



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Valor Pronóstico de los Niveles Plasmáticos
del Factor de Von Willebrand en Pacientes
con Fibrilación Auricular Bajo
Tratamiento Anticoagulante Oral

D^a Begoña Muiña Juárez

2015



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES
PLASMÁTICOS DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND
EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR BAJO
TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL**

Doctoranda: Begoña Muiña Juárez

Directores: Prof. Vanesa Roldán Schilling

Dr. Francisco Marín Ortuño



Dra. VANESA ROLDÁN SCHILLING, Profesora Titular de Universidad de Murcia del Área de MEDICINA en el Departamento de MEDICINA INTERNA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada **“VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR BAJO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL”**, realizada por D^a BEGOÑA SOLEDAD MUIÑA JUÁREZ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 4 de Noviembre de 2015

Dra. Vanesa Roldán Schilling



Dr. FRANCISCO MARÍN ORTUÑO, Profesor Titular de Universidad Murcia del Área de MEDICINA en el Departamento de MEDICINA INTERNA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada **“VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR BAJO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL”**, realizada por D^a BEGOÑA SOLEDAD MUIÑA JUÁREZ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 4 de Noviembre de 2015

Dr. Francisco Marín Ortuño

A mi padre, a mi madre
A María Dolores y a Paquí

AGRADECIMIENTOS

Tal vez sea por la satisfacción de haberlo conseguido o tal vez sea porque con esta Tesis se cierra un año que ha supuesto un antes y un después en mi vida pero hoy, estoy muy feliz y contenta. Y ésto se lo debo a muchas personas:

En primer lugar al Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Morales Meseguer, a todos mis compañeros, y muchos de ellos amigos, porque fue allí donde se engendró este proyecto y gracias también a su ayuda se hizo realidad. Muy especialmente al Profesor Vicente Vicente, por alentar a todos sus residentes a que se inicien en el mundo de la investigación, por ser un reflejo de trabajo bien hecho y de disciplina. Y por ser más que un jefe que ayuda en los momentos difíciles aunque tú no lo sepas.

A mis directores de Tesis, la Dra. Vanesa Roldán por sus ánimos, por su gran ayuda, por ser un ejemplo de constancia y organización en el trabajo. Por ser una amiga. Sin ella esto no hubiera sido posible. Y al Dr. Francisco Marín por ser la otra mitad del equipo que inicia a tantos en el camino de la investigación.

A la Dra. Mar Osma, porque después de mis padres fue la persona que más me insistió en terminar la Tesis. Porque para mí siempre será un espejo donde mirarme.

A mis padres por ser un ejemplo en todos los sentidos, de unidad, de trabajo, de generosidad y de amor. Por estar a mi lado siempre que los necesito.

Y a mis hermanas porque son el mejor regalo que tengo en mi vida, porque pese a todos los problemas y dificultades que puedan surgir siempre estamos unidas y son un gran apoyo para mí.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	16
1. Definición de Fibrilación Auricular.....	17
2. Prevalencia.....	17
3. Morbi-Mortalidad asociada a la Fibrilación Auricular.....	20
3.1 Complicaciones tromboembólicas.....	21
3.1.1 Epidemiología.....	21
3.1.2 Impacto socio-económico.....	23
3.1.3 Factores de riesgo de tromboembolismo.....	24
3.1.4 Papel de la anticoagulación.....	26
3.1.4.1 Tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K frente a control o placebo.....	27
3.1.4.2 Tratamiento antiplaquetario frente a control o placebo...	27
3.1.4.3. Tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K frente a Tratamiento antiplaquetario.....	28
3.1.4.4 Tratamiento con nuevos anticoagulantes frente a antagonistas de la vitamina K.....	30
3.1.5 Valoración del riesgo de tromboembolismo: Escalas de estratificación.....	32
3.2 Valoración del riesgo hemorrágico.....	37
3.2.1 Factores de riesgo de hemorragia.....	37

