABLES Y SEGUIMIENTO

El periodo de inclusión de pacientes se inició el 1 de mayo de 2007 y finalizó el 1 de diciembre de 2007. En el momento de la inclusión, se realizó una historia clínica completa, incluyendo datos sociodemográficos (sexo, edad, etc.), datos sobre comorbilidades y tratamiento previo, valores antropométricos (peso, talla, e índice de masa corporal), y los valores más recientes de creatinina y hemoglobina séricas. Se recogieron a su vez todas las variables necesarias para la estratificación

del riesgo de ictus (CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) y de sangrado asociado a la anticoagulación (HEMORR<sub>2</sub>HAGES, HAS-BLED, ATRIA y ORBIT) (ver Anexo 1).

A los 6 meses del inicio del estudio se estimó la calidad de la anticoagulación de todos los pacientes mediante el cálculo del TRT según el método de interpolación lineal de Rosendaal (75). Así, utilizando el INR de cada visita del paciente durante los 6 primeros meses y mediante un modelo matemático de regresión, se obtuvo un valor final del tiempo que el paciente pasó en rango terapéutico (2,0-3,0) expresado en tanto por ciento. Esto se realizó usando una calculadora de Excel (Microsoft® Office Excel® 2007). El valor de referencia establecido para clasificar la calidad del tratamiento en alta o baja, fue un TRT  $\geq 65\%$  ó  $< 65\%$ .

Durante el seguimiento clínico, que duró 6,5 años (rango intercuartílico [RIQ] 4,3-7,9), se registraron todos aquellos eventos adversos sufridos por el paciente, así como los cambios en el tratamiento anticoagulante o cualquier información que fuera relevante para el buen desarrollo de la investigación. Dado que el estudio se planteó con la intención de evaluar los resultados clínicos a largo plazo, el seguimiento del último paciente se llevó a cabo el 26 de enero de 2016.

### 3.4. EVENTOS CLÍNICOS

#### 3.4.1. Eventos de carácter tromboembólico y cardiovascular

En este estudio se registraron diversos eventos clínicos tromboembólicos y cardiovasculares de interés, entre los que destacan el ictus isquémico, el AIT, el



embolismo sistémico, la insuficiencia cardiaca aguda y el síndrome coronario agudo.

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

Se consideró embolismo sistémico a toda oclusión vascular aguda de un órgano o extremidad, documentada por imágenes y/o cirugía.

Se consideró como insuficiencia cardiaca aguda, a todo cambio gradual o rápido en los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca que resultaron en una necesidad de terapia urgente.

### **3.4.2. Eventos de carácter hemorrágico**

Otro tipo de eventos de especial interés en este estudio fueron los sangrados mayores, que se definieron según los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2005, es decir, como toda hemorragia mortal o sintomática en un órgano crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular retroperitoneal, intra-articular, pericárdica o intramuscular conllevando síndrome compartimental) así como cualquier sangrado que produjera la caída en los valores analíticos de hemoglobina de al menos  $20\text{g.L}^{-1}$  ( $1,24\text{ mmol.L}^{-1}$ ) o que precisase la transfusión de al menos dos concentrados de sangre total o de hematíes (168).

### 3.4.3. Mortalidad

Por último se registraron las muertes cardiovasculares y las muertes por cualquier causa. Las muertes se consideraron como de origen cardiovascular cuando fueron causadas por muerte súbita, insuficiencia cardíaca congestiva progresiva, infarto agudo de miocardio fatal o en relación con procedimientos invasivos.

Por otro lado, se registraron dos combinaciones de eventos para así realizar algunos análisis adicionales. La primera de ellas se denominó “eventos clínicamente significativos” e incluía cualquier ictus/embolismo sistémico, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, sangrado mayor o muerte por cualquier causa. El segundo de estos compuestos se nombró “compuesto de eventos cardiovasculares adversos” e incluyó cualquier ictus/embolismo sistémico, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda o muerte cardiovascular.

Durante el desarrollo del estudio fueron identificados, confirmados y registrados todos los eventos adversos y no se produjeron pérdidas de sujetos durante este periodo.

### 3.5. TÉCNICA DE RECOGIDA DE DATOS

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

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

El acceso a la historia clínica de los pacientes se llevó a cabo a través del programa de control de tratamiento anticoagulante oral GOTA<sup>®</sup>, Systelab Werfen S.A. que está conectado al programa de gestión de historias clínicas del Servicio Murciano de Salud (SMS), denominado SELENE. El registro de los datos para este estudio se realizó en una base de datos electrónica de SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

### 3.6. ASPECTOS ÉTICOS

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

Todo paciente susceptible de ser incluido en el estudio fue informado acerca de la naturaleza del mismo y recibió la información pertinente sobre el objetivo pretendido. Al tratarse de un estudio observacional no se programaron visitas en relación con la investigación, y no se llevaron a cabo cambios específicos en el tratamiento, cuidados y manejo clínico en función de los resultados obtenidos de la propia investigación.

En todo momento se ha garantizado la confidencialidad de los datos en base a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

### 3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Se testó la normalidad de las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), según correspondiera.

La prueba de Chi-cuadrado de Pearson se utilizó para comparar proporciones.

#### 3.7.1. Análisis estadístico específico del objetivo 1

Las diferencias en el porcentaje de TRT entre los pacientes que murieron o sufrieron un evento clínicamente significativo se evaluaron mediante la prueba de la U de Mann-Whitney.

El riesgo basal de mortalidad y de eventos clínicamente significativos en función de las categorías del TRT se estimó mediante modelos de regresión logística, obteniendo la odds ratio (OR) y el IC al 95%.

Mediante la Rho de Spearman se testó la correlación entre el porcentaje de  $\Delta$ TRT y la puntuación en las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED y SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>.

Se realizaron modelos univariantes de Cox utilizando distintas variables clínicas y el TRT para comprobar cuales se asociaban con la mortalidad y los eventos clínicamente significativos. Aquellas variables que resultaron con una

$p < 0,15$  se introdujeron en modelos multivariantes de regresión de Cox para determinar si el TRT se asociaba de forma independiente con la mortalidad y los eventos clínicamente significativos. Las diferencias en la supervivencia libre de eventos se reflejaron mediante curvas de Kaplan-Meier.

Por último, se utilizaron curvas ROC (acrónimo en inglés de receiver operating characteristic) para evaluar la capacidad predictiva (expresada como área bajo la curva [AUC] o estadístico  $c$ ) del  $\Delta$ TRT para mortalidad y eventos clínicamente significativos.

Se aceptó un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS v. 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.) y MedCalc v. 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica) para Windows.

### **3.7.2. Análisis estadístico específico del objetivo 2**

Del mismo modo que con el primer objetivo, se llevaron a cabo modelos univariantes de Cox para determinar la asociación entre diversos factores de riesgo clínicos y el cese de la anticoagulación oral. También se realizaron modelos para determinar la asociación de diversos factores de riesgo clínicos con la aparición de eventos cardiovasculares adversos, ictus isquémico, sangrado mayor y mortalidad. El efecto independiente de las variables clínicas sobre el pronóstico se calculó utilizando un modelo de multivariante de Cox, incorporando en el modelo solamente aquellas variables que mostraron un valor de  $p < 0,15$  en el análisis univariante.

Se aceptó un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS 22.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

### 3.7.3. Análisis estadístico específico del objetivo 3

Para la consecución del tercer objetivo también se realizaron modelos de regresión de Cox para determinar la asociación entre puntuaciones elevadas en las escalas de riesgo de sangrado (o en las categorías “riesgo elevado” frente a “riesgo medio/elevado” cuando se analizaron de manera dicotomizada) y la aparición de un sangrado mayor. La estimación de las diferencias en la supervivencia libre de eventos entre los subgrupos de las categorías de riesgo de sangrado se evaluó mediante Kaplan-Meier y análisis log-rank.

Se utilizaron curvas ROC para evaluar la capacidad predictiva de las cuatro escalas de riesgo de sangrado. Las comparaciones de las curvas ROC se llevaron a cabo por el método de DeLong y colaboradores (169). La mejoría neta de la reclasificación (NRI, del inglés net reclassification improvement) y la mejoría integrada de la discriminación (IDI, del inglés integrated discrimination improvement) se realizaron según los métodos descritos por Pencina y colaboradores (170). NRI se define como la diferencia entre el porcentaje de pacientes que sufrieron un sangrado mayor que subieron de categoría de riesgo y los que bajaron de categoría, menos la misma diferencia en los pacientes que no sufrieron un sangrado mayor. IDI, en cambio, representa el promedio de mejora de los nuevos modelos predictivos en cuanto a la predicción de verdaderos positivos, descontando lo que empeora por la predicción de falsos positivos.

Se volvieron a realizar comparaciones de curvas ROC, NRI e IDI, tras añadir un punto adicional a la puntuación total de las escalas ATRIA, ORBIT y

HEMORR<sub>2</sub>HAGES si el TRT era inferior al 65%, para determinar si esto resultaba en una mejora de su capacidad predictiva de sangrado mayor. De esta manera se pudo cuantificar lo que mejoró la predicción y clasificación del riesgo acorde a los nuevos modelos predictivos que obtuvimos tras añadir el TRT. En estos últimos análisis solo se incluyeron las escalas ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES puesto que HAS-BLED ya incluye INR lábil entre sus criterios.

La bondad del ajuste de los nuevos modelos (ATRIA + TRT <65%, ORBIT + TRT <65%, y HEMORR<sub>2</sub>HAGES + TRT <65%) se evaluó utilizando la prueba de Hosmer-Lemeshow (valores de p superiores a 0,05 reflejan modelos con una buena calibración).

Finalmente, la utilidad clínica y el beneficio neto de los nuevos modelos predictivos se estimó mediante el análisis de la curva de decisión (DCA, del inglés decision curve analysis), tal y como lo describieron Vickers y colaboradores (171, 172). Esta prueba identificaba a los pacientes que tendrían algún sangrado mayor, basándose en las predicciones de cada escala de riesgo en su versión original cuando se compara con nuestras versiones modificadas. El eje X representa el umbral de probabilidades de sangrado mayor, mientras que el eje Y representa el beneficio neto para cada umbral de probabilidades de sangrado mayor. Aquellos modelos de predicción que se alejan más de la línea discontinua gris inclinada (es decir, asumen todos los sangrados mayores) y la línea negra horizontal (es decir, no asumen ningún sangrado mayor) son lo que mayor beneficio neto proporcionan.

En todos los análisis se aceptó un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron usando SPSS v. 22.0 (SPSS, Inc.,

Chicago, IL, EE.UU.), MedCalc v. 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica) y STATA v. 12.0 (Stata Corp., College Station, TX, EE.UU.) para Windows.





## 4. RESULTADOS

### 4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

La muestra final estuvo compuesta por 1361 pacientes. De éstos, el 663 (48,7%) eran hombres. La edad mediana se situó en 76 años (RIQ 71-81) y 451 (33,1%) tenían al menos 80 años en el momento de la inclusión. Las puntuaciones medianas en las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED y SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> fueron 4 (RIQ 3-5), 2 (RIQ 2-3) y 2 (RIQ 1-2), respectivamente.

A los 6 meses de seguimiento, el TRT mediano era del 80% (RIQ 66%-100%). Así mismo, 330 (24,2%) pacientes tenían un TRT inferior al 65% y 236 (17,3%) un TRT inferior al 60%.

El resto de características clínicas generales de la población de estudio se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características basales generales.**

N = 1361	
<b>Demográficos</b>	
Sexo (masculino), n (%)	663 (48,7)
Edad (años), mediana (RIQ)	76 (71-81)
Edad ≥80 años, n (%)	451 (33,1)
<b>Comorbilidades, n (%)</b>	
Hipertensión arterial	1116 (82,0)

Diabetes mellitus	363 (26,7)
Insuficiencia cardíaca	429 (31,5)
Ictus/AIT previo	267 (19,6)
Enfermedad vascular periférica	101 (7,4)
Insuficiencia hepática	18 (1,3)
Insuficiencia renal	144 (10,6)
Anemia	254 (18,7)
Enfermedad arterial coronaria	255 (18,7)
Hipercolesterolemia	443 (32,5)
Hábito tabáquico	210 (15,4)
Consumo de alcohol	50 (3,7)
Historia de sangrados previos	113 (8,3)
Enfermedad neoplásica concomitante	105 (7,7)
<b>Tratamiento farmacológico, n (%)</b>	
Amiodarona	77 (5,7)
Digoxina	272 (20,0)
Calcio-antagonistas	339 (25,0)
Beta-Bloqueantes	470 (34,5)
Estatinas	331 (24,3)
Diuréticos	614 (45,1)
Antiagregantes plaquetarios	243 (18,0)
IECAS	361 (26,5)

ARA-II	356 (26,2)
SAMe-TT <sub>2</sub> R <sub>2</sub> , mediana (RIQ)	2 (1-2)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, mediana (RIQ)	4 (3-5)
HAS-BLED, mediana (RIQ)	2 (2-3)

RIQ = rango intercuartílico; AIT = ataque isquémico transitorio; IECA = inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA-II = antagonista de los receptores de angiotensina II.

Se llevó a cabo un seguimiento clínico a largo plazo de todos los pacientes. Durante dicho seguimiento, que duró una mediana de 6,5 años (RIQ 4,3-7,9), se produjeron 130 ictus isquémicos, 250 episodios de sangrado mayor y 551 muertes. Una descripción detallada de los eventos adversos y las tasas anuales se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2. Eventos adversos durante el seguimiento y tasa anual.**

Evento adverso	N (%)	Tasa anual (%/año)	IC 95%
Compuesto de eventos cardiovasculares	244 (17,9)	2,76	2,46-3,09
Ictus isquémico	130 (9,6)	1,47	1,25-1,73
Sangrado mayor	250 (18,4)	2,83	2,52-3,16
Sangrado intracraneal	78 (5,7)	0,88	0,71-1,09
Sangrado gastrointestinal	97 (7,1)	1,10	0,90-1,33
Muerte (global)	551 (40,5)	6,23	5,83-6,63

Muerte cardiovascular	75 (5,5)	0,85	0,68-1,05
Muerte por sangrado	52 (3,8)	0,59	0,45-0,77
IC = intervalo de confianza.			

#### 4.1.1. Resultados específicos del objetivo 1

A los 6 meses de seguimiento (mediana de 214 días [RIQ 213-214]), la mediana de TRT fue del 80% (RIQ 66-100). En consecuencia, la mediana de  $\Delta$ TRT, es decir el cambio en el TRT durante un periodo determinado de tiempo, fue del 20% (RIQ 0-34), dado que todos los pacientes fueron incluidos con un TRT del 100%. Durante estos primeros 6 meses, 796 (58,5%) pacientes sufrieron una reducción del TRT de al menos el 20%, mientras que 330 (24,2%) resultaron con un TRT <65%.

Durante los primeros 6 meses de seguimiento, 34 (2,5%, 4,16%/año) pacientes fallecieron y 61 (4,5%, 7,47%/año) sufrieron un evento clínicamente significativo (cualquiera de los siguientes: ictus/embolismo sistémico, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, sangrado mayor o muerte por cualquier causa). La distribución de los eventos adversos acorde a los subgrupos de riesgo de TRT ( $\Delta$ TRT  $\geq$ 20% y TRT <65%) se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3. Distribución de eventos adversos y tasas anuales por subgrupos de tiempo en rango terapéutico.**

Eventos (n, %)	$\Delta$ TRT <20%	$\Delta$ TRT $\geq$ 20%	<i>p</i>	TRT <65%	TRT $\geq$ 65%	<i>p</i>
	(n = 565)	(n = 796)		(n = 330)	(n = 1031)	
Ictus isquémico	3 (0,5)	8 (1,0)	0,336	4 (1,2)	7 (0,7)	0,346
<i>tasa anual (%/año)</i>	0,88	1,68		2,02	1,13	
Sangrado mayor	5 (0,9)	14 (1,8)	0,176	6 (1,8)	13 (1,3)	0,453
<i>tasa anual (%/año)</i>	1,47	2,93		3,03	2,10	
Mortalidad global	7 (1,2)	27 (3,4)	0,012	17 (5,2)	17 (1,6)	0,001
<i>tasa anual (%/año)</i>	2,06	5,65		8,59	2,75	
Eventos clínicamente significativos	18 (3,2)	43 (5,4)	0,049	23 (7,0)	38 (3,7)	0,012
<i>tasa anual (%/año)</i>	5,31	9,00		11,62	6,14	

TRT = tiempo en rango terapéutico.

La mediana de TRT fue significativamente inferior en los pacientes que murieron (64,5% [RIQ 50.75-80.00] *vs.* 80% [RIQ 66-100],  $p=0,002$ ) o sufrieron eventos clínicamente significativos (72% [RIQ 57-100] *vs.* 80% [RIQ 66-100],  $p=0,022$ ). Consecuentemente, el  $\Delta$ TRT fue significativamente superior en los pacientes que fallecieron (35,5% [RIQ 20-49,25] *vs.* 20% [RIQ 0-34],  $p=0,002$ ) o sufrieron un evento clínicamente significativo (28% [RIQ 0-43] *vs.* 20% [RIQ 0-34],  $p=0,022$ ).

De los 330 pacientes con TRT a los 6 meses <65%, el 5,2% falleció, lo que fue proporcionalmente superior en comparación con los pacientes que fallecieron con TRT  $\geq$ 65% (1,6%), traduciéndose en un mayor riesgo de mortalidad (OR 3,24, IC 95% 1,64-6,42;  $p < 0,001$ ). Del mismo modo, una mayor proporción de pacientes con TRT <65%, sufrió eventos clínicamente significativos (7% vs. 3,7%; OR 1,96, IC 95% 1,15-3,34;  $p=0,012$ ).

Se encontró una correlación positiva significativa entre los valores de  $\Delta$ TRT y las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ( $\rho=0,064$ ;  $p=0,018$ ), HAS-BLED ( $\rho=0,305$ ;  $p<0,001$ ) y SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> ( $\rho=0,063$ ;  $p=0,021$ ); es decir valores elevados en dichas escalas se traducían en TRT más bajos.

En base a los resultados obtenidos en los análisis de regresión de Cox, el riesgo global de mortalidad a los 6 meses por cada punto de disminución del TRT fue 1,02 (IC 95% 1,01-1,04;  $p=0,003$ ). Por consiguiente, el riesgo global de eventos clínicamente significativos por cada punto de disminución del TRT fue de 1,01 (IC 95% 1,00-1,03;  $p=0,028$ ) (Tabla 4).