3.2.2 Escalas de estratificación del riesgo de sangrado.....	39
3.3 Beneficio clínico neto de la anticoagulación.....	42
3.4 Mortalidad asociada a la fibrilación auricular	44
4. Mecanismos de trombogénesis en la fibrilación auricular.....	46
4.1. Cambios anatómicos y estructurales.....	47
4.2. Estasis sanguíneo.....	48
4.3. Alteraciones en los componentes sanguíneos.....	49
5. Biomarcadores en la fibrilación auricular.....	49
5.1 Biomarcadores cardíacos.....	50
5.2 Biomarcadores de función renal.....	52
5.3 Biomarcadores de inflamación y estrés.....	53
5.4. Marcadores de hipercoagulabilidad.....	55
5.5 Biomacadores de función endotelial.....	55
6. Hipótesis.....	57
II. OBJETIVOS.....	59
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	61
1. Pacientes.....	62
2. Recogida de las variables clínicas.....	63
3. Muestras de sangre y análisis del laboratorio.....	66
4. Seguimiento y resultados del estudio.....	67

5. Análisis estadístico.....	68
IV. RESULTADOS.....	70
V. DISCUSIÓN.....	90
VI. CONCLUSIONES.....	108
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	110

ABREVIATURAS

ACCP: American College of Chest Physicians

ACODs: Anticoagulantes de acción directa.

ACO: Anticoagulación

ACV: Accidente cerebro-vascular

AIT: Accidente isquémico transitorio

AFI: Atrial Fibrillation Investigators

AHA/ACC/HRS: Sociedad Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiología/Sociedad del Ritmo Cardíaco

AVK: Anti-vitamina K

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

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

DD: Dímero D

DM: Diabetes mellitus

EKG: Electrocardiograma

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

ETE: Endoscopia transesofágica.

FA: Fibrilación auricular

FR: Factor de riesgo

FvW: Factor von Willebrand

GDF-15: Factor de crecimiento de diferenciación 15

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

concomitante de fármacos/alcohol.

HIC: Hemorragia intracraneal

HR: Hazard ratio

HTA: Hipertensión arterial

hsTnT: troponina T ultrasensible

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

IC: Insuficiencia cardiaca

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

IL6: Interleuquina 6 ultrasensible

IR: Insuficiencia renal

IDI: Índice de discriminación integrado

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina;

INR: Ratio internacional normalizada

IQR: Rango intercuartílico

ISTH: Sociedad internacional de trombosis y hemostasia

NNT: Número necesario de pacientes a tratar

NT proBNP: N-terminal del péptido natriurético tipo pro-B

PCR: Proteína C reactiva

RA: Riesgo atribuible

ROC (Curvas): curvas de Característica Operativa del Receptor

RR: Riesgo relativo

SAME-TT₂R₂: Sexo femenino, edad < 60 años, historia médica (HTA, DM, enfermedad arterial coronaria o IAM, enfermedad arterial periférica, IC congestiva, ictus previo, enfermedad pulmonar, renal o hepática), tratamientos con interacciones (amiodarona por ejemplo), cada variable con 1 punto; y tabaquismo y raza negra.

SCA: Síndrome coronario agudo

SPAF: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

TE: Tromboembolismo

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado

TTR: tiempo en rango terapéutico

VI: Ventrículo izquierdo

I. INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR (FA)

Una arritmia se podría definir como cualquier ritmo cardíaco y distinto del ritmo normal del corazón, que es el ritmo sinusal. El ritmo sinusal se caracteriza porque la activación cardíaca se inicia en el nodo sinoauricular (marcapasos fisiológico del corazón), de donde nace el impulso eléctrico que activa en primer lugar el miocardio auricular y posteriormente el miocardio ventricular, tras pasar por el nodo auriculoventricular.

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia supraventricular caracterizada por una activación irregular, rápida y no coordinada de las aurículas, con pérdida de la eficacia mecánica de las mismas. Esta actividad se traduce en el ECG por la ausencia de ondas P, siendo sustituida la línea isoeletrica por oscilaciones irregulares y de alta frecuencia. La respuesta ventricular depende de la conducción auriculoventricular, siendo en general rápida y totalmente irregular (1).

2. PREVALENCIA

La FA es la arritmia cardíaca más común en la práctica clínica. La prevalencia de la FA en los diversos estudios varía según el ámbito sanitario en el que se haya realizado la investigación (Atención Primaria, Especializada ambulatoria, hospitales o Servicios de Urgencias), siendo más alta, como es lógico, en los estudios realizados en Atención Especializada. Según las últimas guías para el manejo de FA de la Sociedad Europea de Cardiología (2), la prevalencia es del 1-2% de la población general, lo cual supone alrededor de 6 millones de europeos afectados de esta arritmia, estimando en al menos el doble para los próximos 50 años. Dichos datos se han extrapolado de diversos estudios procedentes de Estados Unidos (EEUU), los cuales muestran entre ellos grandes

oscilaciones. Así, en un estudio de cohortes de FA diagnosticada entre 1996-1997 en una institución sanitaria de California, se objetivó una prevalencia en hombres del 0,2% en mayores de 55 años y del 11% en mayores de 85 años, con aumentos en cada grupo de edad considerado. En mujeres, las cifras, algo inferiores, oscilaban entre el 0,1% y el 9,1% en los mismos grupos de edad (3) (Figura 1). Paralelamente, otro estudio de época similar (1993-1995) poblacional y transversal, mostraba estimaciones más elevadas, con un 0,7% en el grupo de 45-64 años y prevalencias crecientes con la edad hasta alcanzar el 23,4% en los mayores de 85 años (4).

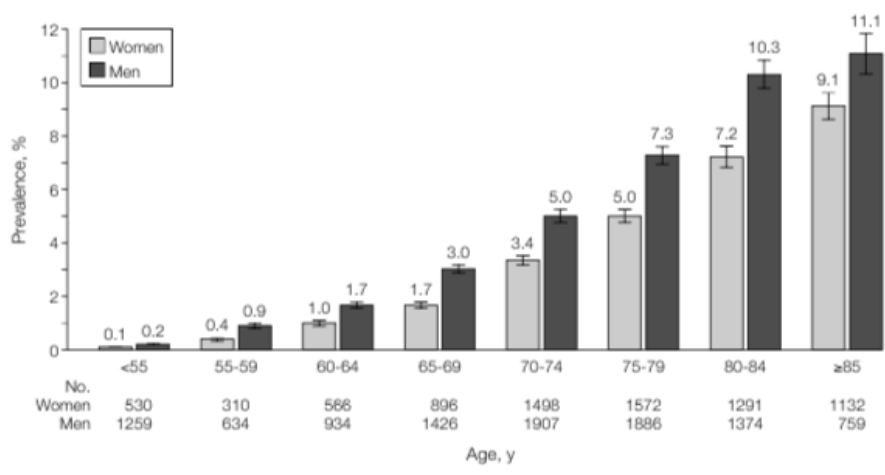


Figura 1. Prevalencia del diagnóstico de FA según edad y sexo. Go *et al.* JAMA 2001.

Estas grandes diferencias se traducen en estimaciones también muy diferentes para la carga global de la FA en el presente y en el futuro. Según el primer estudio (3), se estima un total de 2,26 millones de personas con FA en el año 2000 en EEUU, cifra que ascendería a 5,6 millones en el año 2050 (Figura 2). En el otro estudio (4) los datos son más alarmantes, con un total de 5,1 millones de personas con FA en el año 2000,

cifra que sería de 12,1 millones en el año 2050 si la incidencia de la FA no cambiara y de 15,9 millones si, como ellos sugieren, aumentara con la magnitud que ellos indican. De un modo u otro, lo que sí tienen en común son dos hechos fundamentales, uno, que la edad ejerce una importante influencia en la prevalencia de la FA, y dos, que ambas estimaciones son suficientes para considerar a la FA como un problema de salud de una magnitud de primer orden.