**Tabla 4. Factores asociados con mortalidad y eventos clínicamente significativos a los 6 meses mediante análisis de regresión de Cox.**

	Análisis univariante	Análisis multivariante
	HR (IC 95%); $p$	HR (IC 95%); $p$
<b>Mortalidad</b>		
Edad	1,15 (1,08-1,21); 0,001	1,15 (1,09-1,21); 0,001
Sexo (masculino)	2,22 (1,08-4,56); 0,029	2,86 (1,39-5,87); 0,004
Ictus/AIT previo	2,92 (1,47-5,77); 0,002	2,04 (1,02-4,06); 0,044

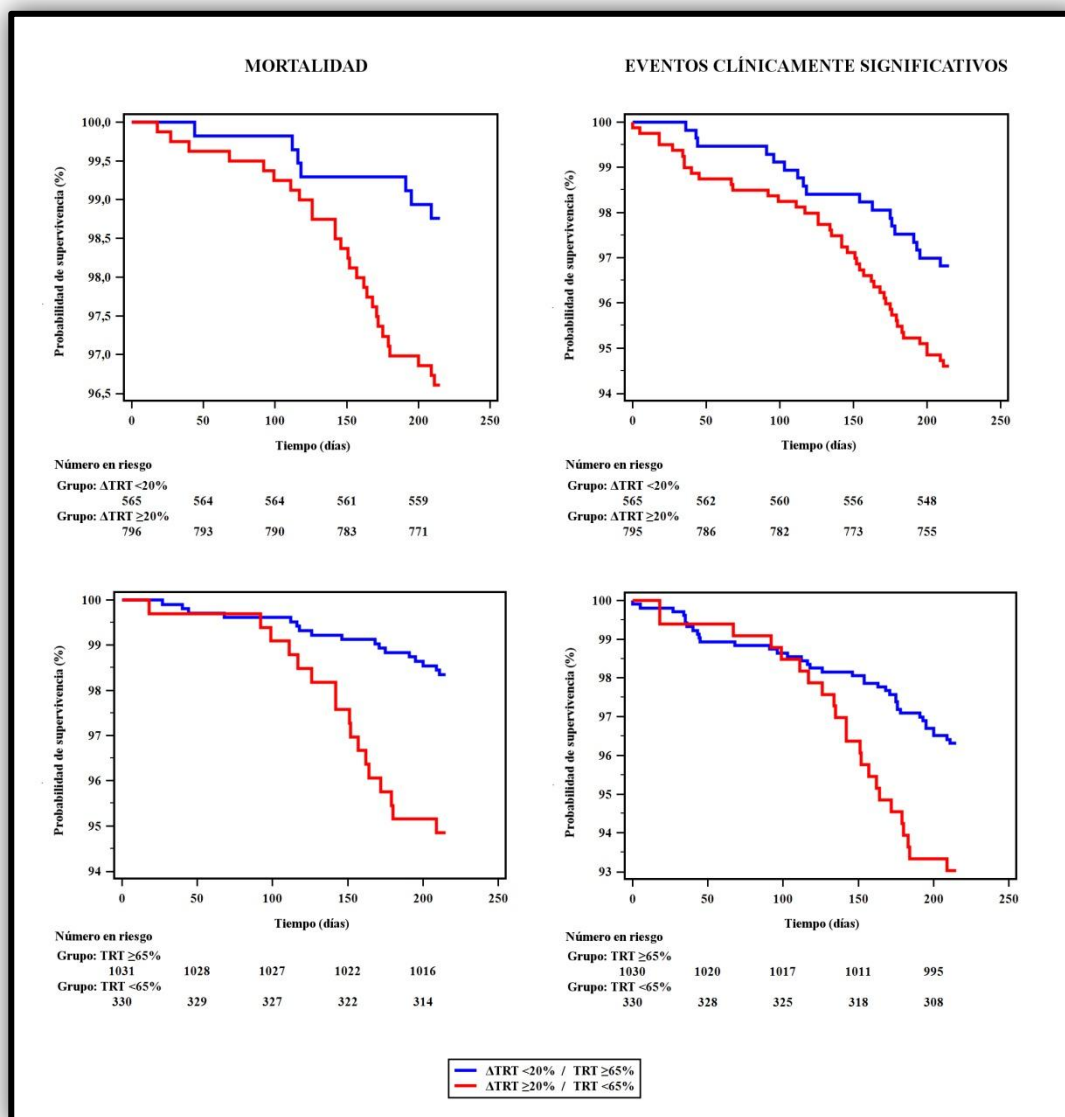
Enfermedad neoplásica concomitante	3,84 (1,74-8,48); 0,001	3,19 (1,44-7,07); 0,004
ΔTiempo en rango terapéutico	1,03 (1,01-1,04); 0,001	1,02 (1,01-1,04); 0,003
<b>Eventos clínicamente significativos</b>		
Edad	1,11 (1,07-1,15); 0,001	1,11 (1,06-1,15); <0,001
Sexo (masculino)	1,77 (1,05-2,97); 0,031	2,02 (1,19-3,44); 0,009
Ictus/AIT previo	2,73 (1,63-4,56); 0,001	2,13 (1,27-3,58); 0,004
Insuficiencia renal	2,60 (1,43-4,73); <0,001	1,51 (0,81-2,81); 0,190
Enfermedad arterial coronaria	1,70 (0,99-2,90); 0,051	1,47 (0,86-2,53); 0,159
Historia de sangrados previos	2,82 (1,50-5,30); 0,001	1,95 (1,02-3,73); 0,043
Enfermedad neoplásica concomitante	3,10 (1,65-5,83); 0,001	2,70 (1,43-5,10); 0,002
ΔTiempo en rango terapéutico	1,02 (1,00-1,03); 0,007	1,01 (1,00-1,03); 0,028
HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; AIT = ataque isquémico transitorio.		
*Esta tabla solo incluye las variables que resultaron con un valor de p<0,15 en el análisis univariante.		

Se realizaron análisis subsiguientes utilizando categorías en el TRT. Así, un ΔTRT de al menos el 20% aumentó significativamente el riesgo de mortalidad (HR 2,46, IC 95% 1,07-5,68; p=0,034) y mostró una tendencia no significativa a aumentar el riesgo de eventos clínicamente significativos (HR 1,58, IC 95% 0,91-2,74; p=0,106). Del mismo modo, los pacientes con TRT <65% a los 6 meses



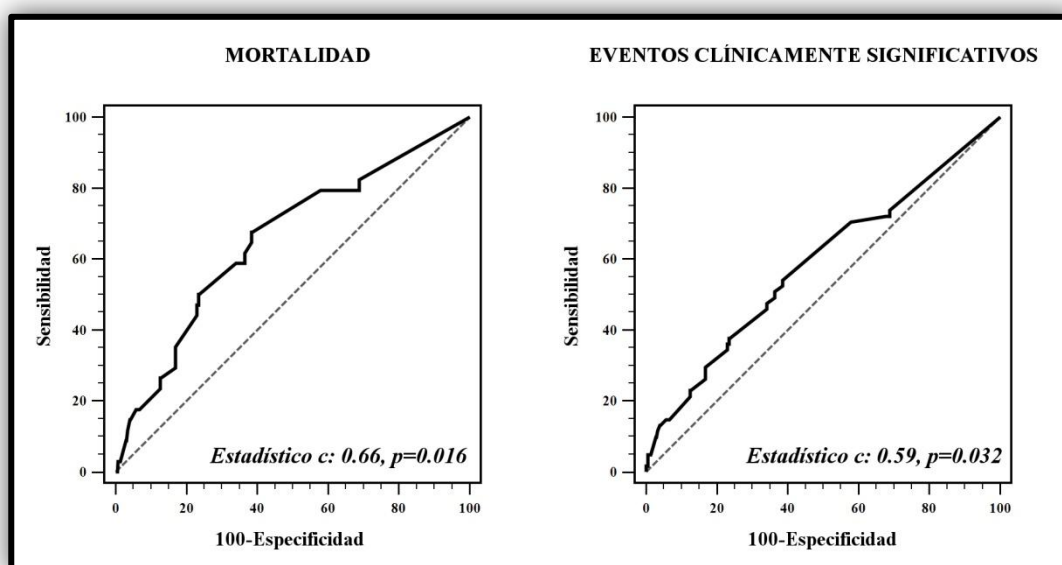
tuvieron mayor riesgo de mortalidad (HR 2,96, IC 95% 1,51-5,81; p=0,002) y de eventos clínicamente significativos (HR 1,71, IC 95% 1,01-2,88; p=0,046) (Figura 7).

**Figura 7. Supervivencia libre de mortalidad y de eventos clínicamente significativos a los 6 meses según las categorías de riesgo del TRT ( $\Delta$ TRT  $\geq$ 20% y TRT <65%).**



Con respecto a la capacidad predictiva, el estadístico  $c$  del  $\Delta$ TRT para mortalidad fue de 0,66 (RIQ 0,63-0,68;  $p=0,016$ ) mientras que para eventos clínicamente significativos fue de 0,59 (RIQ 0,56-0,61;  $p=0,032$ ) (Figura 8).

**Figura 8. Curvas ROC del  $\Delta$ TRT para mortalidad y eventos clínicamente significativos.**



#### 4.1.2. Resultados específicos del objetivo 2

Durante el periodo de seguimiento (6,5 años [RIQ 4,3-7,9]), 69 (5,1%) pacientes sustituyeron el tratamiento con AVK con el que inicialmente fueron incluidos en el estudio, por un ACOD (23 [1,7%] cambiaron a dabigatrán, 26 [1,9%] a rivaroxabán y 20 [1,5%] a apixabán). Por tanto, a pesar del cambio, estos pacientes continuaron en tratamiento anticoagulante.

Sin embargo, 136 pacientes (10%, tasa anual 1,54%/año) cesaron la anticoagulación oral. De éstos, aproximadamente un 40% suspendió la anticoagulación oral debido a una hemorragia mayor, un 40% cesó el tratamiento por decisión del especialista o de su médico de atención primaria y un 20% finalizaron el tratamiento debido a criterios de fragilidad, decisión propia del paciente o tratamiento quimioterápico concomitante. De los pacientes que cesaron la anticoagulación oral, 85 (6,2%) recibieron antiagregantes plaquetarios, 21 (1,5%) heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica y 30 (2,2%) no recibieron ningún tratamiento antitrombótico.

Tras el cese de la anticoagulación oral, se produjeron 36 (2,6%) eventos cardiovasculares adversos (tal y como se define en Métodos, cualquiera de los siguientes: ictus/embolismo sistémico, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda o muerte cardiovascular), de los cuales 22 (1,6%) fueron ictus isquémicos. Así mismo, se produjeron 10 (0,7%) sangrados mayores y 75 (5,5%) muertes, 8 (0,6%) de ellas por causa cardiovascular.

Se analizó la asociación de distintas variables clínicas con el riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares adversos, ictus isquémico y sangrado mayor. De manera específica, se analizó si el cese de la anticoagulación oral actuaba como variable predictora de estos eventos.

De esta manera, tras el análisis multivariante de regresión de Cox, las variables predictoras independientes para la mortalidad por cualquier causa fueron: la edad  $\geq 80$  años ( $p < 0,001$ ), la anemia ( $p = 0,001$ ), la diabetes mellitus ( $p < 0,001$ ), el ictus/AIT previo ( $p < 0,001$ ), la insuficiencia cardíaca ( $p = 0,001$ ), el TRT  $< 60\%$  ( $p = 0,001$ ) y el cese de la anticoagulación oral ( $p = 0,034$ ) (Tabla 5).

**Tabla 5. Factores asociados con la mortalidad por cualquier causa mediante análisis de regresión de Cox.**

	<b>Análisis univariante</b>	<b>Análisis multivariante</b>
	<b>HR (IC 95%); <i>p</i></b>	<b>HR (IC 95%); <i>p</i></b>
Edad ≥80 años	3,56 (3,00-4,22); <0,001	3,27 (2,75-3,89); <0,001
Sexo (femenino)	1,10 (0,93-1,30); 0,250	
Anemia	1,79 (1,48-2,17); <0,001	1,41 (1,15-1,72); 0,001
Hipertensión	1,03 (0,83-1,28); 0,791	
Diabetes mellitus	1,42 (1,19-1,70); <0,001	1,43 (1,19-1,72); <0,001
Ictus/AIT previo	1,65 (1,36-2,00); <0,001	1,56 (1,28-1,90); <0,001
Insuficiencia cardíaca	1,60 (1,35-1,90); <0,001	1,37 (1,15-1,63); 0,001
Enfermedad arterial coronaria	1,26 (1,04-1,53); 0,016	1,05 (0,86-1,27); 0,628
Hábito tabáquico	1,08 (0,86-1,36); 0,523	
Insuficiencia renal	1,92 (1,52-2,41); <0,001	1,27 (0,99-1,63); 0,055
Insuficiencia hepática	1,24 (0,62-2,49); 0,550	
Consumo de alcohol	1,08 (0,69-1,70); 0,719	
TRT <60%	1,48 (1,21-1,82); <0,001	1,42 (1,15-1,74); 0,001
Cese de anticoagulación	1,54 (1,20-1,97); 0,001	1,30 (1,02-1,67); 0,034
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,36 (1,29-1,43); <0,001	
HAS-BLED	1,37 (1,28-1,48); <0,001	

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; AIT = ataque isquémico transitorio; TRT = tiempo en rango terapéutico.

Por otro lado, los predictores independientes de eventos cardiovasculares adversos fueron: la edad  $\geq 80$  años al ingreso ( $p < 0,001$ ), diabetes mellitus ( $p = 0,002$ ), el ictus/AIT previo ( $p < 0,001$ ), la insuficiencia cardíaca ( $p = 0,006$ ), el hábito tabáquico ( $p = 0,001$ ) y el cese de la anticoagulación oral ( $p = 0,043$ ) (Tabla 6).

**Tabla 6. Factores asociados con eventos cardiovasculares adversos (cualquiera de los siguientes: ictus/embolismo sistémico, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda o muerte cardiovascular) mediante análisis de regresión de Cox.**

	Análisis univariante	Análisis multivariante
	HR (IC 95%); <i>p</i>	HR (IC 95%); <i>p</i>
Edad $\geq 80$ años	3,45 (2,71-4,40); $< 0,001$	3,14 (2,44-4,05); $< 0,001$
Sexo (femenino)	1,19 (0,94-1,51); 0,145	1,18 (0,89-1,56); 0,241
Hipertensión	1,57 (1,11-2,24); 0,011	1,37 (0,96-1,95); 0,083
Diabetes mellitus	1,47 (1,14-1,91); 0,003	1,53 (1,18-2,00); 0,002
Ictus/AIT previo	1,82 (1,39-2,38); $< 0,001$	1,71 (1,30-2,26); $< 0,001$
Insuficiencia cardíaca	1,63 (1,28-2,08); $< 0,001$	1,42 (1,11-1,83); 0,006
Enfermedad arterial coronaria	1,47 (1,14-1,91); 0,003	1,28 (0,97-1,68); 0,077
Hipercolesterolemia	0,92 (0,71-1,18); 0,503	
Hábito tabáquico	1,49 (1,10-2,02); 0,009	1,80 (1,26-2,56); 0,001
Insuficiencia renal	1,76 (1,24-2,50); 0,002	1,12 (0,78-1,60); 0,531
TRT $< 60\%$	1,38 (1,06-1,80); 0,016	1,33 (0,98-1,80); 0,064
Cese de anticoagulación	1,62 (1,40-2,32); 0,007	1,45 (1,01-2,08); 0,043

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,43 (1,33-1,54); <0,001
--	--------------------------

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; AIT = ataque isquémico transitorio; TRT = tiempo en rango terapéutico.

En cuanto al ictus isquémico, las variables basales asociadas de manera independiente con su desarrollo fueron: la edad  $\geq 80$  años ( $p=0,001$ ), la hipertensión arterial ( $p=0,041$ ), los antecedentes de ictus/AIT ( $p<0,001$ ), la hipercolesterolemia ( $p=0,022$ ) y el cese de la anticoagulación oral ( $p=0,009$ ). Todos los resultados se muestran ajustados por CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tabla 7).

**Tabla 7. Factores asociados con el ictus isquémico mediante análisis de regresión de Cox.**

	Análisis univariante HR (IC 95%); <i>p</i>	Análisis multivariante HR (IC 95%); <i>p</i>
Edad $\geq 80$ años	2,20 (1,55-3,14); <0,001	1,84 (1,29-2,63); 0,001
Sexo (femenino)	1,21 (0,86-1,71); 0,274	
Hipertensión	1,66 (0,98-2,80); 0,059	1,74 (1,02-2,95); 0,041
Diabetes mellitus	0,88 (0,58-1,33); 0,538	
Ictus/AIT previo	3,10 (2,16-4,43); <0,001	3,00 (2,09-4,31); <0,001
Insuficiencia cardíaca	1,07 (0,74-1,56); 0,695	
Enfermedad arterial coronaria	1,20 (0,80-1,80); 0,362	
Hipercolesterolemia	0,64 (0,43-0,96); 0,032	0,62 (0,42-0,93); 0,022

Hábito tabáquico	0,77 (0,45-1,32); 0,340	
TRT <60%	1,38 (0,90-2,12); 0,141	1,32 (0,86-2,04); 0,209
Cese de anticoagulación	2,02 (1,27-3,20); 0,003	1,85 (1,17-2,94); 0,009
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,40 (1,25-1,56); <0,001	

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; AIT = ataque isquémico transitorio; TRT = tiempo en rango terapéutico.

Respecto al sangrado, la edad  $\geq 80$  años ( $p < 0,001$ ), el TRT <60% ( $p = 0,041$ ), los antecedentes de sangrado previo ( $p < 0,001$ ) y el cáncer ( $p < 0,001$ ) se asociaron independientemente con eventos hemorrágicos adversos mayores. Como era de esperar, el cese de la anticoagulación oral no se mostró significativo en ese caso. Todos los resultados se ajustaron por la escala HAS-BLED (Tabla 8).

**Tabla 8. Factores asociados con sangrado mayor mediante análisis de regresión de Cox.**

	Análisis univariante HR (IC 95%); <i>p</i>	Análisis multivariante HR (IC 95%); <i>p</i>
Edad $\geq 80$ años	1,82 (1,40-2,35); <0,001	1,92 (1,47-2,52); <0,001
Sexo (femenino)	0,82 (0,64-1,06); 0,133	0,88 (0,66-1,17); 0,374
Anemia	1,43 (1,05-2,00); 0,023	1,22 (0,89-1,67); 0,214
Hipertensión	1,09 (0,78-1,52); 0,595	
Diabetes mellitus	1,31 (1,00-1,72); 0,050	1,22 (0,92-1,61); 0,163
Ictus/AIT previo	1,38 (0,97-2,00); 0,074	1,20 (0,83-1,73); 0,035

Insuficiencia cardíaca	1,18 (0,90-1,53); 0,230	
Enfermedad arterial coronaria	1,40 (1,05-1,84); 0,020	1,08 (0,80-1,47); 0,611
Hábito tabáquico	1,38 (1,00-1,89); 0,048	1,12 (0,79-1,61); 0,520
Insuficiencia renal	1,81 (1,27-2,60); <0,001	1,27 (0,87-1,84); 0,205
Insuficiencia hepática	1,98 (0,81-4,79); 0,132	2,09 (0,84-5,17); 0,112
Consumo de alcohol	1,55 (0,87-2,77); 0,139	1,33 (0,72-2,48); 0,361
Historia de sangrados previos	3,09 (2,23-4,27); <0,001	2,68 (1,91-3,75); <0,001
Antiagregantes plaquetarios	1,64 (1,23-2,19); 0,001	1,30 (0,94-1,80); 0,116
Enfermedad neoplásica concomitante	2,28 (1,53-3,38); <0,001	2,03 (1,36-3,03); <0,001
TRT <60%	1,40 (1,02-2,00); 0,036	0,99 (0,97-0,99); 0,041
Cese de anticoagulación	0,64 (0,34-1,21); 0,171	
HAS-BLED	1,47 (1,31-1,66); <0,001	

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; AIT = ataque isquémico transitorio; TRT = tiempo en rango terapéutico.

Finalmente se investigaron las variables tanto basales como recogidas durante el seguimiento, que se asociaron con el abandono de la anticoagulación oral. Tras el análisis multivariante de Cox, la edad  $\geq 80$  años en el momento de la inclusión ( $p < 0,001$ ), la enfermedad arterial coronaria previa ( $p = 0,005$ ) y el desarrollo de algunas comorbilidades durante el seguimiento como hemorragia



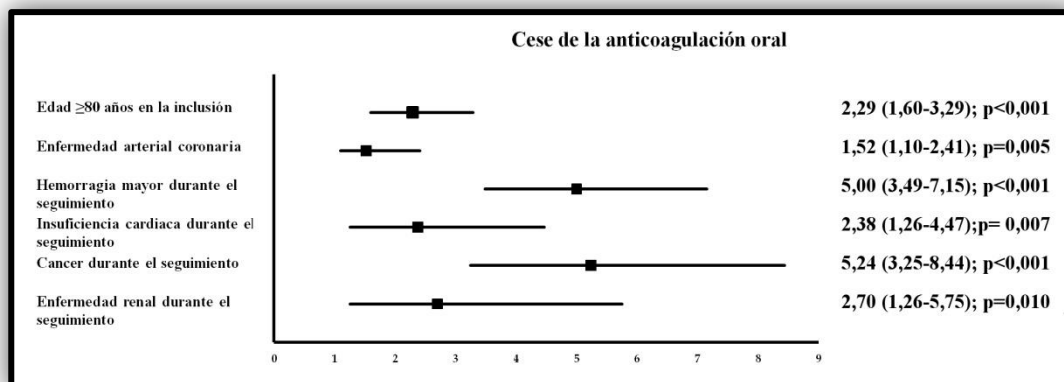
mayor ( $p < 0,001$ ), insuficiencia cardiaca aguda ( $p = 0,007$ ), cáncer ( $p < 0,001$ ) e insuficiencia renal ( $p = 0,010$ ), demostraron ser predictoras independientes del cese de anticoagulación oral (Tabla 9). Un resumen gráfico de estas variables en “diagrama de bosque” se muestra en la Figura 9.

**Tabla 9. Factores asociados con el abandono de anticoagulación oral mediante análisis de regresión de Cox.**

	Análisis univariante HR (IC 95%); <i>p</i>	Análisis multivariante HR (IC 95%); <i>p</i>
Edad $\geq 80$ años	2,44 (1,72-3,45); $< 0,001$	2,29 (1,60-3,29); $< 0,001$
Sexo (femenino)	1,23 (0,88-1,73); 0,226	
Anemia	1,17 (0,75-1,82); 0,493	
Hipertensión	0,79 (0,53-1,18); 0,253	
Diabetes mellitus	1,20 (0,82-1,77); 0,335	
Insuficiencia cardíaca	1,00 (0,70-1,43); 0,997	
Enfermedad arterial coronaria	1,48 (0,94-2,32); 0,089	1,52 (1,10-2,41); 0,005
Insuficiencia renal	1,35 (0,79-2,32); 0,267	
Insuficiencia hepática	0,64 (0,90-4,56); 0,654	
Consumo de alcohol	1,40 (0,51-3,76); 0,516	
Historia de sangrados previos	1,97 (1,20-3,23); 0,008	1,27 (0,71-2,25); 0,414
Antiagregantes plaquetarios	1,13 (0,73-1,76); 0,576	

HAS-BLED $\geq 3$	1,52 (1,10-2,15); 0,017	1,27 (0,86-1,89); 0,230
Hemorragia mayor durante el seguimiento	6,28 (4,46-8,84); <0,001	5,00 (3,49-7,15); <0,001
Insuficiencia cardiaca durante el seguimiento	2,56 (1,41-4,65); 0,002	2,38 (1,26-4,47); 0,007
Neoplasia durante el seguimiento	6,79 (4,31-10,70); <0,001	5,24 (3,25-8,44); <0,001
Insuficiencia renal durante el seguimiento	6,72 (3,28-13,77); <0,001	2,70 (1,26-5,75); 0,010
HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza.		