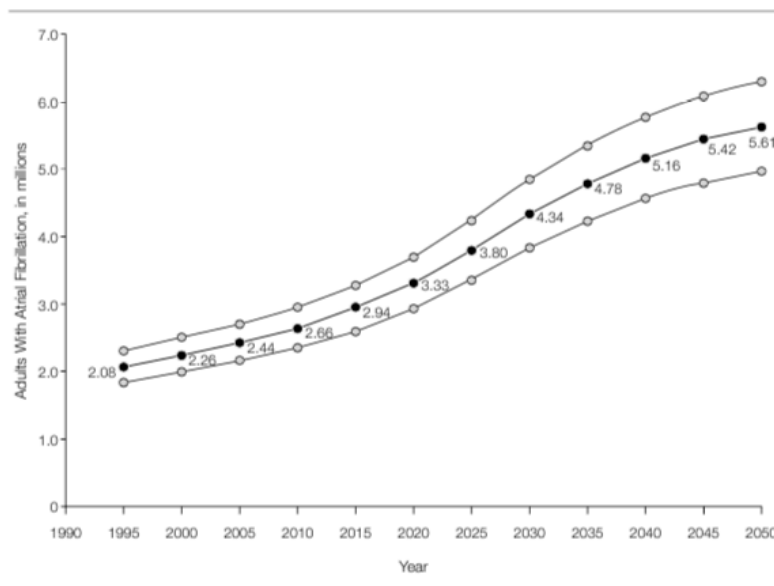


Figura 2. Número estimado de adultos con FA en Estados Unidos entre 1995 y 2050. Go *et al.* *JAMA* 2001

Un estudio más reciente, ha realizado el cálculo del riesgo absoluto de desarrollar FA a lo largo de la vida, teniendo en consideración no sólo los riesgos de desarrollar la enfermedad a estudio, sino también los riesgos competitivos debidos a muertes por otras causas.

Éste es el estudio Framingham (5) que utiliza información de más de 8.700 hombres y mujeres seguidos más de 30 años (1968-1999). En esta cohorte de 176.166 personas-año de seguimiento el riesgo de FA a lo largo de la vida presente a los 40 años de edad se estimó en el 26% en hombres (intervalo de confianza [IC] al 95% 24-27%) y en el 23% en mujeres (IC al 95% 21-24%). El riesgo presente a edades más avanzadas apenas se reduce debido al aumento rápido de la incidencia de FA con el aumento de edad. Así lo estimaron en el 24,3% en hombres y en el 23% en mujeres a los 70 años, y en el 22,7% y en el 21,6%, respectivamente, a la edad de 80 años. Incluso en ausencia de insuficiencia cardiaca o enfermedad coronaria, al FA es frecuente. El riesgo de FA a lo largo de la vida en sujetos sin insuficiencia cardiaca o enfermedad coronaria es de alrededor del 16% en hombres y mujeres en este estudio. En resumen, el riesgo de desarrollar FA es del 25% en aquellos que alcanzan los 40 años de edad.

En cuanto la incidencia (casos nuevos por año), ésta también aumenta con la edad. Se estima en 3,1 por 1.000 personas/año entre los 55 y 65 años, y de 38 por 1.000 personas/año en los mayores de 85. Así pues, la incidencia se duplica a partir de los 50 años por cada década de incremento de edad (6).

3. MORBI-MORTALIDAD ASOCIADA A LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA presenta una importante morbi-mortalidad. Los pacientes con dicha patología tienen cinco veces más riesgo de infartos cerebrales isquémicos, también tienen incrementado el riesgo de otros eventos cardiovasculares, como la insuficiencia cardiaca (IC), el síndrome coronario agudo (SCA) o la muerte vascular, ya que, de forma

concomitante, suelen estar presentes conocidos factores de riesgo cardiovascular. Las hospitalizaciones también son frecuentes y por tanto la calidad de vida de estos pacientes se ve mermada.

3.1 COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS

3.1.1 Epidemiología

La morbi-mortalidad derivada de la FA es debida principalmente al riesgo incrementado de accidentes cerebrovasculares que padecen estos pacientes. La proporción de embolismos cerebrales atribuidos a la FA se ha estimado entre un 15 y un 25%, aproximadamente uno de cada 5 accidentes cerebrovasculares está asociado a la presencia de la arritmia (7). Fue en 1991 cuando se publicaron los resultados del Estudio Framingham (seguimiento de 34 años), donde se estudia la incidencia y el riesgo relativo de ictus asociado a cada una de las anormalidades cardiacas, en una población comprendida entre los 50 y 89 años de edad (dividida en 4 grupos de diez años). Así se vio como la incidencia de ictus, cada 2 años ajustada a la edad, aumentaba de forma significativa ante la presencia de cada una de las condiciones cardiovasculares estudiadas (hipertensión (HTA), enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca (IC) y FA) frente a la ausencia de las mismas (8) (Figura 3).

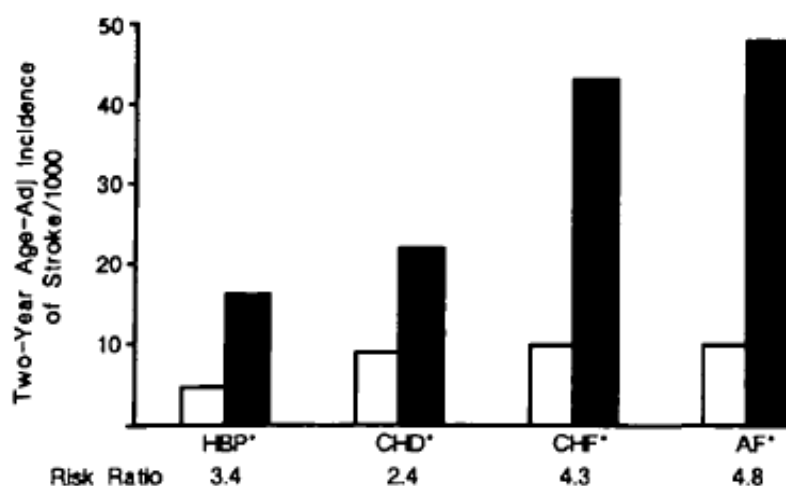


Figura 3. Incidencia cada 2 años ajustada a la edad de ictus. Columnas negras: presencia del factor de riesgo (FR). Columnas blancas: ausencia del FR. HBP: Hipertensión. CHD: Enfermedad cardiaca coronaria. CHF: Insuficiencia cardiaca. AF: FA. Wolf *et al. Stroke*. 1991.

En cuanto al riesgo relativo de ictus de la HTA, enfermedad coronaria e IC en el grupo de 50-59 años, fue de 3.5, 2.9 y 3.9, respectivamente. Dicho riesgo disminuía conforme pasaban los años, de tal forma que, en el grupo de mayor edad (80-89 años) el riesgo relativo fue 1.7, 0.7 y 1.7, respectivamente. Todo lo contrario ocurre con la FA. El riesgo relativo de ictus estimado para el grupo más joven, fue de 4.0 y ese riesgo aumenta hasta casi cinco en el grupo más longevo. Es en este grupo de edad (mayores de 80 años) donde se vio que la FA era el único factor de riesgo de ictus con significación estadística ($p < 0.001$).

Es infrecuente que la FA se presente de forma aislada en los pacientes, lo más habitual es que coexistan otras condiciones cardiovasculares (enfermedad cardiaca, IC...). Cuando éste es el caso, también aquí se evidencia un exceso de riesgo de ictus en aquellos pacientes que presentan FA más enfermedad coronaria o FA más IC, frente a aquellos que padecen sólo enfermedad coronaria o IC, confirmándose así el papel

significativo e independiente de la FA en la aparición del ictus. Aunque no solo el riesgo relativo de ictus en la FA incrementa con la edad, sino que también el riesgo atribuible (RA) a la misma asciende conforme avanzamos en cada grupo de edad.

3.1.2 Impacto socio-económico

El ictus en general es una de las mayores causas de estancia prolongada en un hospital, incapacidad física y muerte en los países desarrollados. La magnitud del coste de dicha patología es muy alta. En Estados Unidos el coste directo e indirecto del ictus en 2010 se estimó en 73.7 billones de dólares (9). En Europa la carga socioeconómica anual del ictus se ha estimado en 21.9 billones de euros (10), y en Alemania en 3 billones de euros (11).

Alrededor del 30% de los ictus son de origen cardioembólico y casi el 60% de ellos son debidos a FA (12), el resto son secundarios a IAM, embolia paradójica, enfermedad cardíaca reumática, trombos intracavitarios, prótesis valvulares cardíacas, endocarditis, tumores cardíacos... Los pacientes con ictus de origen cardioembólico presentan una situación clínica al ingreso peor que los de origen no cardioembólico, y su recuperación es también más lenta, por ello su estancia hospitalaria es significativamente mayor (12.6 días vs. 10.0 días, $p < 0,01$). Además al alta, la proporción de pacientes dependientes también se incrementa entre los cardioembólicos (55.7% vs. 40.5%, $p < 0.01$), esto deriva en una mayor necesidad de ingreso en residencias de ancianos y en clínicas de rehabilitación. También hay diferencias en cuanto a las complicaciones durante el ingreso hospitalario, así los de la forma cardioembólica tienen una tasa de complicaciones de 15.6% (recurrencia del ictus, crisis epilépticas, edema cerebral, neumonía, infección del tracto urinario) frente al 10.2% de los no cardioembólicos, y una mayor mortalidad.