**Figura 9. Diagrama de bosque de las variables asociadas al cese de la anticoagulación oral.**



### 4.1.3. Resultados específicos del objetivo 3

Tal y como se describe en el apartado de resultados generales, la puntuación mediana en la escala HAS-BLED en nuestra cohorte fue de 2 (RIQ 2-3). Por otro lado, las puntuaciones medianas en las escalas ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES fueron 3 (RIQ 1-3), 1 (RIQ 1-2) y 2 (RIQ 1-3), respectivamente.

Los pacientes con puntuación  $\geq 3$  en la escala HAS-BLED son categorizados como de "alto riesgo". El mismo punto de corte se utiliza en la escala ORBIT, aunque en este caso la categoría se nombra como "medio/alto riesgo". La escala HEMORR<sub>2</sub>HAGES en cambio sitúa el punto de corte para clasificar a los pacientes como de "medio/alto riesgo" en al menos 2 puntos, mientras que ATRIA lo sitúa en al menos 4 puntos.

Teniendo en cuenta esto, según HAS-BLED, el 44,7% de los pacientes fueron clasificados como de "alto riesgo" de sangrado, mientras que según HEMORR<sub>2</sub>HAGES, ATRIA y ORBIT, las proporciones de pacientes categorizados como "medio/alto riesgo" fueron del 74,8%, 22,3% y 23,4%, respectivamente.

Durante el seguimiento se produjeron 250 (18,4%) eventos hemorrágicos mayores (tasa anual del 2,83%/año), de los cuales 78 (5,7%, 0,88%/año) fueron hemorragias intracraneales y 97 (7,1%, 1,10%/año) fueron hemorragias gastrointestinales. En 52 (3,8%, 0,59%/año) casos la hemorragia fue mortal.

La mediana de TRT fue significativamente menor en la categoría de "alto riesgo" según HAS-BLED ( $p < 0,001$ ), así como en las categorías de "medio/alto riesgo" según ATRIA ( $p = 0,028$ ) y ORBIT ( $p = 0,003$ ). No obstante, la proporción de pacientes con un control anticoagulante deficiente (TRT  $< 65\%$ ) únicamente fue

significativamente superior en las categorías de “alto riesgo” HAS-BLED ( $p < 0,001$ ) y “medio/alto riesgo” ORBIT ( $p = 0,019$ ) (Tabla 10).

**Tabla 10. Tiempo en rango terapéutico según categorías en cada escala de riesgo de sangrado.**

	% TRT mediana (RIQ)	<i>p</i>	TRT <65% N (%)	<i>p</i>
<b>HAS-BLED</b>				
0-2 <i>Bajo riesgo</i> (N = 752)	80 (66-100)	<0,001	138 (18,4)	<0,001
≥3 <i>Alto riesgo</i> (N = 609)	64 (50-83)		311 (51,1)	
<b>ATRIA</b>				
<4 <i>Bajo riesgo</i> (N = 1059)	80 (66-100)	0,028	250 (23,6)	0,302
≥4 <i>Medio/Alto riesgo</i> (N = 302)	80 (60-94)		80 (26,5)	
<b>ORBIT</b>				
<3 <i>Bajo riesgo</i> (N = 1042)	80 (66-100)	0,003	237 (22,7)	0,019
≥3 <i>Medio/Alto riesgo</i> (N = 319)	80 (60-88)		93 (29,2)	
<b>HEMORR<sub>2</sub>HAGES</b>				
0-1 <i>Bajo riesgo</i> (N = 343)	80 (66-100)	0,278	78 (22,7)	0,452
≥2 <i>Medio/Alto riesgo</i> (N = 1018)	80 (66-100)		252 (24,8)	
TRT = tiempo en rango terapéutico.				

De las 250 hemorragias mayores, el 65,2% ocurrió en la categoría de “alto riesgo” HAS-BLED y el 82,4% en la categoría de “medio/alto riesgo” HEMORR<sub>2</sub>HAGES. Por el contrario, la mayor parte de las hemorragias mayores ocurrieron en las categorías de “bajo riesgo” ATRIA y ORBIT, y tan solo el 29,6% y 34% de las hemorragias mayores ocurrieron en sus respectivas categorías de “medio/alto riesgo”. La distribución del número de eventos por cada puntuación en las escalas se muestra en la Tabla 11.

**Tabla 11. Distribución de los episodios hemorrágicos mayores según las puntuaciones de riesgo de sangrado.**

Puntuación	Hemorragia mayor (N = 250)			
	HAS-BLED N (%)	ATRIA N (%)	ORBIT N (%)	HEMORR <sub>2</sub> HAGES N (%)
0	5 (2,0)	14 (5,6)	43 (17,2)	7 (2,8)
1	20 (8,0)	56 (22,4)	71 (28,4)	37 (14,8)
2	62 (24,8)	21 (8,4)	51 (20,4)	55 (22,0)
3	82 (32,8)	85 (34,0)	38 (15,2)	64 (25,6)
4	49 (19,6)	27 (10,8)	27 (10,8)	44 (17,6)
≥5	30 (12,8)	47 (18,8)	20 (8,0)	43 (17,2)
Bajo riesgo	87 (34,8)	176 (70,4)	165 (66,0)	44 (17,6)
Alto o Medio/Alto riesgo	163 (65,2)	74 (29,6)	85 (34,0)	206 (82,4)

Se calcularon las OR para estimar el riesgo basal de hemorragia mayor usando las cuatro escalas de riesgo de sangrado. La categoría de “alto riesgo” HAS-BLED (OR 2,00, IC 95% 1,51-2,63;  $p < 0,001$ ) mostró la OR más elevada en comparación con las categorías “medio/alto riesgo” de ATRIA (OR 1,63, IC 95% 1,20-2,22;  $p = 0,002$ ), ORBIT (OR 1,93, IC 95% 1,43-2,60;  $p < 0,001$ ) y HEMORR<sub>2</sub>HAGES (OR 1,72, IC 95% 1,21-2,45;  $p = 0,002$ ).

Posteriormente se realizó un análisis de regresión univariante de Cox que también mostró una asociación significativa entre las cuatro escalas de riesgo de hemorragia y las hemorragias mayores, tanto en su forma continua como categórica (“bajo riesgo” vs. “alto o medio/alto riesgo”) (Tabla 12).

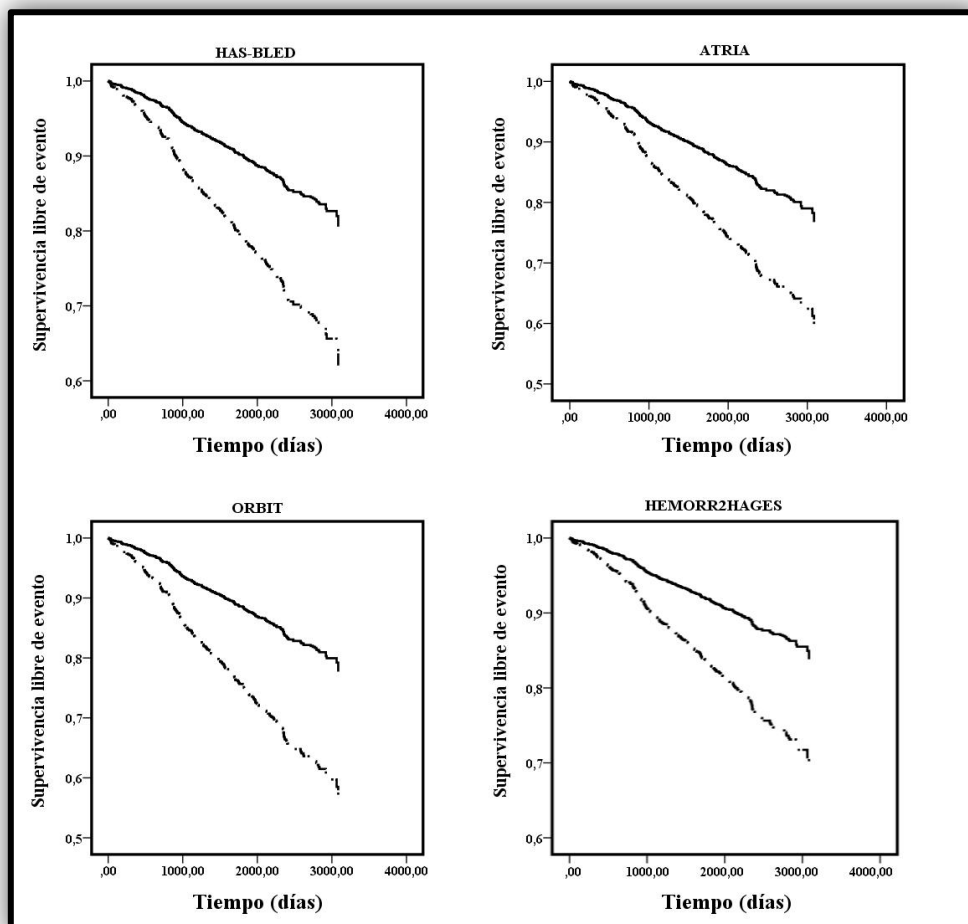
**Tabla 12. Análisis de regresión univariante de Cox entre puntuaciones de riesgo de hemorragia y eventos hemorrágicos importantes.**

	HR	IC 95%	<i>p</i>
HAS-BLED ( <i>en continuo</i> )	1,66*	1,50-1,83	<0,001
HAS-BLED ( <i>en categórico</i> )	3,00	2,31-3,89	<0,001
ATRIA ( <i>en continuo</i> )	1,20*	1,13-1,28	<0,001
ATRIA ( <i>en categórico</i> )	2,00	1,52-2,63	<0,001
ORBIT ( <i>en continuo</i> )	1,37*	1,27-1,49	<0,001
ORBIT ( <i>en categórico</i> )	2,30	1,77-2,99	<0,001
HEMORR <sub>2</sub> HAGES ( <i>en continuo</i> )	1,43*	1,32-1,56	<0,001
HEMORR <sub>2</sub> HAGES ( <i>en categórico</i> )	2,12	1,53-2,94	<0,001

IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio. \*por cada punto en la escala.

El análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier demostró que los pacientes clasificados como de “alto riesgo” o de “medio/alto riesgo” en cualquiera de las escalas estaban expuestos a un significativo riesgo incrementado de hemorragia mayor (HAS-BLED: Log-Rank 40,24,  $p < 0,001$ ; ATRIA: Log-Rank 25,82,  $p < 0,001$ ; ORBIT: Log-Rank 40,88,  $p < 0,001$  y HEMORR<sub>2</sub>HAGES: Log-Rank 21,33,  $p < 0,001$ ) (Figura 10).

**Figura 10. Supervivencia libre de hemorragia mayor de acuerdo a las categorías de riesgo en cada escala de riesgo de sangrado.**



Línea continua = bajo riesgo; Línea discontinua = alto o medio/alto riesgo

El análisis de las curvas ROC puso de manifiesto que todas las escalas predecían el sangrado mayor en pacientes con FA, con estadísticos  $c$  de 0,625 (IC 95% 0.599-0.651;  $p < 0,001$ ) para HAS-BLED, y 0,545 (IC 95% 0.518-0.572;  $p = 0,004$ ), 0,565 (IC 95% 0.538-0.591;  $p < 0,001$ ) y 0,547 (IC 95% 0.520-0.573;  $p = 0,007$ ) para ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES, respectivamente. La comparación de las curvas ROC y el cálculo del índice de mejoría de la reclasificación confirmó que HAS-BLED era la escala con el mejor rendimiento predictivo (Tabla 13).

**Tabla 13. Comparación de curvas ROC, índice de mejoría de la discriminación e índice de mejoría de la reclasificación de las cuatro escalas de riesgo de sangrado.**

HAS-BLED vs.	Estadístico $c$	$p^*$	IDI	$p$	NRI	$p$
ATRIA	0.545	<0,001	0,0309	0,142	0,1598	<0,001
ORBIT	0.565	<0,001	0,0240	0,067	0,1212	0,007
HEMORR <sub>2</sub> HAGES	0.547	<0,001	0,0311	0,347	0,1574	<0,001

IDI = índice de mejoría de la discriminación; NRI = índice de mejoría de la reclasificación. \*para la comparación del estadístico  $c$ .

Tras añadir la baja calidad de la anticoagulación (estimada como un TRT <65%) a ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES, la capacidad predictiva y de discriminación de estas escalas se aumentó significativamente (Tabla 14, Figura 11). La comparación de las escalas originales y modificadas manifestó mejoras significativas en los estadísticos  $c$  de ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES ( $p < 0,001$  para las tres escalas). Así mismo, el análisis de reclasificación demostró una

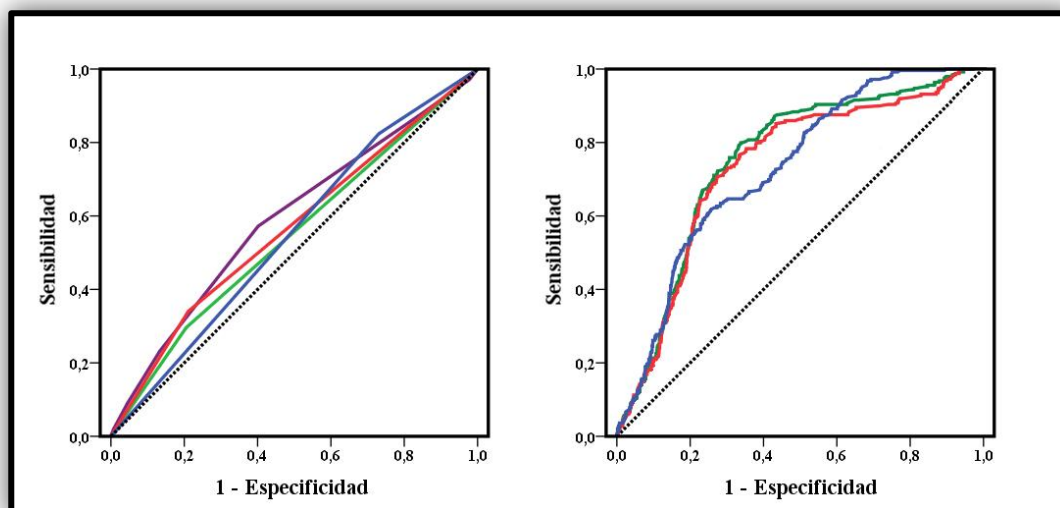


mejora en la sensibilidad y una reclasificación positiva significativa en las escalas modificadas en comparación con las originales, en base a los resultados obtenidos mediante IDI y NRI (Tabla 14). Tras la prueba de bondad del ajuste de Hosmer-Lemeshow, es posible certificar que los nuevos modelos predictivos que incluían la baja calidad de la anticoagulación (TRT <65%) estaban correctamente calibrados (ATRIA,  $p=0,981$ ; ORBIT,  $p=0,569$  y HEMORR<sub>2</sub>HAGES,  $p=0,294$ ).

**Tabla 14. Comparación de curvas ROC, índice de mejoría de la discriminación e índice de mejoría de la reclasificación de las escalas de riesgo de sangrado modificadas (tras añadir el INR lábil definido como tiempo en rango terapéutico <65%).**

	Estadístico <i>c</i>	IC 95%	<i>p</i> *	IDI	<i>p</i>	NRI	<i>p</i>
<i>vs. ATRIA</i>							
ATRIA + TRT <65%	0,751	0,727-0,774	<0,001	0,033	<0,001	0,153	<0,001
<i>vs. ORBIT</i>							
ORBIT + TRT <65%	0,733	0,709-0,757	<0,001	0,027	<0,001	0,110	<0,001
<i>vs. HEMORR<sub>2</sub>HAGES</i>							
HEMORR <sub>2</sub> HAGES + TRT <65%	0,729	0,704-0,752	<0,001	0,016	<0,001	0,060	0,007
IC = intervalo de confianza; IDI = índice de mejoría de la discriminación; NRI = índice de mejoría de la reclasificación; TRT = tiempo en rango terapéutico. *para la comparación del estadístico <i>c</i> .							

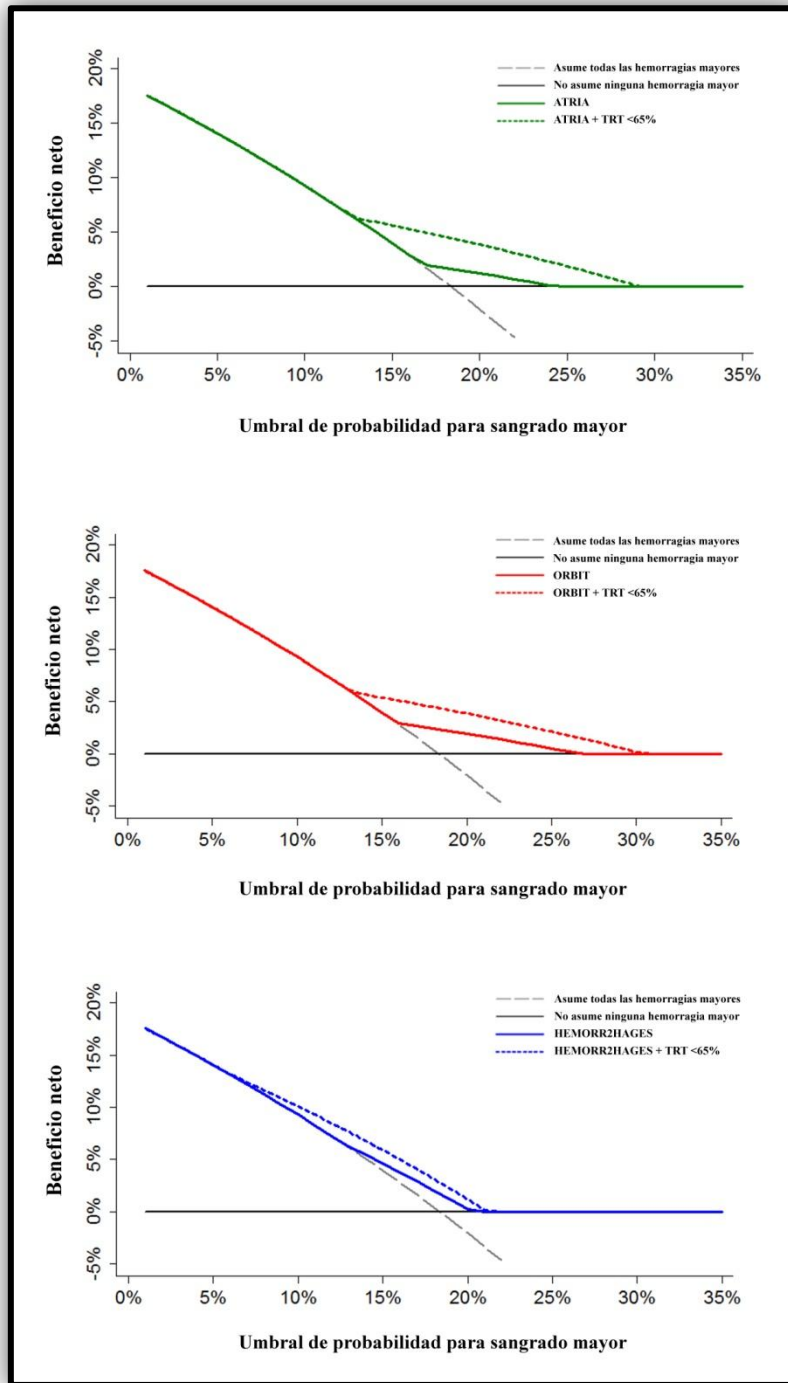
**Figura 11. Curvas ROC para las escalas de riesgo de sangrado originales y modificadas (agregando TRT <65%).**



Línea Púrpura = HAS-BLED; Línea Verde = ATRIA; Línea roja = ORBIT; Línea Azul = HEMORR<sub>2</sub>HAGES; Línea discontinua = Referencia

Finalmente, el análisis de curvas de decisión expuso gráficamente que el riesgo general de sangrado mayor en la cohorte era (aproximadamente) del 19%, en base a la intersección de la línea negra horizontal con la línea discontinua gris. Puesto que se encuentran más alejadas de la línea discontinua gris (relativa a asumir todos los sangrados mayores) y la línea negra horizontal (relativa a no asumir ningún sangrado mayor), las escalas modificadas de ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES que incluyen un TRT <65% (líneas discontinuas verde, roja y azul, respectivamente) demuestran una mejoría en la utilidad clínica y un mayor beneficio neto en comparación con las escalas originales (Figura 12).