En conclusión, el embolismo cerebral de origen cardiaco tiene un mayor impacto clínico y económico ya que es más grave, más incapacitante, requiere tratamientos hospitalarios durante más tiempo y una utilización mayor de los recursos.

3.1.3 Factores de riesgo de tromboembolismo

El riesgo de ictus en los pacientes con FA no es un riesgo homogéneo, varía ampliamente dependiendo de diferentes factores de riesgo, tanto clínicos como ecocardiográficos (13).

1. Edad (14): Multitud de estudios han evaluado la relación entre la edad y el riesgo de ictus en pacientes con FA. Muchos de ellos encontraron una relación independiente de la edad en la producción de ictus, mientras que otros no vieron asociación. Lo único que varía en los estudios con significación estadística es el valor del riesgo relativo (RR), según si se ha empleado un punto de corte para la edad o ésta se ha clasificado por décadas.

2. Género (15): La mayoría de los estudios que han evaluado el género como un factor de riesgo de ictus, no han visto diferencias significativas entre hombres y mujeres, si bien, en los pocos estudios en los que el género ha resultado factor de riesgo independiente, el sexo femenino ha sido el de mayor riesgo.

3. Tabaco (16): FR poco estudiado en pacientes de FA e ictus. Tan sólo hay un estudio que lo evalúa y no objetiva una incidencia más alta de ictus en pacientes con FA fumadores, que en los no fumadores ($p < 0.05$).

4. HTA (13): Es ya un conocido factor de riesgo de FA, así que la mayoría de estudios que han evaluado las variables que se pueden relacionar con el riesgo de sufrir ictus en estos pacientes, han incluido la HTA. Muchos confirman que los pacientes con FA e HTA tienen más riesgo de ictus que los que no padecen HTA. Algunos incluso,

ven diferencias significativamente estadísticas cuando se considera la tensión arterial una variable cuantitativa, determinando que tensiones arteriales sistólicas > 160 mm de Hg son las que presentan más riesgo trombótico (17-19).

5. Cardiopatía estructural (15): Agrupamos aquí aquellas patologías que afectan directamente a la anatomía cardíaca (angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción del ventrículo izquierdo (VI), hipertrofia del VI, prolapso o regurgitación de la válvula mitral...). Así, se ha objetivado que la angina de pecho no es un factor de riesgo independiente para ictus, pero el infarto agudo de miocardio IAM sí alcanzó una $p < 0.05$ en tres de los cuatro estudios donde se incluyó como FR. Por otro lado, la ICC fue considerada en cuatro estudios y dos de ellos mostraron diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, la disfunción del VI (definida como una fracción de eyección <50%, haber tenido un episodio de ICC reciente o tener una fracción de acortamiento del VI de menos del 25%) aparece en la mitad de los estudios donde ha sido valorada, como un factor de riesgo independiente de ictus. Patologías valvulares tipo estenosis aórtica, calcificación válvula mitral, prolapso o regurgitación de la misma, no resultaron estadísticamente significativas.

6. Historia previa de ictus/Accidente isquémico transitorio/o embolismo sistémico: Numerosos estudios han demostrado que haber tenido un ictus o un AIT previo aumenta la probabilidad de un nuevo episodio cardioembólico (HR 1.88, $p < 0.05$) (20).

7. Subtipos de FA y duración: En un estudio realizado en Estocolmo (21) sobre 855 pacientes con FA paroxística y 1126 con FA permanente a los que se les siguió durante 3.6 años, determinaron que no había diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ictus entre ambos tipos de FA (26 vs. 29 eventos/1000 pacientes-año). En otro estudio (19) con un seguimiento de 594 pacientes año, basado en una población de

alto riesgo con historia previa de ictus, se objetivó que tener más de un año FA era FR para un segundo ictus.

8. Obesidad: Pocos estudios han analizado esta relación y en ninguno se ha encontrado relación entre obesidad e ictus en la FA.

9. Estructura y función de la aurícula izquierda: Un estudio observacional encontró que la dilatación de la aurícula izquierda podría ser un FR independiente de ictus (22). Este hecho ha sido confirmado en otros estudios.

10. Insuficiencia renal (IR): La IR tiene una alta prevalencia en los pacientes con FA. En un reciente estudio (23) se quiso evaluar el efecto de la función renal en el pronóstico de pacientes con FA anticoagulados de forma estable los 6 meses previos. Se reclutaron 978 pacientes y se les siguió durante 2 años. Los eventos adversos recogidos fueron, eventos trombóticos/vasculares, episodios de sangrado mayor y mortalidad. En el análisis univariante, una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) bajo se asoció con mayor eventos trombóticos (con cada 30 ml/min/1.73 m²) (HR 1.42, 95% IC 1.11-1.83, p=0.006), mayor sangrado y mayor mortalidad. Después de ajustar por las escalas de estratificación del riesgo trombótico y de sangrado, la TFGe continuaba siendo un factor de riesgo independiente eventos trombóticos, de sangrado y de mortalidad. En otro artículo, sin embargo, se vio que la IR no fue un predictor independiente de ictus ni tromboembolismo ni que mejorara la habilidad predictiva de las escalas de estratificación del riesgo trombótico (24).

3.1.4 Papel de la anticoagulación

El manejo antitrombótico de los pacientes con FA tiene como objetivo prevenir las complicaciones graves asociadas a la misma sin producir u originar efectos añadidos secundarios de dicho tratamiento.

Numerosos estudios clínicos han aportado evidencias que respaldan el uso de tratamiento antitrombótico en la FA.

3.1.4.1 Tratamiento anticoagulantes con antagonistas de la vitamina K (AVK) frente a control o placebo

En un metaanálisis (25), la reducción del riesgo relativo (RR) con los AVK fue muy significativa y llegó hasta un 64% (49%-74%), lo que corresponde a una reducción absoluta anual del riesgo en todos los ictus de un 2,7% para prevención primaria (número necesario de pacientes a tratar (NNT) durante un año para prevenir 1 ictus fue de 37) y 8,4% para secundaria (NNT 12). Cuando se consideraron únicamente los ictus isquémicos, el uso de AVK con la dosis ajustada se asoció a una reducción del RR del 67%. Esta reducción fue similar para la prevención primaria y la secundaria y para los ACV discapacitantes y no discapacitantes. La mortalidad por cualquier causa se redujo significativamente (26%) en el grupo con AVK con dosis ajustada comparada con los controles. El riesgo de hemorragia intracraneal fue bajo.

3.1.4.2 Tratamiento antiplaquetario frente a control o placebo

Numerosos estudios han explorado los efectos profilácticos del tratamiento antiplaquetario, fundamentalmente aspirina frente a placebo, en el riesgo de tromboembolia en pacientes con FA (26).

En el metaanálisis de Hart y colaboradores (25) revisaron 7 estudios clínicos que compararon aspirina sola frente a placebo o ausencia de tratamiento. El tratamiento con

aspirina se asoció a una reducción no significativa del 19% (IC del 95%, -1% a 35%) en la incidencia de ACV. La aspirina produjo una reducción del riesgo absoluto del 0,8% anual en los ensayos clínicos de prevención primaria (NNT 125) y un 2,5% anual en la prevención secundaria (NNT 40). Cuando sólo se consideraron los ictus clasificados como isquémicos, la aspirina produjo una reducción en la aparición del evento del 21% (IC del 95%, -1% a 38%). En cuanto a la mortalidad de cualquier causa, la aspirina produjo una reducción del RR del 14% (IC, -7% a 31%). La dosis de aspirina en cada uno de los estudios del metaanálisis difirió marcadamente, desde 50 a 1.200 mg diarios, y no hay heterogeneidad significativa entre los resultados de los distintos ensayos clínicos individuales. En cuanto a los eventos hemorrágicos, parece que hubo más en el grupo de AAS que en control pero no se pudo calcular.

Gran parte del efecto beneficioso de la AAS se debe a los resultados de un único estudio clínico positivo, el estudio SPAF-I (27) , que describe un 42% de reducción del riesgo de ACV con aspirina 325 mg frente a placebo. En este estudio hay heterogeneidad interna, con ciertas discordancias en cuanto al efecto de la aspirina entre los resultados de los brazos del estudio en los que el uso de warfarina era posible (reducción del RR del 94%) y en los que no (reducción del RR del 8% que además no tuvo significancia). Además, la AAS tuvo menor efecto en las personas mayores de 75 años y no previno los ictus graves o recurrentes. Esto concuerda con otro metaanálisis que concluyó que con el aumento de edad, la eficacia de la AAS disminuía (28). El ensayo clínico SPAF-I también se interrumpió precozmente y sus resultados pueden estar exagerados.