Figura 12. Curvas de decisión para las escalas de riesgo de sangrado originales y modificadas (agregando TRT <65%).



## 5. DISCUSIÓN

La anticoagulación oral es la piedra angular en la reducción del riesgo de ictus y mortalidad en los pacientes con FA. Durante años, los AVKs han sido los fármacos más utilizados, pero la necesidad de monitorización rutinaria de la anticoagulación, su variabilidad farmacogenética, y sus diversas interacciones alimenticias o dietéticas han conducido al desarrollo de los ACODs (87, 88). Desde la introducción en 2009 de dabigatrán, y posteriormente de rivaroxabán, apixabán y edoxabán (95-98), el uso de ACODs como profilaxis antitrombótica en la FA se ha visto incrementado. De hecho, los buenos resultados mostrados por estos fármacos tanto en ensayos clínicos como en vida real, han motivado que su uso en pacientes que inician anticoagulación oral esté recomendado por encima de los AVKs en las guías americanas, europeas (recomendación clase I, nivel de evidencia A) y asiáticas de manejo de la FA (9, 127, 173).

Sin embargo, el uso de ACODs tiene aún diversas limitaciones, como su elevado coste, la inexistencia de antídotos autorizados para todos los ACODs, o el hecho de que puedan no ser adecuados en algunos pacientes, como aquellos con insuficiencia renal, FA reumática o válvulas cardíacas protésicas (174-179). Por esta razón, los AVKs continúan siendo los anticoagulantes orales más extendidos en nuestro país.

Al mismo tiempo, el último informe de posicionamiento terapéutico (2016) del Ministerio de Sanidad restringe en nuestro país el cambio de un AVK por un ACOD en base a distintos criterios, entre los que destaca la calidad de la anticoagulación (180). Así, se consideran candidatos a cambio de terapia, aquellos pacientes que hayan iniciado tratamiento con AVKs y no haya sido posible

mantener un control de INR dentro del rango (2,0-3,0) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. En este sentido se considerará que la anticoagulación es subóptima cuando el TRT sea inferior al 65% si se calcula por el método de Rosendaal o inferior al 60% si se calcula por el método directo o PINRR durante al menos los últimos 6 meses (180). En el presente estudio llevado a cabo en pacientes con FA anticoagulados con AVKs, el análisis de la calidad de la anticoagulación y cómo el TRT puede relacionarse con los eventos adversos ha sido el tema central.

El primero de nuestros hallazgos fue que el TRT, y en particular el cambio en el TRT tras 6 meses de anticoagulación oral (es decir, el  $\Delta$ TRT), se asoció de manera independiente con un mayor riesgo de mortalidad y de eventos clínicamente significativos. Es remarcable que el riesgo de mortalidad y de eventos clínicamente significativos aumentó de forma continua por cada punto de deterioro del TRT.

En pacientes con FA, los AVKs han demostrado ser eficaces reduciendo el riesgo de ictus isquémico y mortalidad por cualquier causa en comparación con placebo (53). A pesar de la ya comentada reciente introducción de los ACODs como terapia anticoagulante en la FA, los AVKs siguen siendo muy utilizados, no solo en España, sino en todo el mundo. Sin embargo, su efecto anticoagulante terapéutico está influenciado por varios factores y se caracteriza por una importante variabilidad inter e intra-paciente (62). Por esta razón, requieren una monitorización rutinaria, como una medida de evaluar la calidad de la anticoagulación, reflejada por el TRT, para así garantizar su eficacia y seguridad.

Estudios previos han demostrado que un bajo TRT en pacientes que toman AVKs está asociado con eventos clínicos adversos (181). Por ejemplo, en pacientes

que toman AVKs, un pobre TRT se ha asociado con un mayor riesgo de hemorragia mayor (182, 183), y las tasas de ictus isquémico y de mortalidad también se han hallado superiores cuando la anticoagulación es subóptima (72, 183). Estas observaciones han llevado a las recientes guías (2016) europeas sobre el manejo de la FA, a recomendar un TRT por encima del 70% para alcanzar una anticoagulación óptima con AVKs (9). Sin embargo, en el estudio de la calidad de la anticoagulación, el tanto por ciento de TRT utilizado como valor de referencia para definir una alta o baja calidad del tratamiento ha variado mucho al no existir consenso internacional. De esta manera, Mearns (71) y Mueller (184) lo establecieron en 60%, mientras que Costa y colaboradores han utilizado el 66% (76). Para este análisis tomamos como valor de referencia para clasificar la calidad del tratamiento en alta o baja, un TRT  $\geq 65\%$  ó  $< 65\%$ , debido a que en los últimos años ha sido recomendado tanto por las guías clínicas del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (185, 186) como por las autoridades sanitarias españolas (180). De hecho, en numerosos estudios ha sido precisamente un TRT inferior al 65% el que se ha asociado con un riesgo incrementado de mortalidad y de eventos adversos (62, 187-190).

Así, tratando de dar respuesta al primer objetivo del presente estudio, se han podido confirmar resultados similares a los detallados, pero lo más destacable ha sido el hallazgo de una asociación negativa por cada punto de deterioro del TRT, y no sólo en relación con un punto de corte definido artificialmente. De hecho, el riesgo ha demostrado ser un “continuum”, y los eventos adversos en general también aumentan claramente por cada punto de deterioro del TRT, incluso en una cohorte de pacientes con un buen control de anticoagulación (cabe recordar que la mediana de TRT en nuestra población fue del 80%).

Por otro lado, se observa una correlación positiva entre el  $\Delta$ TRT y las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED y SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>. Este resultado no es especialmente sorprendente si se tiene en cuenta que puntuaciones elevadas en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED y SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> son debidas a un mayor número de comorbilidades que sin duda contribuyen a que no se alcance un TRT óptimo. Además, la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> fue descrita para identificar a aquellos pacientes que se encontrarían (o no) bien tratados con AVKs (83), y diferentes estudios prospectivos han demostrado que es capaz de predecir el INR lábil (es decir, un bajo TRT), ayudando así a la toma de decisiones clínicas (85, 191).

Los resultados mostrados en el presente estudio como respuesta al primer objetivo enfatizan la necesidad de lograr un buen TRT para evitar peores resultados clínicos. De hecho, dado que la eficacia y seguridad de los AVKs están íntimamente relacionadas con el TRT, un buen control de la calidad de la anticoagulación es la piedra angular de este tratamiento (62, 190). Por lo tanto, la calidad de la anticoagulación es una parte fundamental en la apropiada toma de decisiones y manejo clínico, y todos los esfuerzos deben dirigirse a lograr y mantener el TRT más elevado posible (9, 192). Entre las medidas disponibles para alcanzar un TRT óptimo se incluyen la identificación y modificación de las causas del mal control de la anticoagulación con AVKs, evaluando posibles interacciones farmacológicas, llevando a cabo programas educativos para pacientes y profesionales de la salud, o monitorizando de cerca a los pacientes con mal control en clínicas específicas de anticoagulación.

El segundo hallazgo relevante en la cohorte de pacientes del estudio, fue que el abandono o cese de la anticoagulación oral, se asoció de forma independiente

con un incremento en el riesgo de ictus isquémico, eventos cardiovasculares adversos y mortalidad. Este cese de la anticoagulación oral se ve motivado tanto por los eventos hemorrágicos en sí, como por algunas variables asociadas con un mayor riesgo de hemorragia.

Como ya se ha comentado, en el momento de la inclusión en el estudio, todos los pacientes se encontraban en tratamiento con AVKs y con un INR estable durante al menos los 6 meses previos. Este hecho es importante, ya que supuso una cierta homogeneidad basal en el control de la anticoagulación, lo que permitió evaluar los resultados clínicos a largo plazo independientemente del período inicial de anticoagulación, que suele ser más inestable y estar asociado a cambios más frecuentes en las dosis (e incluso en la terapia), con un mayor riesgo de sangrado (193).

Teniendo en cuenta lo anterior, se pudo confirmar observaciones previas en las que el cese de la anticoagulación con AVK aumentaba el riesgo de ictus isquémico y mortalidad (3, 194-196). Dado que el presente estudio comenzó en 2007, cuando aún los ACODs no se encontraban en el mercado, solo una pequeña proporción de los pacientes (5,1%) sustituyó el tratamiento con AVKs por un ACOD durante el seguimiento. Sin embargo, los análisis que aquí se presentan incluyeron a todos los pacientes, tanto los que se encontraban bajo tratamiento con AVKs como los que lo habían sustituido por ACODs, por lo que es posible decir que, en general, el cese de la anticoagulación oral se asocia con un mayor riesgo de ictus isquémico, eventos cardiovasculares adversos y mortalidad.

Una encuesta de la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco (European Heart Rhythm Association, EHRA) demostró que la interrupción actual del tratamiento anticoagulante es aproximadamente del 14,5%, y el 26,5% de los pacientes reportó al menos una dosis omitida (197). En un artículo reciente en el que participaron



1305 pacientes con FA que recibieron tratamiento con ACODs, la tasa de interrupción permanente tras un año de anticoagulación fue del 15,4%, produciéndose la mayoría de las interrupciones durante los primeros seis meses (198).

Aunque es cierto que la asociación entre baja adherencia al tratamiento anticoagulante y el aumento del riesgo de complicaciones isquémicas y hemorrágicas se ha demostrado previamente (199, 200), son limitados los estudios que proporcionan datos sobre ictus o tasas de mortalidad en pacientes que han abandonado la anticoagulación oral o tienen baja adherencia al mismo. Yao y colaboradores demostraron en 64661 pacientes con FA que iniciaban anticoagulación oral por primera vez, que una mayor adherencia en pacientes con  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  se asoció con un menor riesgo de ictus y un aumento relativamente pequeño del riesgo de sangrado, sin producirse un aumento significativo del riesgo de sangrado intracraneal (201). Los resultados de Yao y colaboradores confirman que la persistencia en anticoagulación oral es crucial, particularmente en aquellos pacientes con mayor riesgo de ictus. Es precisamente en dichos pacientes donde se han encontrado mejores tasas de adherencia en comparación con los pacientes con  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} 0-1$ , posiblemente a consecuencia de que los pacientes con mayor morbilidad comprenden mejor la importancia de la adherencia a largo plazo en la anticoagulación oral para la prevención del ictus (202).

A pesar de la importancia de la persistencia/adherencia terapéutica a los anticoagulantes, los resultados clínicos de los pacientes que discontinuaron ACODs no se han registrado en la mayoría de ensayos clínicos y estudios observacionales. En el ensayo ROCKET-AF, el 28,43% de los pacientes interrumpieron rivaroxaban y el 29,97% registraron cualquier tipo de suspensión

de warfarina. La tasa de ictus y eventos tromboembólicos fuera del sistema nervioso central fue elevada en aquellos pacientes que suspendieron de manera permanente el tratamiento con rivaroxaban o warfarina. Sin lugar a dudas, estas altas tasas de eventos en pacientes que suspendieron el tratamiento anticoagulante resaltan de nuevo la necesidad de un enfoque individualizado para alcanzar la anticoagulación óptima, particularmente en pacientes de alto riesgo (97, 203).

En un estudio retrospectivo realizado con 5376 pacientes en tratamiento con dabigatrán, una disminución del 10% en la adherencia se asoció con un aumento del 13% en el evento combinado “mortalidad por cualquier causa o ictus” (HR 1,13, IC 95% 1,08-1,19) (204).

En otro estudio sobre 866 pacientes tratados con dabigatrán o rivaroxaban del registro de Ljubljana, la interrupción o cese de la anticoagulación oral se asoció con un riesgo elevado de tromboembolismo a corto plazo (HR 21,6, IC 95% 10,3-45,2;  $p < 0,001$ ) (205). Resultados similares se han extraído de un estudio multicéntrico transversal en el que participaron 2738 pacientes, el cual mostró tasas significativamente más elevadas de eventos tromboembólicos, hemorragias menores y mayores en pacientes con baja adherencia terapéutica (206).

Dados los resultados clínicos negativos obtenidos en pacientes que abandonan o cesan anticoagulantes orales, cabría preguntarse qué motivos conducen a este cese del tratamiento. Nuestros resultados parecen indicar que muchos de los factores que predisponen a la hemorragia también predisponen al cese de la anticoagulación oral.

Un ejemplo de ello es la edad avanzada. De hecho, numerosos estudios han reportado mayores tasas de sangrado (tanto mayor como clínicamente significativo) a medida que la edad aumenta (207, 208). En consecuencia, la prescripción de anticoagulantes en los pacientes de mayor edad es baja, y por

tanto frecuentemente se encuentran infratratados (209). No obstante, aunque los pacientes ancianos se encuentran en mayor riesgo de hemorragia, la edad por sí sola no debería ser una contraindicación de anticoagulación oral, debido al alto riesgo de eventos tromboembólicos asociado a esta población y a que existe un beneficio comprobado de la anticoagulación oral sobre la aspirina en esta etapa de la vida (131-135). En estrecha relación con esto se encuentra la insuficiencia cardíaca. Ésta es una patología que ve aumentada su prevalencia de manera exponencial con la edad, y por ello los pacientes que la padecen son a menudo ancianos y frágiles, con otras comorbilidades asociadas y por tanto con mayor riesgo de sangrado (210), lo que en nuestro estudio ha podido favorecer su relación con el cese de la terapia anticoagulante.

Por otro lado, la enfermedad arterial coronaria es una comorbilidad común en los pacientes con FA, con una prevalencia documentada entre el 20-30% en Europa y el 60-65% en Estados Unidos (55, 127). En la enfermedad arterial coronaria concomitante a la FA, el tratamiento antitrombótico combinado entre un anticoagulante oral y un antiagregante plaquetario es una práctica extendida y común. Si durante el curso de la FA el paciente además sufre un síndrome coronario agudo o es sometido a una intervención coronaria percutánea, puede incluso ser necesaria la "triple terapia", esto es, la combinación de un anticoagulante oral con dos antiagregantes plaquetarios, lo que favorece un mayor riesgo de sangrado (211-215). Como resultado a todo lo anterior, el temor a eventos hemorrágicos lleva a algunos médicos a detener la terapia anticoagulante.

En cuanto a la función renal, está bien establecido que el deterioro de la misma aumenta el riesgo de hemorragias (tanto hemorragia mayor como menor) en pacientes con AVKs o ACODs (216-219). Sin embargo estos pacientes también corren un alto riesgo de tromboembolismo y muerte, y por esta razón el abandono

de la anticoagulación por el mero hecho de una función renal deteriorada no está justificado (220, 221).

Así mismo, el cáncer es una comorbilidad que aumenta el riesgo de eventos trombóticos, debido a su elevada y demostrada capacidad trombofílica (222, 223). Pero a su vez, estos pacientes también tienen un mayor riesgo de sangrado cuando son tratados con anticoagulantes (224). Sin embargo, tras el primer año del diagnóstico del cáncer, la anticoagulación óptima reduce significativamente el número de eventos adversos (225), por lo que el beneficio a largo plazo de la anticoagulación oral en los pacientes con cáncer supera el riesgo de sangrado asociado.

Pero sin duda, uno de los factores más importantes que conduce al cese de la anticoagulación oral es la aparición de un sangrado mayor. En este estudio, los episodios de sangrado mayor producidos durante el seguimiento dieron como resultado el cese de la anticoagulación oral en más de cinco veces. Sin embargo, dado el nexo existente entre el riesgo isquémico y hemorrágico en la FA, los pacientes que sufren esta arritmia continúan teniendo un elevado riesgo de eventos tromboembólicos y mortalidad a pesar de la anticoagulación (226-228), por lo que antes de detener definitivamente este tratamiento debido a un episodio hemorrágico, la decisión de reanudarlo debe ser reevaluada adecuadamente mediante escalas validadas como CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED (136). Así, un meta-análisis reciente ha demostrado que la reanudación de la anticoagulación oral con warfarina después de la interrupción por hemorragia gastrointestinal se asoció con una reducción de los eventos tromboembólicos y la mortalidad sin producir un aumento significativo de la hemorragia gastrointestinal recurrente (229). En esta misma línea, Staerk y colaboradores demostraron que el reinicio del tratamiento con anticoagulantes orales después de los primeros 90 días de un

sangrado gastrointestinal se asoció con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas y de tromboembolismo, en comparación con la no reanudación del tratamiento anticoagulante o el reinicio de otros tratamientos antitrombóticos (230). Otros estudios han hallado resultados similares después de la reanudación del tratamiento anticoagulante oral tras una hemorragia intracraneal (231-233). De esta manera, Nielsen y colaboradores han mostrado recientemente que la reintroducción de la anticoagulación oral después de una hemorragia intracraneal da lugar a una reducción significativa en el posterior ictus isquémico y en la mortalidad por todas las causas (234).

Se puede decir, dadas las evidencias actuales, que los beneficios del tratamiento con anticoagulantes orales para la prevención del ictus y el tromboembolismo son incuestionables, por lo que el tratamiento subóptimo y la baja adherencia a las guías están estrechamente relacionados con un mayor riesgo de ictus y mortalidad, tanto cardiovascular como por cualquier causa (40, 235, 236). Mayores esfuerzos para mejorar la adherencia a las guías de tratamiento conduciría a mejores resultados clínicos en los pacientes con FA, especialmente entre los ancianos (40, 235-239).

En el tercero de los estudios que forman parte de esta investigación, las escalas HAS-BLED, ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES se asociaron con la hemorragia mayor, aunque HAS-BLED mostró la mejor capacidad predictiva. En segundo lugar, la adición de la variable "INR lábil (definido como un TRT <65%)" a las escalas ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES mejoró de manera significativa su valor predictivo de hemorragia mayor, lo que sugiere que estas tres escalas estarían valorando el riesgo de una forma no óptima en pacientes en tratamiento

con AVKs. De esta forma, las escalas ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES modificadas (tras añadir el INR lábil) demostraron una mejoría en la utilidad clínica y un mayor beneficio neto en comparación con las escalas originales.

Dado que los AVKs son los anticoagulantes orales más comúnmente utilizados en todo el mundo, los hallazgos derivados del presente estudio tienen importantes implicaciones en lo referente a la evaluación del riesgo de sangrado en relación con el uso de este tipo de terapia anticoagulante. Cabe recordar que el riesgo de sangrado no es un proceso “estático”, y que por tanto los pacientes requieren ser reevaluados de manera sucesiva (240).

Durante mucho tiempo, se ha discutido el uso apropiado de las escalas de riesgo de sangrado. Estas escalas deben ser capaces de identificar a los pacientes con un potencial riesgo de sangrado, para así poder realizar una revisión y seguimiento más cuidadosos. Las escalas ATRIA y ORBIT categorizan a la mayoría de los pacientes como “bajo riesgo” y por lo tanto, no identifican adecuadamente a los pacientes en verdadero riesgo de sangrado. Esto se pone de manifiesto claramente en el hecho de que la mayoría de los pacientes que sufrieron hemorragias mayores en nuestro estudio estaban clasificados como “bajo riesgo” según ATRIA y ORBIT.

Como se ha comentado, el riesgo de hemorragia no es un proceso estático, sino que puede ser modificado. Por ello, las escalas de riesgo de sangrado deben hacer hincapié en aquellos factores de riesgo que sean reversibles, como la hipertensión arterial no controlada, el exceso en la ingesta de alcohol, el tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios o el uso de AINEs, así como el INR lábil en los pacientes en tratamiento con AVKs (240). Todas estas características las cumple actualmente la escala HAS-BLED, habiendo sido validada en pacientes con anticoagulantes orales (tanto en AVKs como en

ACODs), en pacientes tratados únicamente con antiagregantes o en pacientes sin ninguna terapia antitrombótica, dando así validez a su uso en pacientes con FA independientemente del tratamiento. En el presente estudio, las cuatro escalas de riesgo de sangrado se asociaron con la hemorragia mayor, aunque HAS-BLED obtuvo el mejor desempeño predictivo. De hecho, HAS-BLED ya ha demostrado previamente una mayor capacidad de predicción que ATRIA y HEMORR<sub>2</sub>HAGES, incluso para la hemorragia intracraneal (142, 145, 241-246).

La escala ATRIA fue propuesta para predecir el sangrado asociado a warfarina, pero resulta curioso que ninguno de sus criterios de puntuación evalúe la calidad de la anticoagulación o el uso concomitante de terapia antiagregante (146). Por otro lado, el rendimiento predictivo de HAS-BLED en comparación con ATRIA ha demostrado ser mayor, tanto entre los pacientes con FA anticoagulados con AVKs (142, 145) como con ACODs (247), así como entre los pacientes que no reciben anticoagulación (248).

Más recientemente, a partir de un registro patrocinado por la industria, ha surgido la escala ORBIT, cuya finalidad era convertirse en una escala de fácil utilidad capaz de predecir el riesgo de sangrado en pacientes con FA independientemente del tipo de anticoagulación oral (147). Aunque esta novedosa escala predijo la hemorragia mayor en una gran cohorte de validación del ensayo ROCKET-AF (87, 139), igual que ocurría con ATRIA, ignora la calidad del control de la anticoagulación como factor de riesgo y ha demostrado ser inferior a HAS-BLED en la predicción del sangrado en pacientes con FA de la “vida real” anticoagulados con AVKs o ACODs, y en pacientes sin anticoagulación oral (143, 248-251).

Sin duda, la principal desventaja de ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES frente a HAS-BLED cuando se pretende predecir el sangrado asociado al

tratamiento con AVKs, es la ausencia en todas ellas de una variable que evalúe la calidad de dicho tratamiento. Como se ha venido comentado a lo largo de esta discusión, la asociación entre el TRT y los eventos adversos se ha comprobado en numerosos estudios, también en cuanto a eventos hemorrágicos se refiere. Así, el riesgo de hemorragias mayores se ve aumentado de forma consistente en pacientes con AVKs con un TRT inferior al 65% (182, 192, 194, 195). Si bien muchos otros factores clínicos se han añadido en ocasiones a los esquemas de estratificación del riesgo de sangrado, generalmente se han basado en complejos sistemas de puntuación y, por lo tanto, difíciles de aplicar en la práctica clínica diaria (139, 161). Aunque indudablemente es interesante desarrollar escalas que evalúen el riesgo de sangrado independientemente del anticoagulante y conseguir que sean lo más sencillas posibles, los AVKs continúan siendo los anticoagulantes orales más utilizados (especialmente en España), por lo que el control de la anticoagulación es un hecho que no puede ser ignorado para apoyar la apropiada toma de decisiones clínicas. Dada la estrecha relación existente entre la hemorragia y el INR lábil o el bajo TRT, la atención a este factor clínico entre los pacientes que toman AVKs es crucial (140). En el presente estudio se ha optado por el TRT inferior al 65%, pero existen otros parámetros simples (y fácilmente accesibles) para evaluar la calidad de la anticoagulación con AVKs, como la PINRR, la variabilidad del INR, el tiempo por encima del rango, el INR >5 dos veces, el INR >8 una vez o el INR <1,5 dos veces (185, 252). La importancia de los resultados del estudio radica en que la perspectiva de que la calidad de la anticoagulación mejora la estimación del riesgo de sangrado se ha visto reforzada, ya que la inclusión del TRT <65% en ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES aumentó la capacidad predictiva y la utilidad clínica de estas escalas. Es importante destacar que esto sugiere que hasta el momento, las tres escalas citadas están



infraestimando el riesgo de sangrado en pacientes con AVKs. Por lo tanto, estos hallazgos observados en pacientes con FA de la “vida real”, no solo pueden suponer sustanciales implicaciones clínicas futuras, sino que además apoyan los resultados reportados en las cohortes de algunos ensayos clínicos (143, 249).

### 5.1. LIMITACIONES

Existen ciertas limitaciones en relación a este estudio que deben ser reconocidas.

En primer lugar, fue diseñado y desarrollado por completo en un único centro y todos los pacientes eran de origen caucásico, por lo que por el momento no es posible generalizar los resultados a otras etnias.

En segundo lugar, todos los pacientes se encontraban bajo terapia anticoagulante estable con AVK (INR 2,0-3,0) durante los 6 meses previos a la inclusión en el estudio, para así asegurar la homogeneidad basal en el control de la anticoagulación dado que el período inicial de anticoagulación es más inestable y asociado con cambios más frecuentes en la dosis, la terapia y un mayor riesgo de sangrado (193). Con la misma intención, se excluyeron pacientes que en los últimos 6 meses hubiesen sufrido síndrome coronario agudo, ictus, dolor torácico inestable o cualquier inestabilidad hemodinámica, así como pacientes con ingreso hospitalario o intervención quirúrgica, ya que en estos pacientes se esperaba que el TRT fuera más bajo debido a los cambios en la terapia anticoagulante (por ejemplo el cambio del AVK por terapia puente en el curso de una hospitalización o intervención quirúrgica). Si bien estos estrictos criterios de selección pueden no reflejar la práctica clínica “típica”, la atención estándar recibida durante un largo

periodo de seguimiento hizo que esta cohorte fuera adecuada para los análisis que se presentan en esta investigación.

En tercer lugar, el cálculo de algunas escalas (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED, ATRIA, ORBIT y SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) se realizó retrospectivamente, ya que en el momento de la inclusión (2007) estas escalas aún no habían sido descritas, y por tanto no se usaban para el manejo clínico de los pacientes. Así mismo, todos los análisis estadísticos presentados en esta investigación se han realizado retrospectivamente. Sin embargo, el conjunto de datos se recopiló de manera prospectiva, y los pacientes fueron cuidadosamente seguidos registrando todos los eventos adversos (incluso los que sucedieron de manera prematura). Además, no se produjo ninguna pérdida de pacientes durante el seguimiento, ni siquiera aquellos que abandonaron la anticoagulación oral.

Por último, el seguimiento se realizó en una clínica de anticoagulación, donde desde el inicio de la terapia anticoagulante los pacientes se manejan cuidadosamente de acuerdo con un protocolo de atención estandarizado. Es posible que esto pueda haber minimizado los eventos hemorrágicos en nuestra cohorte, y por ende la generalización de algunos resultados a otros entornos clínicos con un seguimiento menos intensivo.



## 6. CONCLUSIONES

1. En pacientes con FA anticoagulados con AVKs, tanto el TRT como el cambio en el TRT durante 6 meses (es decir, el  $\Delta$ TRT), actuaron como factores de riesgo independientes para la mortalidad y los eventos clínicamente significativos. Este riesgo incrementado de mortalidad y de eventos clínicamente significativos aumentó con cada punto de deterioro del TRT.
2. En pacientes con FA, el cese de la anticoagulación oral se asoció de manera independientemente con el riesgo de ictus isquémico, eventos cardiovasculares adversos y mortalidad. Los eventos hemorrágicos y algunas variables relacionadas con un mayor riesgo de sangrado (por ejemplo, la edad avanzada, la hemorragia mayor producida durante el seguimiento, y la insuficiencia renal) fueron los responsables de la mayoría de los ceses de anticoagulación oral.
3. En pacientes con FA en tratamiento con AVKs, la escala HAS-BLED mostró la mejor capacidad predictiva de hemorragia mayor. La adición del “INR lábil (TRT <65%)” a las escalas ATRIA, ORBIT y HEMORR<sub>2</sub>HAGES mejoró sustancialmente su valor predictivo de hemorragia mayor, lo que condujo a una mayor utilidad clínica y a un mayor beneficio neto en comparación con las escalas originales. Esto sugiere que estas tres escalas se comportan de manera subóptima en los usuarios de AVK, al no considerar el “INR lábil” como un criterio de riesgo de hemorragia.



## 7. BRIEF SUMMARY OF THE STUDY

### 7.1. INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is an important risk factor for stroke and mortality (228), which can be significantly reduced by oral anticoagulation (OAC) (53). Nonetheless, numerous studies have reported suboptimal prescription of OAC, and cessation of therapy is common in the elderly, those at higher bleeding risk and where there are difficulties in achieving an optimal time in therapeutic range (TTR) (253-255).

Despite the increasing use of Non-Vitamin K Antagonists Oral Anticoagulants (NOACs), Vitamin K Antagonists (VKAs, mainly warfarin and acenocoumarol) are still the most commonly prescribed anticoagulants for stroke prevention in AF. However, the efficacy and safety of VKAs depends upon the quality of anticoagulant control, as reflected by the average TTR of international normalized ratio (INR) 2.0-3.0. Therefore, the therapeutic window is narrow, and monitoring and dose adjustments are necessary to achieve an optimal TTR for AF patients (256). Indeed, a high TTR translates into a lower risk of adverse events (72, 190). Nevertheless, the difficulties in achieving a high TTR, the inconvenience of regular anticoagulation monitoring and various food/drug restrictions associated with VKA use may also lead to patients to stop OAC treatment (62). In contrast, guideline adherent use of OAC leads to significantly improved clinical outcomes (40, 235, 236).

On the other hand, OAC use confers a risk of bleeding, and by this reason various clinical risk scores have been proposed to help risk stratification (257),

such as HAS-BLED, ATRIA, HEMORR<sub>2</sub>HAGES and more recently, ORBIT. However, HAS-BLED takes into consideration the quality of anticoagulation control amongst VKA users.

Given the above information, we designed the present study with three main objectives:

1) To investigate the association of TTR and the change in TTR over 6 months (i.e.  $\Delta$ TTR) with the risk of mortality and “clinically significant events” (defined as the composite of stroke/systemic embolism, major bleeding, acute coronary syndrome, acute heart failure and all-cause deaths).

2) To analyze the rate of cessation of OAC, predisposing factors to OAC cessation and the relation to clinical outcomes over a long follow-up period.

3) To compare the four AF-validated bleeding risk schemas in a large ‘real world’ cohort of AF and to test if the predictive value and clinical usefulness of ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES scores could be improved by adding a labile INR criterion (defined as TTR <65%).

## 7.2. METHODS

From May 1, 2007 to December 1, 2007, we recruited patients with paroxysmal, persistent or permanent AF who were stable on VKAs (INR 2.0-3.0) for at least the previous 6 months in our single anticoagulation center in a tertiary hospital in Murcia (South-east Spain). At baseline, all patients were receiving anticoagulation therapy with acenocoumarol (the commonest VKA used in Spain) and consistently achieved an INR between 2.0 and 3.0 during the previous 6 months. Thus, at entry all patients had a TTR of 100% *to ensure baseline homogeneity*. We selected these patients because suboptimal TTR (i.e. with a period of INRs out of range) is predictor of adverse thrombotic and bleeding events and a previous 6 months of (very) stable INRs would allow us to assess clinical outcomes avoiding the bias produced by a low TTR or unstable INRs.

Patients with prosthetic heart valves, rheumatic mitral valves, valvular AF, acute coronary syndrome (ACS), stroke (ischemic or embolic), or any hemodynamic instability that led hospital admission or surgical intervention in the preceding 6 months were excluded from the study.

At baseline, a complete medical history was recorded and stroke risk (CHADS<sub>2</sub>) and bleeding risk (HEMORR<sub>2</sub>HAGES) were calculated. Other risk scores (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc for stroke risk; HAS-BLED, ATRIA and ORBIT for bleeding risk, and SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score as an indirect clinical measure of the likelihood of achieving a good TTR (83)) were calculated retrospectively using the clinical variables available in our (prospectively collected) dataset. At 6 months of inclusion we calculated the TTR by the linear interpolation method of Rosendaal (75) and the  $\Delta$ TTR (i.e. the difference between baseline and 6-month TTR). Good anticoagulation control was defined as a TTR >65%, based on recommendations of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (185).



*Follow-up and Study outcomes*

Follow-up was performed by personal interview at each visit to the anticoagulation clinic and through medical records and no patient was lost to follow-up. The investigators identified, confirmed and recorded all adverse events, as well as other clinical outcomes.

During follow-up we recorded all ischaemic strokes, all-cause mortality, major bleeding events, as well as other cardiovascular events. Adverse cardiovascular events were recorded as the composite of stroke/transient ischaemic attack (TIA), as well as systemic embolism, ACS, acute heart failure (HF) and cardiac death. Ischaemic stroke was defined as the sudden onset of a focal neurological deficit in a location consistent with the territory of a major cerebral artery resulted of an obstruction documented by imaging and/or surgery. TIA was defined as a rapid development of clinical signs of focal or global cerebral function disturbance, lasting less than 24 hours, with no apparent non-vascular cause and confirmed as positive by cerebral imaging. Acute HF was determined as a gradual or rapid change in HF signs and symptoms resulting in a need for urgent therapy. A death was classified as cardiac when there were unequivocal signs that the death occurred by a cardiac cause.

On the other hand, major bleeding was defined according to the 2005 International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (168) criteria (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 haemoglobin level of 20 g.L<sup>-1</sup> [1.24 mmol.L<sup>-1</sup>] or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells).

Other composite of events named “clinically significant events” includes stroke/systemic embolism, major bleeding, ACS, acute HF and all-cause deaths.

Additionally, we recorded all cessations of OAC (with VKAs or NOACs [in those patients who changed to NOAC during follow-up, since at entry all were on VKAs]) or changes for aspirin or prophylactic low molecular weight heparin (LMWH). Bridging therapy for temporary reasons (mainly regarding surgery) were not considered as therapy cessation.

This study was approved by the Ethical Committee from University Hospital Morales Meseguer and was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. All patients gave informed consent to participation in the study.

#### *Statistical analysis*

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Continuous variables were tested for normality by the Kolmogorov-Smirnov test and presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), as appropriate.

The Pearson Chi-squared test was used to compare proportions. Differences between continuous and categorical variables were assessed using the Mann-Whitney U test, and correlations were tested using the Spearman's Rho.

Multivariate Cox proportional hazard regression models were performed to determine the association between patients' characteristics or clinical risk factors and adverse events. When multivariate Cox models were performed, we incorporated only those variables that showed p value  $<0.15$  in the univariate analyses.

Kaplan-Meier estimates and analysis by the log-rank test were carried out to assess differences in event-free survival

Receiver operating characteristic (ROC) curves were applied to evaluate the predictive ability (expressed as c-indexes). Comparisons of ROC curves were carried out by DeLong *et al.* method (169). Net reclassification improvement (NRI) and integrated discriminatory improvement (IDI) were performed according to the methods described by Pencina *et al.* (170).

Goodness of fit was evaluated using the Hosmer-Lemeshow test. Finally, clinical usefulness and net benefit of new predictive models were estimated using decision curve analyses (DCA) (171, 172). The DCA test identifies patients who will have adverse events, based on the predictions of one risk score when is compared with another score. The x-axis shows threshold values for adverse event risk while the y-axis represents the net benefit for the different threshold values of adverse event risk. The prediction models that are the farthest away from the slanted dash grey line (i.e., assume all adverse events) and the horizontal black line (i.e., assume none adverse event) demonstrates the higher net benefit.

A p value <0.05 was accepted as statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS v. 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), MedCalc v. 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) and STATA v. 12.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA) for Windows.

### 7.3. RESULTS

We included 1361 patients (48.7% male, median age 76 years [IQR 71-81]) with median CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED and SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> scores of 4 (IQR 3-5), 2 (IQR 2-3) and 2 (IQR 1-2), respectively. The median TTR at 6 months after entry was 80% (IQR 66-100), 330 (24.2%) patients had a TTR <65% and 236 (17.3%) had a TTR <60%. A summary of baseline clinical characteristics is shown in Table 1.

#### *Specific results of the objective 1*

At 6 months after entry (median follow-up 214 days [IQR 213-214]) the median  $\Delta$ TTR was 20% (IQR 0-34), and 796 (58.5%) suffered a TTR reduction of at least 20% whilst 330 (24.2%) had a TTR <65%.

During the first 6 months of follow-up, 34 (2.5%, 4.16%/year) patients died and 61 (4.5%, 7.47%/year) suffered a clinically significant event. Distribution of events by  $\Delta$ TTR  $\geq$ 20% and TTR <65% is shown in Table 3.

The median TTR was significantly lower in patients who died (64.5% [IQR 50.75-80.00] *vs.* 80% [IQR 66-100],  $p=0.002$ ) or suffered clinically significant events (72% [IQR 57-100] *vs.* 80% [IQR 66-100],  $p=0.022$ ) whereas the  $\Delta$ TTR was significantly higher in patients who died (35.5% [IQR 20-49.25] *vs.* 20% [IQR 0-34],  $p=0.002$ ) or suffered a clinically significant event (28% [IQR 0-43] *vs.* 20% [IQR 0-34],  $p=0.022$ ).

Of the 330 patients with 6-month TTR <65%, 5.2% died, which was significantly higher compared with patients with TTR  $\geq$ 65% (1.6%) and translated into a higher risk of mortality (OR 3.24, 95% CI 1.64-6.42;  $p<0.001$ ). Similarly, a higher rate of patients with poor TTR suffered clinically significant events (7% *vs.* 3.7%; OR 1.96 [95% CI 1.15-3.34,  $p=0.012$ ]).

There was a significant positive correlation between  $\Delta$ TTR and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (rho=0.064, p=0.018), HAS-BLED (rho=0.305, p<0.001) and SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (rho=0.063, p=0.021) scores, i.e. higher values of the scores result into lower TTR.

#### *Multivariate regression analysis*

Based on Cox regression analyses, the overall risk of mortality at 6 months for each decrease point in TTR was 1.02 (95% CI 1.01-1.04, p=0.003). Accordingly the overall risk of clinically significant events for each decrease point in TTR was 1.01 (95% CI 1.00-1.03, p=0.028) (Table 4).

Subsequent analyses were performed using categories in the TTR. Thus, a  $\Delta$ TTR of at least 20% significantly increased the risk of mortality (HR 2.46, 95% CI 1.07-5.68; p=0.034) with a non-significant trend for the risk of clinically significant events (HR 1.58, 95% CI 0.91-2.74; p=0.106). Similarly, patients with TTR <65% at 6 months had higher risk of mortality (HR 2.96, 95% CI 1.51-5.81; p=0.002) and clinically significant events (HR 1.71, 95% CI 1.01-2.88; p=0.046) (Figure 7).

With regard to predictive performance, the c-index of the  $\Delta$ TTR for mortality was 0.66 (IQR 0.63-0.68, p=0.016) and for clinically significant events was 0.59, (IQR 0.56-0.61; p=0.032) (Figure 8).

#### *Specific results of the objective 2*

During follow-up, 244 (17.9%) patients suffered adverse cardiovascular events (annual rate 2.76%/year), of which 130 (9.6%, 1.47%/year) were ischemic strokes/TIAs, 250 (18.4%, 2.83%/year) sustained a major bleeding event and 551

(40.5%, 6.23%/year) patients died (of these, 75 [5.5%] were from a cardiovascular cause i.e. annual rate 0.85%/year).

Over the study period, 136 patients (10%, annual rate 1.54%/year) stopped OAC. Approximately 40% stopped oral anticoagulation due to a major bleeding event; another 40% stopped oral anticoagulants due to the specialist decision and 20% were withdrawn due to fragility, patient decision and concomitant chemotherapy treatment. Of these, 85 (6.2%) subsequently received aspirin, 21 (1.5%) prophylactic LMWH and 30 (2.2%) no antithrombotic therapy. In addition, 69 (5.1%) patients switched from VKA to NOACs and were considered as continuing OAC, despite the change of therapy type. Following cessation of OAC, there were 36 (2.6%) thromboembolic events (of which 22 [1.6%] were strokes), 10 (0.7%) major bleeding events and 75 (5.5%) deaths (8 [0.6%] by a cardiovascular cause).

#### *Univariate and multivariate analyses*

Using a Cox regression analysis, independent predictors for all-cause mortality were age  $\geq 80$  years ( $p < 0.001$ ), anemia ( $p = 0.001$ ), diabetes mellitus ( $p < 0.001$ ), previous stroke/TIA ( $p < 0.001$ ), heart failure ( $p = 0.001$ ), TTR  $< 60\%$  ( $p = 0.001$ ) and OAC cessation ( $p = 0.034$ ) (Table 5).

Independent predictors for adverse cardiovascular events (composite of stroke/TIA, systemic embolism, ACS, acute HF and cardiac death) were age  $\geq 80$  years at entry ( $p < 0.001$ ), diabetes mellitus ( $p = 0.002$ ), previous stroke/TIA ( $p < 0.001$ ), heart failure ( $p = 0.006$ ), smoking habit ( $p = 0.001$ ) and OAC cessation ( $p = 0.043$ ) (Table 6).

For ischaemic stroke, baseline features independently associated with its development were age  $\geq 80$  years ( $p=0.001$ ), arterial hypertension ( $p=0.041$ ), previous history of stroke/TIA ( $p<0.001$ ), hypercholesterolemia ( $p=0.022$ ) and OAC cessation (adjusted by CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) ( $p=0.009$ ) (Table 7).

For major bleeding, age  $\geq 80$  years ( $p<0.001$ ), TTR  $<60\%$  ( $p=0.041$ ), history of previous bleeding ( $p<0.001$ ) and cancer ( $p<0.001$ ) were independently associated with major adverse bleeding events, but as expected not cessation of OAC (Table 8).

#### *Factors associated with cessation of OAC*

Independent predictors of cessation of OAC were  $\geq 80$  years at entry ( $p<0.001$ ), previous coronary artery disease ( $p=0.005$ ), and the development of some comorbidities during follow up, i.e. major bleeding ( $p<0.001$ ), acute heart failure ( $p=0.007$ ), cancer ( $p<0.001$ ) and renal impairment ( $p=0.010$ ) (Table 9; Figure 9).

#### *Specific results of the objective 3*

Median (IQR) values in our cohort for HAS-BLED, ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES were 2 (IQR 2-3), 3 (IQR 1-3), 1 (IQR 1-2) and 2 (IQR 1-3), respectively. Based on HAS-BLED, 44.7% of patients were categorised as being at 'high risk' for bleeding, whilst for HEMORR<sub>2</sub>HAGES, ATRIA and ORBIT, the corresponding proportions categorised as 'medium/high risk' (i.e. the 'action needed' threshold) were 74.8%, 22.3% and 23.4%, respectively.

*Major bleeding events*

During follow-up, there were 250 (18.4%) major bleeding events (i.e. 2.83%/year), of which 78 (5.7%, i.e. 0.88%/year) were intracranial bleeds and 97 (7.1%, i.e. 1.10%/year) were gastrointestinal bleeds. Fatal bleeds occurred in 52 (3.8%, i.e. 0.59%/year). Of 250 major bleeding, 65.2% occurred in the HAS-BLED high risk category and 82.4% in the HEMORR<sub>2</sub>HAGES medium/high risk category; in contrast, most major bleeds occurred in 'low risk' ATRIA and ORBIT scores, with only 29.6% and 34.0% of major bleeds occurred in their respective 'medium/high risk' categories. Odds ratios for major bleeds using the four bleeding risk scores were calculated. The HAS-BLED high risk category (OR 2.00, 95% CI 1.51-2.63;  $p < 0.001$ ) showed the highest value compared with the medium/high risk categories for ATRIA (OR 1.63, 95% CI 1.20-2.22;  $p = 0.002$ ), ORBIT (OR 1.93, 95% CI 1.43-2.60;  $p < 0.001$ ) and HEMORR<sub>2</sub>HAGES (OR 1.72, 95% CI 1.21-2.45;  $p = 0.002$ ) (Table 10).

Univariate Cox regression analysis also showed a significant association between the four bleeding risk scores and major bleeds, whether analysed as continuous or categorical variables (Table 12). Survival analysis demonstrated that patients categorized at high risk or medium/high risk showed an increased risk of major bleeding (HAS-BLED: Log-Rank 40.24,  $p < 0.001$ ; ATRIA: Log-Rank 25.82,  $p < 0.001$ ; ORBIT: Log-Rank 40.88,  $p < 0.001$  and HEMORR<sub>2</sub>HAGES: Log-Rank 21.33,  $p < 0.001$ ) (Figure 10).

Receiver operating characteristic (ROC) curves analysis shows that all scores predicted major bleeding in patients with AF, with a c-indexes of 0.625 (95% CI 0.599-0.651;  $p < 0.001$ ) for HAS-BLED, and 0.545 (95% CI 0.518-0.572;  $p = 0.004$ ), 0.565 (95% CI 0.538-0.591;  $p < 0.001$ ) and 0.547 (95% CI 0.520-0.573;  $p = 0.007$ ) for ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES. Comparison of the ROC curves demonstrated that



HAS-BLED had the best predictive performance of the four scores (Table 13, Figure 11).

When labile INR or poor anticoagulation control (i.e. TTR <65%) was added to ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES, this modification significantly increased the ability of discrimination and their predictive values. Comparison of the original and modified scores demonstrated significant improvements in c-indexes for the ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES modified scores ( $p < 0.001$  for the three scores). Discrimination and reclassification analyses showed an improvement in sensitivity and significant positive reclassification of the modified scores compared with the original, based on the IDI and NRI (Table 14). Based on the p values of the Hosmer-Lemeshow test, the new predictive models that include poor anticoagulation control (TTR <65%) were properly calibrated (ATRIA,  $p = 0.981$ ; ORBIT,  $p = 0.569$  and HEMORR<sub>2</sub>HAGES,  $p = 0.294$ ).

Finally, decision curve analysis (DCA) graphically demonstrates that the overall risk of major bleeding was 19%, based on the intersection of the y-axis and the slanted dash grey line. As they were farthest away from the slanted dash grey line (i.e., assume all major bleeding) and the horizontal black line (i.e., assume none major bleeding), the modified ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES scores (that include labile INR) demonstrated improved clinical usefulness and a higher net benefit compared to the original scores (Figure 12).

#### 7.4. DISCUSSION

In this analysis of AF patients anticoagulated with VKAs, we demonstrated that the TTR and importantly, a change in TTR over 6 months (i.e.  $\Delta$ TTR) was independently associated with an increased risk of mortality and clinically significant events. Second, the higher risks for mortality and clinically significant events increase per every point deterioration of TTR.

The VKAs, have shown to be effective reducing the risk of stroke and all-cause mortality compared with control in AF patients (53). Despite the introduction of NOACs, the VKAs remain very widely used worldwide. However, the therapeutic anticoagulant effect of VKAs is influenced by several factors and has an important inter and intra-patient variability (62). For this reason they require a routine monitoring, as a way to assess the quality of anticoagulation, reflected by the TTR, in order to guarantee the efficacy and safety.

Previous studies showed that poor TTR in patients taking VKAs is associated with adverse events (181). For example, an increased risk of major bleeds has been shown in VKA users with poor TTR (182, 183), and stroke and mortality rates have also been higher with suboptimal anticoagulation (72, 183). These observations have lead the recent European AF guidelines to recommend a TTR >70% for optimal anticoagulation with VKAs, whereas the NICE guidelines recommend a TTR >65% (9, 186). In numerous studies, a TTR <65% was associated with increased risk of mortality and adverse events (62, 187-190). In our study, we have confirmed similar results, but importantly, we show a negative association by each point of TTR deterioration and not just in relation to an artificially defined cutoff point. Indeed, the risk is a continuum, and adverse events clearly increase per every point deterioration of TTR.

Given that the efficacy and safety of VKA is intimately related to TTR, good quality anticoagulation control is the cornerstone of VKA treatment (62, 190). Therefore, quality of anticoagulation is part of appropriate clinical decision-making and management, so all efforts should be directed to achieve and maintain the highest TTR possible (9, 192).

On the other hand, we observed a positive correlation between  $\Delta$ TTR and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED and SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> scores. This is not surprising, since higher scores in CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED and SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> imply more comorbidities, which may hamper the reach of the optimal TTR. Particularly, the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> was described to predict those patients who would do well (or not) on VKAs (83). Prospective studies have also demonstrated that the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score was able to predict poor INR (i.e. poor TTR) and thus aid decision-making (85, 191).

The results shown in the present study emphasize the necessity to achieve good TTR to avoid worse clinical outcomes. This includes the identification and modification of causes of poor anticoagulation control with VKAs, for example assessing potential pharmacological interactions, carrying out educational programs for patients and healthcare professionals, or monitoring closely those patients with poor control in anticoagulation clinics.

Secondly, we clearly confirmed that cessation of OAC was independently associated with the risk of stroke, adverse cardiovascular events and mortality. Bleeding events and some variables associated with higher bleeding risk (such as elderly age, major bleeding, and renal impairment) were independently associated with OAC cessation.

At the time of inclusion all patients were treated with VKA, and had INR stable for at least 6 months. This allowed some baseline homogeneity in anticoagulation control, allowing us to assess long-term clinical outcomes regardless of the initial period of anticoagulation, which could be more unstable and associated with more frequent changes in doses and even in therapy, and an increased risk of bleeding (193).

We confirm previous observations that cessation of anticoagulation with VKA increases the risk of stroke and mortality (3, 194-196), and the present cohort includes both patients taking VKA or NOACs (those who changed from VKAs during follow-up). For major bleeding, the TTR was independently associated with bleeding events, but as would be expected, cessation of OAC did not lead to an increase in bleeding events.

Importantly, our findings indicate that many of the factors predisposing to bleeding also predispose to OAC cessation, for example, elderly age, major bleeding and renal impairment. Although elderly patients are at higher risk of bleeding, age per se should not be a contraindication to OAC, due to the increased risk of thromboembolic events and the proven benefit of OAC over aspirin in these patients (131-135).

*Why do some comorbidities contribute to OAC cessation amongst AF patients?* Heart failure patients are often elderly and frail, with more comorbidities and increased risk of bleeding (210). AF patients with coronary artery disease have an increased risk of bleeding when OAC is combined with antiplatelet drugs (211). As a result, the fear of bleeding events leads to some general practitioners stopping OAC. Renal impairment increases the risk of bleeding (both, major and minor) with VKA and NOACs (216-218), but such patients are also at high risk of thromboembolism and death. Cancer may increase the risk of thrombotic events,

but such patients have a higher risk of bleeding on anticoagulants (224). However, after the first year of cancer diagnosis, optimal anticoagulation significantly reduces the number of adverse events (225), and the long-term benefit in anticoagulated cancer patients should exceed the associated bleeding risk.

One of the most important factors that leads to OAC cessation is the occurrence of a major bleeding. In our study, bleeding events with OAC during follow-up resulted in OAC cessation by over five-fold. However, patients with AF are also at increased risk of thromboembolic events and mortality (226-228) and before of definitely stopping OAC due to a bleeding event, the decision to resume OAC must be properly reassessed by established risk scores, such as CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED (136). A recent meta-analysis proved that the resumption of OAC with warfarin after the interruption due to gastrointestinal bleeding was associated with a reduction in thromboembolic events and mortality without a significant increase in recurrent gastrointestinal bleeding (229). In this way, Staerk *et al.* demonstrated that restarting single treatment with OAC after the first 90 days of a gastrointestinal bleeding was associated with a lower risk of all-cause mortality and thromboembolism, compared with non-resumption of antithrombotic treatment or restarting other antithrombotic treatment regimens (230). Other studies have found similar results after resumption of treatment with OAC due to an intracranial hemorrhage (231-233). Thus, Nielsen *et al.* have recently showed how OAC reintroduction post-intracranial hemorrhage resulted in a significant reduction in subsequent ischaemic stroke and all-cause mortality (234).

The benefits of OAC treatment for stroke and thromboembolism prevention are unquestionable, so undertreatment and guideline non-adherence are strongly and independently associated with a higher risk of stroke and all-cause (and

cardiovascular) mortality (40, 235, 236). Greater efforts to improve guideline-adherent treatment would lead to better outcomes for patients with AF, especially amongst the elderly (40, 235-239).

Thirdly, we showed that in AF patients taking VKAs, HAS-BLED, ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES scores are all associated with major bleeding, although HAS-BLED had the best predictive ability. In this sense, adding labile INR (TTR <65%) to ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES scores significantly improved their predictive value for major bleeding, suggesting that these 3 scores would perform suboptimally in VKA users by not considering 'labile INR' as a criterion for bleeding. Indeed, the modified ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES scores (that include labile INR) demonstrated improved clinical usefulness and a higher net benefit compared to the original scores.

Given that the VKAs are the commonest OACs in use world-wide, our findings have major implications for bleeding risk assessment in relation to OAC use. Also bleeding risk is not a 'static' process, and patients require re-evaluation at every opportunity over the course of the patient pathway (240). The appropriate use of bleeding risk scores has been discussed, and these scores are to 'flag up' patients potentially at risk of bleeding for more careful review and follow-up. Thus, the ATRIA and ORBIT categorise most patients at 'low risk' and hence, would not have 'flag up' patients potentially at risk of bleeding – indeed, most patients sustaining major bleeding events occurred in the 'low risk' categories of the ATRIA and ORBIT scores.

Given that bleeding risk can be modified, appropriate use of bleeding scores should be to focus attention on reversible bleeding risk factors, such as uncontrolled hypertension, excess alcohol and concomitant antiplatelet therapy of

NSAID use, as well as labile INRs in a patient taking VKA (240). These features are fulfilled by HAS-BLED which has been validated in patients on anticoagulants (whether VKA or non-VKA), aspirin or no antithrombotic therapy – hence, the validity of using this bleeding score in all steps of the patient management pathway.

In the present study, all four bleeding risk scores were associated with major bleeding, although HAS-BLED had the best predictive performance, based on the c-index and NRI. Indeed, HAS-BLED has previously demonstrated better prediction than ATRIA and HEMORR<sub>2</sub>HAGES, even for intracranial haemorrhage (142, 145, 241-246).

The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) score was proposed in 2011 to predict bleeding associated with warfarin (146), but none of the risk score criteria includes assessment of quality of anticoagulation control or the concomitant use of antiplatelet therapy. As previously described, the HAS-BLED score has a better performance than ATRIA amongst anticoagulated patients with AF, whether with VKA (142, 145) or non-VKA anticoagulants (247), as well as amongst non-anticoagulated patients (248). More recently, the ORBIT score was derived from an industry-sponsored registry and proposed as a simple score to assess the risk of bleeding in patients with AF regardless of the type of anticoagulant, whether VKA or non-VKA (147). Although the ORBIT score predicted major bleeding in the large cohort of the ROCKET-AF trial (97, 148), the ORBIT score ignores the quality of anticoagulation control as a criterion and has been shown to be inferior to HAS-BLED in predicting bleeding amongst AF patients on VKA and non-VKA anticoagulants (143, 249, 250), as well as those who are non-anticoagulated (248).

The association between the TTR and adverse events has been shown in numerous studies. For example, an increased risk of major bleeds has been consistently shown in patients with VKAs with a TTR below than 65% (182, 192, 194, 195). Many other clinical factors have been added into bleeding risk stratification schemes, but these have been based on complex scoring systems derived from multivariate analyses and thus, difficult to apply in clinical daily practice (139). Whilst undoubtedly interesting and necessary to develop risk scores for assessing the risk of bleeding irrespective of the anticoagulant and make these scores as simple as possible, the VKAs are still the most commonly used OAC worldwide, and thus, anticoagulation control is an issue that cannot be ignored to support the appropriate clinical decision making. Given the close relationship of bleeding to labile INRs and poor TTR, attention to this clinical factor amongst those patients taking a VKA is crucial (140). Of note, 'labile INR' can also be easily defined using other simple (and easily accessible) parameters, such as the proportion of INRs in range (PINRR), INR variability, time above range, INR >5 twice, INR >8 once, or INR <1.5 twice, etc. (185, 252). The results of the present study reinforce this perspective, since the inclusion of 'labile INR' into the ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES would significantly increase the predictive ability and clinical usefulness of these scores. Importantly, this suggests that these score perform suboptimally in VKA patients unless labile INR is considered. Hence, these findings observed in 'real world' AF patients support the results from clinical trial cohorts (143, 249).

### *Limitations*

Some limitations in relation to this study should be acknowledged.



First, it was designed and carried out in a single centre design enrolling a Caucasian based population. By this reason the result could not be generalized to other races.

Second, at inclusion, all patients were stable with VKA (INR 2.0-3.0) during the previous 6 months to ensure baseline homogeneity in anticoagulation control, since the initial period of anticoagulation used to be more unstable and associated with more frequent changes in doses, therapy, and an increased risk of bleeding (193). By the same reason, patients with recent ACS, stroke, unstable chest pain or any haemodynamic instability, as well as patients with hospital admission or surgical intervention in the last 6 months were excluded, since in these patients TTR would be expected to be poor, due to changes in OAC therapy (e.g. VKA to bridge therapy when hospitalized). Although these strict selection criteria may not reflect 'typical' clinical practice, the standard care received made this cohort suitable.

Third, we calculated some risk scores (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED, ATRIA, ORBIT and SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) retrospectively, since at the time of patient inclusion (2007) these newer scores were not yet described and hence, were not used to 'clinically manage' these patients. Thus, all statistical analyses presented in this study have been performed retrospectively. However, our dataset was collected prospectively and participant patients were carefully followed-up and all events (even very early ones) were recorded. In addition no patient was lost to follow-up.

Finally, follow-up was performed in an anticoagulation clinic, where at the beginning of OAC therapy patients are carefully followed, according to a standardized care protocol. This aspect may have minimized our bleeding events, and the generalizability to other settings with less intense follow-up.

### 7.5. CONCLUSIONS

1. In AF patients anticoagulated with VKAs, the TTR and importantly, a change in TTR over 6 months (i.e.  $\Delta$ TTR) were independent risk factors for mortality and clinically significant events. The higher risks for mortality and clinically significant events increased with every point deterioration of TTR.
2. In AF patients, cessation of oral anticoagulation was independently associated with the risk of ischaemic stroke, adverse cardiovascular events and mortality. Bleeding events and some variables associated with higher bleeding risk (e.g. elderly age, major bleeding and renal impairment) were responsible for most oral anticoagulants cessation.
3. In AF patients taking VKAs, the HAS-BLED score had the best predictive ability. Adding 'labile INR (TTR <65%)' to ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES scores improved their predictive value for major bleeding leading to improved clinical usefulness and a higher net benefit compared to the original scores. This suggests that these three scores would perform suboptimally in VKA users by not considering 'labile INR' as a criterion for bleeding.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Guyton A, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 12ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
2. Díaz de Tuesta MJ. Arritmias. Revista Salud & Corazón 2017;124:27-30.
3. Lip GY, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16016.
4. Daiichi-Sankyo. Understanding your treatment for atrial fibrillation. 2015.
5. Levy S, Camm AJ, Saksena S, Aliot E, Breithardt G, Crijns HJ, et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation: A collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group of Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003;14(4):443-5.
6. Lubitz SA, Benjamin EJ, Ruskin JN, Fuster V, Ellinor PT. Challenges in the classification of atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol. 2010;7(8):451-60.
7. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. Eur Heart J. 2014;35(47):3328-35.
8. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. Europace. 2014;16(12):1720-5.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962.

10. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213-20.
11. Ganz LI, Spragg D. Epidemiology of and risk factors for atrial fibrillation UpToDate®2017 [actualizado el 06/07/2016; citado el 08/05/2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-and-risk-factors-for-atrial-fibrillation>.
12. Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV, Fernandez-Perez C, Marti-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(6):616-24.
13. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1807-24.
14. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(8):837-47.
15. Rodriguez CJ, Soliman EZ, Alonso A, Swett K, Okin PM, Goff DC, Jr., et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol.* 2015;25(2):71-6, 6.e1.
16. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr., et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet.* 2009;373(9665):739-45.
17. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, et al. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial

- fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost.* 2017;117(5):837-50.
18. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017.
  19. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(8):501.
  20. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011;123(14):1501-8.
  21. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(23):2920-5.
  22. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(1):26-32.
  23. Liao JN, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen SJ, Lin YJ, et al. Incidence and risk factors for new-onset atrial fibrillation among patients with end-stage renal

- disease undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2015;87(6):1209-15.
24. Butt M, Dwivedi G, Khair O, Lip GY. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2010;139(1):7-16.
  25. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, et al. Incidence and risk of atrial fibrillation in sleep-disordered breathing without coexistent systemic disease. *Circ J.* 2014;78(9):2182-7.
  26. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501-17.
  27. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27(10):1760-4.
  28. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45(2):520-6.
  29. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;44(12):3357-64.
  30. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2010;31(8):967-75.
  31. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of

- 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J*. 2015;36(5):281-7a.
32. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015;36(5):288-96.
33. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000;4(2):369-82.
34. Orenes-Pinero E, Esteve-Pastor MA, Valdes M, Lip GYH, Marin F. Efficacy of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants for intracardiac thrombi resolution in nonvalvular atrial fibrillation. *Drug Discov Today*. 2017;22(10):1565-71.
35. Baron-Esquivias G, Marin F, Sanmartin Fernandez M. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: from ROCKET AF to everyday practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(5):403-13.
36. Goto S, Bhatt DL, Rother J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J*. 2008;156(5):855-63, 63.e2.
37. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE, et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2011;305(20):2080-7.
38. Kralev S, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggreffe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011;6(9):e24964.



39. Potpara TS, Lip GY, Dagues N, Estner HL, Larsen TB, Blomstrom-Lundqvist C. Management of acute coronary syndrome in patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2014;16(2):293-8.
40. Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, Bernard A, Pierre B, Angoulvant D, et al. Causes of deaths and influencing factors in patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2016;129(12):1278-87.
41. Marín F, Anguita Sánchez MP, Sanmartín Fernández M. Direct oral anticoagulants and cardiovascular prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;18(1):67-77.
42. Polimeni L, Perri L, Saliola M, Basili S, Violi F. The risk of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation: an unresolved issue. *Intern Emerg Med*. 2010;5(2):91-4.
43. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5).
44. Gallego P, Roldan V, Marin F, Jover E, Manzano-Fernandez S, Valdes M, et al. Ankle brachial index as an independent predictor of mortality in anticoagulated atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(12):1302-8.
45. Jover E, Marin F, Roldan V, Montoro-Garcia S, Valdes M, Lip GY. Atherosclerosis and thromboembolic risk in atrial fibrillation: focus on peripheral vascular disease. *Ann Med*. 2013;45(3):274-90.
46. Bynum W. Una pequeña historia de la ciencia. Barcelona: Galaxia Gutenberg; 2014.

47. Meetoo D. Understanding and managing deep vein thrombosis. *Nurse Prescribing*. 2013;11(8):390-5.
48. Lopez-Cuenca A, Marin F, Roldan V, Gonzalez-Conejero R, Hernandez-Romero D, Valdes M, et al. Genetic polymorphisms and atrial fibrillation: Insights into the prothrombotic state and thromboembolic risk. *Ann Med*. 2010;42(8):562-75.
49. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-66.
50. Spronk HM, De Jong AM, Verheule S, De Boer HC, Maass AH, Lau DH, et al. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38(1):38-50.
51. Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikhzadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1996;75(2):219-23.
52. Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM. Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state. *Cmaj*. 1997;157(6):673-81.
53. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
54. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J*. 2014;35(47):3365-76.

55. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6-14.
56. Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, et al. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4).
57. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):590-2.
58. Norn S, Permin H, Kruse E, Kruse PR. On the history of vitamin K, dicoumarol and warfarin. *Dan Medicinhist Arbog*. 2014;42:99-119.
59. Handin RI. The History of Antithrombotic Therapy: The Discovery of Heparin, the Vitamin K Antagonists, and the Utility of Aspirin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(5):987-93.
60. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, et al. 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 Suppl):e44S-88S.
61. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(12):1227-46.
62. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives

- (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;110(6):1087-107.
63. Cerezo-Manchado JJ, Roldan V, Corral J, Rosafalco M, Anton AI, Padilla J, et al. Genotype-guided therapy improves initial acenocoumarol dosing. Results from a prospective randomised study. *Thromb Haemost.* 2016;115(1):117-25.
64. Perez-Andreu V, Roldan V, Gonzalez-Conejero R, Hernandez-Romero D, Vicente V, Marin F. Implications of pharmacogenetics for oral anticoagulants metabolism. *Curr Drug Metab.* 2009;10(6):632-42.
65. 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(6 Suppl):160s-98s.
66. Erkens PM, ten Cate H, Buller HR, Prins MH. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(9):e42269.
67. Mulet Batista D, Ramírez Pérez C, Abreu Sera G, Pérez Mir J, Pérez González A. Coeficiente internacional normalizado, útil herramienta en la terapia anticoagulante oral. *Medisur.* 2012;10(3):3-6.
68. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.

69. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2005;128(4):513-9.
70. Bezemer ID, Roemer WH, Penning-van Beest FJ, van Eekelen E, Kramer MH. INR control calculation: comparison of Dutch and international methods. *Neth J Med*. 2013;71(4):194-8.
71. Mearns ES, Kohn CG, Song JS, Hawthorne J, Meng J, White CM, et al. Meta-analysis to assess the quality of international normalized ratio control and associated outcomes in venous thromboembolism patients. *Thromb Res*. 2014;134(2):310-9.
72. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011;106(5):968-77.
73. Chan PH, Li WH, Hai JJ, Chan EW, Wong IC, Tse HF, et al. Time in Therapeutic Range and Percentage of International Normalized Ratio in the Therapeutic Range as a Measure of Quality of Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2016;32(10):1247.e23-.e28.
74. Loeliger EA. Laboratory control, optimal therapeutic ranges and therapeutic quality control in oral anticoagulation. *Acta Haematol*. 1985;74(3):125-31.
75. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.
76. Costa GL, Lamego RM, Colosimo EA, Valacio RA, Vieira Moreira MdC. Identifying potential predictors of high-quality oral anticoagulation assessed

- by time in therapeutic international normalized ratio range: a prospective, long-term, single-center, observational study. *Clin Ther.* 2012;34(7):1511-20.
77. Ibrahim S, Jespersen J, Poller L. The clinical evaluation of International Normalized Ratio variability and control in conventional oral anticoagulant administration by use of the variance growth rate. *J Thromb Haemost.* 2013;11(8):1540-6.
78. Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med.* 1993;118(7):511-20.
79. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 1995;333(1):11-7.
80. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med.* 1996;124(11):970-9.
81. Lind M, Fahlén M, Kosiborod M, Eliasson B, Odén A. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. *Thrombosis Research.* 129(1):32-5.
82. Vanerio G. International Normalized Ratio Variability: A Measure of Anticoagulation Quality or a Powerful Mortality Predictor. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(10):2223-8.
83. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest.* 2013;144(5):1555-63.

84. Gallego P, Roldán V, Marín F, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med.* 2014;127(11):1083-8.
85. Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT2R2 score predicts poor anticoagulation in atrial fibrillation patients initiating Vitamin K antagonists: A prospective "real world" inception cohort study. *Am J Med.* 2015;128(11):1237-43.
86. Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 2014;146(3):719-26.
87. Nakashima MO, Rogers HJ. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res.* 2014;49(2):85-94.
88. Wigle P, Hein B, Bloomfield HE, Tubb M, Doherty M. Updated guidelines on outpatient anticoagulation. *Am Fam Physician.* 2013;87(8):556-66.
89. Burgazli KM, Atmaca N, Mericliler M, Parahuleva M, Erdogan A, Daebritz SH. Deep vein thrombosis and novel oral anticoagulants: a clinical review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(23):3123-31.
90. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
91. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous

- thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3):320-8.
92. Aikens GB, Osmundson JR, Rivey MP. New oral pharmacotherapeutic agents for venous thromboprophylaxis after total hip arthroplasty. *World J Orthop.* 2014;5(3):188-203.
  93. Charters MA, Frisch NB, Wessell NM, Dobson C, Les CM, Silverton CD. Rivaroxaban Versus Enoxaparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis after Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015;30(7):1277-80.
  94. Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D, et al. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol.* 2015;179:279-87.
  95. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
  96. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
  97. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
  98. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104.



99. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6.
100. Staerk L, Fosbol EL, Lip GY, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2016.
101. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64.
102. Halvorsen S, Ghanima W, Fride Tvette I, Hoxmark C, Falck P, Solli O, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(1):28-36.
103. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2141-7.
104. Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY. Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. An indirect comparison analysis. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):981-8.
105. Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2012;108(3):476-84.

106. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145-53.
107. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955-62.
108. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med*. 2010;38(2 Suppl):S3-9.
109. Stroke-Risk-in-Atrial-Fibrillation-Working-Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546-54.
110. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*. 2001;285(22):2864-70.
111. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004;110(16):2287-92.
112. Kim YD, Cha MJ, Kim J, Lee DH, Lee HS, Nam CM, et al. Ischaemic cardiovascular mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation according to CHADS(2) score. *Thromb Haemost*. 2011;105(4):712-20.
113. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, Lopez Granados A, et al. Predicting embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: evaluation of the CHADS2 score in a Mediterranean population. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(1):29-35.

114. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J*. 2008;156(1):57-64.
115. Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, Asberg S, Terent A, Edvardsson N. Survival after stroke--the impact of CHADS2 score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;141(1):18-23.
116. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
117. Chen JY, Zhang AD, Lu HY, Guo J, Wang FF, Li ZC. CHADS2 versus CHA2DS2-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol*. 2013;10(3):258-66.
118. Zhu WG, Xiong QM, Hong K. Meta-analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. *Tex Heart Inst J*. 2015;42(1):6-15.
119. Hwang J, Chung JW, Lee MJ, Kim GM, Chung CS, Lee KH, et al. Implications of CHA2DS2-VASc Score in Stroke Patients with Atrial Fibrillation: An Analysis of 938 Korean Patients. *Eur Neurol*. 2017;77(5-6):307-15.
120. Kim TH, Yang PS, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. CHA2DS2-VASc Score (Congestive Heart Failure, Hypertension, Age  $\geq$ 75 [Doubled], Diabetes Mellitus, Prior Stroke or Transient Ischemic Attack [Doubled],

- Vascular Disease, Age 65-74, Female) for Stroke in Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Korean Nationwide Sample Cohort Study. *Stroke*. 2017;48(6):1524-30.
121. Acciarresi M, Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, et al. Prestroke CHA2DS2-VASc Score and Severity of Acute Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: Findings from RAF Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(6):1363-8.
  122. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1172-9.
  123. Nielsen PB, Chao TF. The risks of risk scores for stroke risk assessment in atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1170-3.
  124. Olesen JB, Torp-Pedersen C. Stroke risk in atrial fibrillation: Do we anticoagulate CHADS2 or CHA2DS2-VASc  $\geq 1$ , or higher? *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1165-9.
  125. Lip GY. The CHA(2)DS(2)-VASc score for stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation: a brief history. *Eur Heart J*. 2015;36(42):2880-5.
  126. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(1):50.e1-e84.
  127. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American

- Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):e199-267.
128. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. (Clinical guideline 180.) 2014. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG180>.
129. Alamneh EA, Chalmers L, Bereznicki LR. Suboptimal Use of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Has the Introduction of Direct Oral Anticoagulants Improved Prescribing Practices? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(3):183-200.
130. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net Clinical Benefit of Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Report from the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation*. 2012.
131. Pipilis A, Farmakis D, Kaliambakos S, Goudevenos J, Lekakis J. Anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation: results from the Registry of Atrial Fibrillation To Investigate the Implementation of New Guidelines (RAFTING). *J Cardiovasc Med*. 2016.
132. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(11):999-1002.
133. Chang SS, Dong JZ, Ma CS, Du X, Wu JH, Tang RB, et al. Current Status and Time Trends of Oral Anticoagulation Use Among Chinese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: The Chinese Atrial Fibrillation Registry Study. *Stroke*. 2016;47(7):1803-10.
134. Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, et al. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on

- Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol*. 2016;32(2):169-76.
135. Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged  $\geq 75$  years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke*. 2015;46(1):143-50.
136. Roldan I, Marin F. On the Way to a Better Use of Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Proposed Amendment to the Therapeutic Positioning Report UT/V4/23122013. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(6):551-3.
137. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713-9.
138. 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(5):1093-100.
139. Gallego P, Roldan V, Torregrosa JM, Galvez J, Valdes M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(2):312-8.
140. Lip GY, Lane DA. Assessing bleeding risk in atrial fibrillation with the HAS-BLED and ORBIT scores: clinical application requires focus on the reversible bleeding risk factors. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3265-7.

141. Lip GY. Assessing Bleeding Risk With the HAS-BLED Score: Balancing Simplicity, Practicality, and Predictive Value in Bleeding-Risk Assessment. *Clin Cardiol*. 2015;38(9):562-4.
142. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):861-7.
143. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GY. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am J Med*. 2016;129(6):600-7.
144. 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(2):173-80.
145. Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest*. 2013;143(1):179-84.
146. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401.

147. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258-64.
148. Lip GY, Lane DA. ACP Journal Club. The 5-factor ORBIT bleeding score predicted major bleeding at 2 years in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2016;164(2):Jc11.
149. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2274-84.
150. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(1):52-61.
151. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Granger CB, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;129(6):625-34.
152. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, et al. 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;125(13):1605-16.



153. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem.* 2017;63(1):152-64.
154. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke Risk Factors Beyond the CHA(2)DS(2)-VASc Score: Can We Improve Our Identification of "High Stroke Risk" Patients With Atrial Fibrillation? *Am J Cardiol.* 2015;116(11):1781-8.
155. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Sullivan LM, Pencina MJ, Meigs JB, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation.* 2010;121(2):200-7.
156. Roldan V, Vilchez JA, Manzano-Fernandez S, Jover E, Galvez J, Puche CM, et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide levels for stroke risk prediction in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2014;45(3):696-701.
157. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Brown K, Jarolim P, et al. Cardiovascular Biomarker Score and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1(9):999-1006.
158. Providencia R, Paiva L, Faustino A, Botelho A, Trigo J, Casalta-Lopes J, et al. Cardiac troponin I: prothrombotic risk marker in non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):877-82.
159. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic

- Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847-58.
160. Marin F, Roldan V. Biomarkers: GDF-15 and risk stratification in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(1):8-9.
161. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-11.
162. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1582-90.
163. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, et al. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost*. 2017;117(10):1848-58.
164. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Lip GYH, et al. Long-Term Stroke Risk Prediction in Patients With Atrial Fibrillation: Comparison of the ABC-Stroke and CHA2DS2-VASc Scores. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e006490.
165. Potpara TS, Polovina MM, Djikic D, Marinkovic JM, Kocev N, Lip GY. The association of CHA2DS2-VASc score and blood biomarkers with ischemic stroke outcomes: the Belgrade stroke study. *PLoS One*. 2014;9(9):e106439.
166. García-Fernández A, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, et al. Does von Willebrand factor improve the

- predictive ability of current risk stratification scores in patients with atrial fibrillation? *Sci Rep*. 2017;7:41565.
167. Griffiths HR, Lip GY. New biomarkers and risk stratification in atrial fibrillation: simplicity and practicality matter. *Circulation*. 2014;130(21):1837-9.
  168. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
  169. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
  170. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157-72; discussion 207-12.
  171. Vickers AJ, Cronin AM, Elkin EB, Gonen M. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2008;8:53.
  172. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making*. 2006;26(6):565-74.
  173. Chiang C-E, Okumura K, Zhang S, Chao T-F, Siu C-W, Wei Lim T, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia*. 2017.
  174. Vilchez JA, Gallego P, Lip GY. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(1):8-20.

175. European Medicines Agency (EMA). Eliquis®. Apixaban summary of product characteristics. [citado el 24/04/2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf).
176. European Medicines Agency (EMA). Lixiana®. Edoxaban summary of product characteristics. [citado el 24/04/2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002629/WC500189045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf).
177. European Medicines Agency (EMA). Pradaxa®. Dabigatran summary of product characteristics. [citado el 24/04/2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf).
178. European Medicines Agency (EMA). Xarelto®. Rivaroxaban summary of product characteristics. [citado el 24/04/2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf).
179. Ageno W, Buller HR, Falanga A, Hacke W, Hendriks J, Lobban T, et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. Anticoagulation Education Task Force White Paper. *Thromb Haemost.* 2016;116(6):1003-10.
180. Agencia Española del Medicamento, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Comisión de elaboración del documento: Roldán I, Marín F, Tello-Montoliu A, et al. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Madrid: Agencia

- Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013 [actualizado el 21/11/2016; citado el 07/06/2017]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.
181. Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1370-7.
  182. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015;170(1):141-8, 8.e1.
  183. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):239-45.
  184. Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G, Bauersachs R, Maywald U, Kohlmann T, et al. The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med*. 2014;25(3):247-54.
  185. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. London: National Clinical Guideline Centre; 2014.
  186. Senoo K, Lau YC, Lip GY. Updated NICE guideline: management of atrial fibrillation (2014). *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(9):1037-40.
  187. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm AJ, et al. Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in

- Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164076.
188. Lee SJ, Sung JH, Kim JB, Ahn MS, Lee HY, Uhm JS, et al. The safety and efficacy of vitamin K antagonist in atrial fibrillation patients with previous ulcer bleeding: Long-term results from a multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(47):e5467.
189. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-37.
190. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(2):84-91.
191. Poli D, Antonucci E, Testa S, Lip GY. A prospective validation of the SAME-TT2R 2 score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Intern Emerg Med*. 2014;9(4):443-7.
192. Roldán V, Marín F. The importance of excellence in the quality of anticoagulation control whilst taking vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2015;113(4):671-3.
193. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med*. 1989;87(2):144-52.

194. Gallagher A, Setakis E, Plumb J, Clemens A, van Staa T. Risk of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106(5):968-77.
195. Gallego P, Roldan V, Marín F, Romera M, Valdés M, Vicente V, et al. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2013;110(6):1189-98.
196. Massera D, Wang D, Vorchheimer DA, Negassa A, Garcia MJ. Increased risk of stroke and mortality following new-onset atrial fibrillation during hospitalization. *Europace.* 2016.
197. Amara W, Larsen TB, Sciaraffia E, Hernandez Madrid A, Chen J, Estner H, et al. Patients' attitude and knowledge about oral anticoagulation therapy: results of a self-assessment survey in patients with atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2016;18(1):151-5.
198. Vedovati MC, Verdecchia P, Giustozzi M, Molini G, Conti S, Pierpaoli L, et al. Permanent discontinuation of non vitamin K oral anticoagulants in real life patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2017.
199. Kneeland PP, Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:51-60.
200. Potpara TS, Lane DA, Lip GY. Optimizing stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europace.* 2015;17(4):507-8.
201. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on

- Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2).
202. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(4):495-504.
203. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Zhang Z, Mohanty S, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(6):651-8.
204. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J.* 2014;167(6):810-7.
205. Vene N, Mavri A, Gubensek M, Tratar G, Vizintin Cuderman T, Pohar Perme M, et al. Risk of Thromboembolic Events in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation After Dabigatran or Rivaroxaban Discontinuation - Data from the Ljubljana Registry. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156943.
206. Emren SV, Senoz O, Bilgin M, Beton O, Aslan A, Taskin U, et al. Drug Adherence in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Turkey. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017:1076029617693940.



207. Biteker M, Basaran O, Dogan V, Altun I, Ozpamuk Karadeniz F, Tekkesin AI, et al. Real-World Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Individuals Aged 80 and Older with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results from the ReAl-life Multicenter Survey Evaluating Stroke Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017.
208. Melkonian M, Jarzebowski W, Pautas E, Siguret V, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Bleeding risk of antiplatelet drugs compared with oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017.
209. Bisson A, Angoulvant D, Philippart R, Clementy N, Babuty D, Fauchier L. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Special Populations with Atrial Fibrillation. *Advances in Therapy.* 2017;34(6):1283-90.
210. Savarese G, Rosano GMC, McMurray J, Giugliano R, Trimarco B, Camici GG, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of phase III clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10\_S).
211. Hamon M, Lemesle G, Tricot O, Meurice T, Deneve M, Dujardin X, et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(14):1430-6.
212. Lane DA, Kamphuisen PW, Minini P, Buller HR, Lip GYH. Bleeding risk in patients with atrial fibrillation: the AMADEUS study. *Chest.* 2011;140(1):146-55.

213. Lee CJ, Pallisgaard JL, Olesen JB, Carlson N, Lamberts M, Gislason GH, et al. Antithrombotic Therapy and First Myocardial Infarction in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(24):2901-9.
214. Nijenhuis VJ, Bennaghmouch N, van Kuijk JP, Capodanno D, ten Berg JM. Antithrombotic treatment in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Thromb Haemost*. 2015;113(4):674-85.
215. Chang KW, Arbit B, Hsu JC. Antithrombotic regimens in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: A focused review. *Int J Cardiol*. 2017.
216. Miyamoto K, Aiba T, Arihiro S, Watanabe M, Kokubo Y, Ishibashi K, et al. Impact of renal function deterioration on adverse events during anticoagulation therapy using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2015:1-10.
217. Weitz JI, Eikelboom J. Incorporating edoxaban into the choice of anticoagulants for atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):257-70.
218. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, Centi A, Marques MB, Crowley MR, et al. Influence of Kidney Function on Risk of Supratherapeutic International Normalized Ratio–Related Hemorrhage in Warfarin Users: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(5):701-9.
219. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Fosbol EL, Staerk L, Carlson N, et al. Renal Function and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: An Observational Cohort Study. *Stroke*. 2016;47(11):2707-13.
220. Mert KU, Mert GO, Basaran O, Beton O, Dogan V, Tekinalp M, et al. Real-world stroke prevention strategies in nonvalvular atrial fibrillation in patients with renal impairment. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(6):428-38.

221. McCullough PA, Ball T, Cox KM, Assar MD. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients with ESRD: Pro. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(11):2079-84.
222. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010;102 Suppl 1:S2-9.
223. Dipasco PJ, Misra S, Koniaris LG, Moffat FL, Jr. The thrombophilic state in cancer part II: cancer outcomes, occult malignancy, and cancer suppression. *J Surg Oncol*. 2012;106(4):517-23.
224. Melloni C, Shrader P, Carver J, Piccini J, Fonarow G, Ansell J, et al. Management and outcomes of patients with atrial fibrillation and cancer: the ORBIT-AF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13\_S):727-.
225. Lee Y-J, Park J-k, Uhm J-S, Kim J-Y, Pak H-N, Lee M-H, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol*. 2016;203:372-8.
226. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, Katz DF, Marzec LN, Lubitz SA, et al. Oral anticoagulant therapy prescription in patients with atrial fibrillation across the spectrum of stroke risk: Insights from the ncdp pinnacle registry. *JAMA Cardiology*. 2016;1(1):55-62.
227. Medi C, Hankey GJ, Freedman SB. Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation. *Stroke*. 2010;41(11):2705-13.
228. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
229. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming

- anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):819-25.
230. Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbol EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2015;351:h5876.
231. Witt DM, Clark NP, Martinez K, Schroeder A, Garcia D, Crowther MA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for intracranial hemorrhage. *Thromb Res.* 2015;136(5):1040-4.
232. Molina CA, Selim MH. The dilemma of resuming anticoagulation after intracranial hemorrhage: little evidence facing big fears. *Stroke.* 2011;42(12):3665-6.
233. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost.* 2014;111(1):14-8.
234. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2015;132(6):517-25.
235. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, et al. Impact on Outcomes of Changing Treatment Guideline Recommendations for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(5):567-74.

236. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan GA, et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace*. 2015;17(12):1777-86.
237. Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip GY. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(11):912-20.
238. Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GY, Camm AJ, Breithardt G, Capucci A, et al. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2007;153(6):1006-12.
239. Gorin L, Fauchier L, Nonin E, Charbonnier B, Babuty D, Lip GY. Prognosis and guideline-adherent antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation and atrial flutter: implications of undertreatment and overtreatment in real-life clinical practice; the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2011;140(4):911-7.
240. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost*. 2016.
241. Thomas IC, Sorrentino MJ. Bleeding risk prediction models in atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(1):432.
242. Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lopez-Lopez A, Redondo-Dieguez A, Alvarez-Iglesias D, et al. Comparative evaluation of HAS-BLED and ATRIA scores by investigating the full potential of their

- bleeding prediction schemes in non-valvular atrial fibrillation patients on vitamin-K antagonists. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):1259-61.
243. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015;38(9):555-61.
244. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;40(3):277-84.
245. Fauchier L, Chaize G, Gaudin AF, Vainchtock A, Rushton-Smith SK, Cotte FE. Predictive ability of HAS-BLED, HEMORR2HAGES, and ATRIA bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation. A French nationwide cross-sectional study. *Int J Cardiol.* 2016;217:85-91.
246. Lip GY, Banerjee A, Lagrenade I, Lane DA, Taillandier S, Fauchier L. Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation project. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(5):941-8.
247. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR 2 HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in nonwarfarin anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(3):386-7.
248. Guo Y-t, Zhang Y, Shi X-m, Shan Z-l, Wang C-j, Wang Y-t, et al. Assessing bleeding risk in 4824 Asian patients with atrial fibrillation: The Beijing PLA Hospital Atrial Fibrillation Project. *Sci Rep.* 2016;6:31755.

249. Proietti M, Senoo K, Lane DA, Lip GY. Major Bleeding in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Impact of Time in Therapeutic Range on Contemporary Bleeding Risk Scores. *Sci Rep.* 2016;6:24376.
250. Senoo K, Lip GYH. Predictive abilities of the HAS-BLED and ORBIT bleeding risk scores in non-warfarin anticoagulated atrial fibrillation patients: An ancillary analysis from the AMADEUS trial. *Int J Cardiol.* 2016;221:379-82.
251. Esteve-Pastor MA, Garcia-Fernandez A, Macias M, Sogorb F, Valdes M, Roldan V, et al. Is the ORBIT Bleeding Risk Score Superior to the HAS-BLED Score in Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients? *Circ J.* 2016;80(10):2102-8.
252. Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier A, Marin F, Anguita M. Validation of the SAME-TT2R2 score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):695-701.
253. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Characterization of the proportion of untreated and antiplatelet therapy treated patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):151-61.
254. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1729-36.
255. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost.* 2012;107(6):1053-65.

- 
256. Van Den Ham HA, Klungel OH, Leufkens HG, Van Staa TP. The patterns of anticoagulation control and the risk of stroke, bleeding and mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2013;11(1):107-15.
257. Task Force Members., Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation \*Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47.



## 9. ANEXOS

## 9.1. ANEXO 1. ESCALAS DE RIESGO DE ICTUS Y DE RIESGO DE SANGRADO

Escala	Criterio	Puntuación
CHADS <sub>2</sub>	Insuficiencia cardiaca congestiva	1
	Historia de hipertensión arterial	1
	Edad $\geq 75$ años	1
	Diabetes mellitus	1
	Historia previa de ictus o ataque isquémico transitorio	2
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Insuficiencia cardíaca congestiva (o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo)	1
	Hipertensión arterial (presión arterial $>140/90$ mmHg o hipertensión tratada con medicación)	1
	Edad $\geq 75$ años	2
	Diabetes mellitus	1
	Historia previa de ictus o ataque isquémico transitorio	2
	Enfermedad vascular (ej., enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio o placa aórtica)	1
	Edad 65-74 años	1
	Sexo femenino	1

Escala	Criterio	Puntuación
HAS-BLED	Hipertensión no controlada (presión sistólica >160 mmHg)	1
	Función renal deteriorada (diálisis, trasplante, creatinina >2.26 mg/dL o >200 µmol/L) y/o función hepática deteriorada (cirrosis o bilirrubina >2 veces por encima del valor normal o AST/ALT/AP >3 veces por encima del valor normal)	1 ó 2
	Historia previa de ictus	1
	Historia previa de sangrado o predisposición	1
	Índice Normalizado Internacional (INR) lábil (<60% del tiempo en rango terapéutico)	1
	Edad >65 años	1
	Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos y/o consumo de alcohol (más de 8 unidades semanales)	1 ó 2

Escala	Criterio	Puntuación
ATRIA	Anemia (hemoglobina <13 g/dL en hombres, <12 g/dL en mujeres)	3
	Función renal severamente deteriorada (filtrado glomerular <30 mL/min o necesidad de diálisis)	3
	Edad $\geq 75$ años	2
	Historia previa de sangrado	1
	Historia previa de hipertensión arterial	1
ORBIT	Edad $\geq 75$ años	1
	Hemoglobina reducida/anemia	2
	Historia previa de sangrado	2
	Función renal deteriorada (filtrado glomerular <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	1
	Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios	1

Escala	Criterio	Puntuación
HEMORRÁJICAS	Enfermedad hepática o renal	1
	Abuso de alcohol	1
	Historia de malignidad	1
	Edad >75 años	1
	Recuento o función plaquetaria reducida (incluyendo el uso de aspirina, cualquier tipo de trombocitopenia o discrasia sanguínea, como la hemofilia)	1
	Historia previa de sangrado	2
	Hipertensión no controlada	1
	Anemia (hemoglobina <13 g/dL en hombres, <12 g/dL en mujeres)	1
	Factores genéticos (Polimorfismos del nucleótido CYP2C9)	1
	Riesgo excesivo de caídas	1
	Historia previa de ictus	1

## 9.2. ANEXO 2. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA EN RELACIÓN A LA TESIS DOCTORAL

## 9.2.1. Comunicaciones a congresos nacionales e internacionales

- Título del trabajo: Reducción del tiempo en rango terapéutico y asociación con el riesgo de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con anti-vitamina K.

Autores: José Miguel Rivera Caravaca; María Asunción Esteve Pastor; Mariano Valdés; Vicente Vicente; Francisco Marín; Gregory Y.H. Lip; Vanessa Roldán.

Nombre del congreso: LIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

Tipo de participación: Comunicación oral de simposio.

Ciudad de celebración: Málaga, Andalucía, España.

Fecha de celebración: 26/10/2017 - 28/10/2017.

- Título del trabajo: The role of time in therapeutic range on bleeding risk prediction in atrial fibrillation patients under vitamin K antagonist therapy.

Autores: José Miguel Rivera Caravaca; Francisco Marín; María Asunción Esteve Pastor; Mariano Valdés; Vicente Vicente; Gregory Y.H. Lip; Vanessa Roldán.

Nombre del congreso: International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 26th Biennial Congress and 63rd Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting.

Tipo de participación: Comunicación oral.

Ciudad de celebración: Berlín, Alemania.

Fecha de celebración: 08/07/2017 - 13/07/2017.

- Título del trabajo: Papel del tiempo en rango terapéutico en las escalas de predicción del riesgo hemorrágico en la fibrilación auricular.  
Autores: José Miguel Rivera Caravaca; Vanessa Roldán; María Asunción Esteve Pastor; Mariano Valdés; Vicente Vicente; Gregory Y.H. Lip; Francisco Marín.  
Nombre del congreso: I Jornadas Científicas del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca).  
Tipo de participación: Comunicación oral.  
Ciudad de celebración: Murcia, Región de Murcia, España.  
Fecha de celebración: 21/11/2016 - 21/11/2016.
  
- Título del trabajo: El abandono de la anticoagulación oral es un factor de riesgo de ictus y mortalidad en pacientes con fibrilación auricular.  
Autores: Francisco Marín; José Miguel Rivera Caravaca; María Asunción Esteve Pastor; Miriam Quintana Giner; Vicente Vicente; Mariano Valdés; Gregory Y.H. Lip; Vanessa Roldán.  
Nombre del congreso: El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares SEC2016.  
Tipo de participación: Comunicación en formato póster.  
Ciudad de celebración: Zaragoza, Aragón, España.  
Fecha de celebración: 27/10/2016 - 29/10/2016.
  
- Título del trabajo: Importancia del tiempo en rango terapéutico en las escalas de predicción del riesgo hemorrágico en la fibrilación auricular no valvular.  
Autores: Francisco Marín; José Miguel Rivera Caravaca; María Asunción Esteve Pastor; Miriam Quintana Giner; Andrea Véliz Martínez; Vicente Vicente; Mariano Valdés; Vanessa Roldán.

Nombre del congreso: El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares SEC2016.

Tipo de participación: Comunicación oral.

Ciudad de celebración: Zaragoza, Aragón, España.

Fecha de celebración: 27/10/2016 - 29/10/2016.

- Título del trabajo: Cessation of oral anticoagulation is an important risk factor for stroke and mortality in atrial fibrillation patients.

Autores: José Miguel Rivera Caravaca; María Asunción Esteve Pastor; Vicente Vicente; Mariano Valdés; Gregory Y.H. Lip; Francisco Marín; Vanessa Roldán.

Nombre del congreso: European Society of Cardiology Congress 2016.

Tipo de participación: Comunicación en formato póster.

Ciudad de celebración: Roma, Italia.

Fecha de celebración: 27/08/2016 - 31/08/2016.

## 9.2.2. Publicaciones en revistas científicas

- Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Marín F, Lip GYH. Reduced time in therapeutic range and higher mortality in atrial fibrillation patients taking acenocoumarol. *Clin Ther.* 2018; 40(1):114-122.

DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.11.014

PMID: 29275065

Factor de impacto y posición JCR 2016: 2,947 (Cuartil 2).

Clinical Therapeutics/Volume 40, Number 1, 2018

**Original Research**

### Reduced Time in Therapeutic Range and Higher Mortality in Atrial Fibrillation Patients Taking Acenocoumarol

José Miguel Rivera-Caravaca, RN, MSc<sup>1,2</sup>; Vanessa Roldán, MD, PhD<sup>2</sup>; María Asunción Esteve-Pastor, MD<sup>1,3</sup>; Mariano Valdés, MD, PhD<sup>3</sup>; Vicente Vicente, MD, PhD<sup>2</sup>; Francisco Marín, MD, PhD<sup>3,4</sup>; and Gregory Y.H. Lip, MD<sup>1,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; <sup>2</sup>Department of Hematology and Clinical Oncology, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, Spain; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares, Murcia, Spain; and <sup>4</sup>Aalborg Thrombosis Research Unit, Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark

---

**ABSTRACT**

**Purpose:** The efficacy and tolerability of vitamin K antagonists (VKAs) depends on the quality of anticoagulant control, reflected by the mean time in therapeutic range (TTR) of international normalized ratio 2.0 to 3.0. In the present study, we aimed to investigate the association between TTR and change in TTR ( $\Delta$ TTR) with the risk of mortality and clinically significant events in a consecutive cohort of atrial fibrillation (AF) patients.

**Methods:** We included 1361 AF patients stable on VKAs (international normalized ratio 2.0–3.0) during at least the previous 6 months. After 6 months of follow-up we recalculated TTR, calculated  $\Delta$ TTR (ie, the difference between baseline and 6-month TTRs) and investigated the association of both with the risk of mortality and “clinically significant events” (defined as the composite of stroke or systemic embolism, major bleeding, acute coronary syndrome, acute heart failure, and all-cause deaths).

**Findings:** The median  $\Delta$ TTR at 6 months of entry was 20% (interquartile range 0–34%), 796 (58.5%) patients had a TTR reduction of at least 20%, while 330 (24.2%) had a TTR <65%. During follow-up, 34 (2.5% [4.16% per year]) patients died and 61 (4.5% [7.47% per year]) had a clinically significant event. Median  $\Delta$ TTR was significantly higher in patients who died (35.5% vs 20%;  $P = 0.002$ ) or sustained clinically significant events (28% vs 20%;  $P = 0.022$ ). Based on Cox regression analyses, the overall risk of mortality at 6 months for each decrease point in TTR was 1.02 (95% CI, 1.01–1.04;  $P = 0.003$ ), and the risk of clinically significant events was 1.01 (95% CI, 1.00–1.03;  $P = 0.028$ ). Patients with TTR <65% at 6 months had higher risk of mortality (hazard ratio = 2.96; 95% CI, 1.51–5.81;  $P = 0.002$ ) and clinically significant events (hazard ratio = 1.71; 95% CI, 1.01–2.88;  $P = 0.046$ ).

**Implications:** Our findings suggest that in AF patients anticoagulated with VKAs, a change in TTR over 6 months (ie,  $\Delta$ TTR) is an independent risk factor for mortality and clinically significant events. Even in a cohort with good anticoagulation control, the risk for mortality and clinically significant events increases with every point deterioration of TTR. (*Clin Ther.* 2017; ■■■■■) © 2017 Elsevier HS Journals, Inc. All rights reserved.

---

Accepted for publication November 30, 2017.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.11.014>  
 0149-2918/\$ - see front matter



- Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Lip GYH, Marín F. Cessation of oral anticoagulation is an important risk factor for stroke and mortality in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2017;117(7):1448-54.

DOI: 10.1160/TH16-12-0961

PMID: 28331926

Factor de impacto y posición JCR 2016: 5,627 (Cuartil 1, Decil 1).

Stroke, Systemic or Venous Thromboembolism 1

---

## Cessation of oral anticoagulation is an important risk factor for stroke and mortality in atrial fibrillation patients

José Miguel Rivera-Caravaca<sup>1</sup>; Vanessa Roldán<sup>2</sup>; María Asunción Esteve-Pastor<sup>1</sup>; Mariano Valdés<sup>1</sup>; Vicente Vicente<sup>2</sup>; Gregory Y. H. Lip<sup>3,4</sup>; Francisco Marín<sup>1</sup>\*

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, Spain; <sup>2</sup>Department of Hematology and Clinical Oncology, Hospital Universitario Morales Meseguer, University of Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, Spain; <sup>3</sup>University of Birmingham Institute of Cardiovascular Sciences, City Hospital, University of Birmingham, Birmingham, UK; <sup>4</sup>Aalborg Thrombosis Research Unit, Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark

---

**Summary**

Oral anticoagulation (OAC) is highly effective preventing stroke and mortality in AF, but withdrawal is common in the elderly, when high bleeding risk and when are difficulties achieving an optimal time in therapeutic range (TTR). We analysed the rate of OAC cessation, predisposing factors to cessation and the relation to clinical outcomes in a large 'real world' cohort of AF patients over a long follow-up period. Consecutive non-valvular AF outpatients clinically stable for six months were recruited. Rates of cardiovascular events, major bleeding and mortality were recorded and related to OAC cessation. We included 1361 patients (48.7% male; aged 76, IQR 71–81), followed-up for a median of 6.5 years. During follow-up, 244 patients suffered thrombotic events, 250 suffered from major bleeding and 551 patients died. 10% of patients stopped OAC. After OAC withdrawal, there were 36 thromboembolic events (22 strokes), 10 major bleedings and 75

deaths. OAC cessation was independently associated with adverse cardiovascular events (HR 1.45; 95% CI 1.01–2.08), stroke/TIA (HR 1.85; 1.17–2.94) and all-cause mortality (HR 1.30; 1.02–1.67). Independent predictors of OAC cessation were age  $\geq 80$  (HR 2.29; 1.60–3.29), previous coronary artery disease (HR 0.32; 0.15–0.71), major bleeding (HR 5.00; 3.49–7.15), heart failure (HR 2.38; 1.26–4.47), cancer (HR 5.24; 3.25–8.44) and renal impairment developed during follow-up (HR 2.70; 1.26–5.75). In conclusion, in non-valvular AF patients, cessation of OAC was independently associated with the risk of stroke, adverse cardiovascular events and mortality. Bleeding events and some variables associated with higher bleeding risk are responsible for OAC cessation.

**Keywords**

Atrial fibrillation, anticoagulants, stroke, haemorrhage, mortality

---

**Correspondence to:**  
Vanessa Roldán, MD, PhD  
Department of Hematology and Clinical Oncology  
Hospital Universitario Morales Meseguer  
Avda. Marqués de los Vélez s/n 30008, Murcia, Spain  
Tel./Fax: +34 968 36 09 00  
E-mail: vroldans@um.es

**Financial support:**  
This work was supported by ISCIII and FEDER (PI13/00513 and PI14/00253), Fundación Séneca (grant number: 19245/PI/14), RD12/0042/0050.

Received: December 29, 2016  
Accepted after major revision: February 23, 2017  
Epub ahead of print: March 23, 2017  
<https://doi.org/10.1160/TH16-12-0961>  
*Thromb Haemost* 2017; 117: ■■■

---

\* Joint senior authors.  
Note: The review process for this manuscript was fully handled by Christian Weber, Editor in Chief.

- Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Lip GYH, Marín F. Importance of time in therapeutic range on bleeding risk prediction using clinical risk scores in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep.* 2017;7(1):12066.


DOI: 10.1038/s41598-017-11683-2.

PMID: 28935868

Factor de impacto y posición JCR 2016: 4,259 (Cuartil 1).

www.nature.com/scientificreports

# SCIENTIFIC REPORTS



**OPEN** Importance of time in therapeutic range on bleeding risk prediction using clinical risk scores in patients with atrial fibrillation

Received: 1 February 2017  
Accepted: 28 July 2017  
Published online: 21 September 2017

José Miguel Rivera-Caravaca<sup>1</sup>, Vanessa Roldán<sup>2</sup>, María Asunción Esteve-Pastor<sup>1</sup>, Mariano Valdés<sup>1</sup>, Vicente Vicente<sup>2</sup>, Gregory Y. H. Lip<sup>3</sup> & Francisco Marín<sup>1</sup>

Bleeding risk with vitamin K antagonists (VKAs) is closely related to the quality of anticoagulation in atrial fibrillation (AF) patients, reflected by time in therapeutic range (TTR). Here we compared the discrimination performance of different bleeding risk scores and investigated if adding TTR would improve their predictive value and clinical usefulness. We included 1361 AF patients stables on VKA for at least 6 months. Bleeding risk was assessed by the HAS-BLED, ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES and predictive value, with significant improvements in reclassification and discriminatory performance. Decision curve analyses (DCA) showed improvements of the clinical usefulness and a net benefit of the modified risk scores. In summary, in AF patients taking VKAs, the HAS-BLED score had the best predictive ability. Adding 'labile INR' to ATRIA, ORBIT and HEMORR<sub>2</sub>HAGES improved their predictive value for major bleeding leading to improved clinical usefulness compared to the original scores.

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, Spain. <sup>2</sup>Department of Hematology and Clinical Oncology, Hospital Universitario Morales Meseguer, University of Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, Spain. <sup>3</sup>Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, United Kingdom, and Aalborg Thrombosis Research Unit, Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark. Gregory Y. H. Lip and Francisco Marín jointly supervised this work. Correspondence and requests for materials should be addressed to V.R. (email: [voldans@um.es](mailto:voldans@um.es))

SCIENTIFIC REPORTS | 7: 12066 | DOI:10.1038/s41598-017-11683-2

1

## 9.3. ANEXO 3. CERTIFICADO DE ESTANCIA INTERNACIONAL

	<b>UNIVERSITY OF BIRMINGHAM</b>
31 <sup>st</sup> de Julio de 2017	<b>College of Medical and Dental Sciences</b>
<b>A quien pueda interesar:</b>	School of Clinical and Experimental Medicine Institute of Cardiovascular Sciences City Hospital Birmingham B18 7QH, United Kingdom. Telephone: +44 (0) 121 5543801 [switchboard] Fax: +44 (0) 121 554 4083
<b>José Miguel Rivera Caravaca</b>	<b>Gregory YH Lip</b> MD FRCP [Lond Edin Glas] FESC FACC Consultant Cardiologist and Professor of Cardiovascular Medicine Director, Haemostasis Thrombosis & Vascular Biology Unit Email: <a href="mailto:g.y.h.lip@bham.ac.uk">g.y.h.lip@bham.ac.uk</a>
<b>Estudiante de doctorado en la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), España.</b>	PA, Susan Cartwright <a href="mailto:susan.cartwright@nhs.net">susan.cartwright@nhs.net</a> Telephone: +44 (0) 121 5075080 Fax: +44 (0) 121 5544083
Es un placer confirmar que José Miguel Rivera Caravaca ha completado un periodo de tres meses consecutivos (del 1 de Mayo de 2017 al 31 de Julio de 2017) como becario de investigación en el Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, United Kingdom con el Profesor Gregory YH Lip como tutor.	
Durante este periodo de 3 meses, ha desarrollado actividades de investigación relacionadas con su tesis doctoral y ha participado en estudios internacionales con otros becarios de investigación.	
Además, ha estado involucrado en actividades de asistencia sanitaria en la consulta externa de Fibrilación Auricular y en la consulta externa de Hipertensión.	
También ha participado en actividades formativas (reuniones de Investigación y Cardiología en el Institute of Cardiovascular Sciences) cada miércoles.	
Atentamente,	
<b>Gregory YH Lip MD FRCPE FACC FESC</b> Professor of Cardiovascular Medicine. Consultant Cardiologist. Director, Haemostasis Thrombosis & Vascular Biology Unit. University of Birmingham Edgbaston Birmingham B15 2TT United Kingdom	