3.1.4.3 Tratamiento anticoagulante con AVK frente a tratamiento antiplaquetario

En los diferentes ensayos clínicos que han realizado una comparación directa entre los efectos de los AVK y la aspirina, han demostrado que aquellos son significativamente superiores, con una reducción del RR del 39%. Cuando se analiza el riesgo de hemorragia intracraneal con las dosis ajustadas de warfarina era el doble que con aspirina, aunque el aumento de riesgo absoluto fue pequeño (el 0,2% anual).

Un estudio hecho sobre pacientes de más de 75 años (BAFTA) demostró que los AVK (objetivo INR 2-3) son superiores a 75 mg/día de aspirina para reducir el objetivo principal de ACV fatal o discapacitante (isquémico o hemorrágico), hemorragia intracraneal o embolia arterial clínicamente significativa en un 52%, sin diferencias en el riesgo de hemorragias mayores entre warfarina y aspirina (29).

También se ha comparado la warfarina con otros agentes antiplaquetarios o con combinación de ellos. Así en el ensayo clínico *Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events-Warfarin arm* (ACTIVE W), el tratamiento anticoagulante fue superior a la combinación de clopidogrel más aspirina (reducción del RR del 40%; IC del 95%, 18%-56%), sin diferencias en los episodios hemorrágicos entre los brazos de tratamiento (30).

La mayoría de estudios que compararon warfarina con AAS lo hicieron con dosis de INR entre 2 y 3. Éste es el intervalo de eficacia y seguridad para los AVK, donde se consigue reducir la incidencia de eventos cardiovasculares sin asumir un riesgo excesivo de complicaciones hemorrágicas (Figura 4) (31).

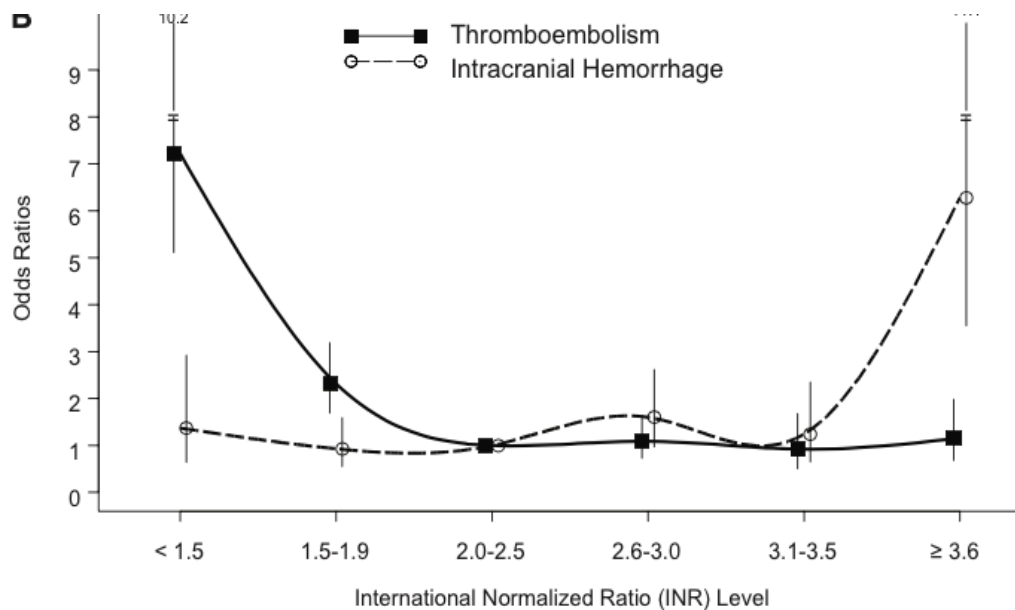


Figura 4. Odds ratio para TE y para hemorragia intracranial según los INR en pacientes con FA no valvular. Singer *et al.* *Circulation* 2009.

3.1.4.4 Tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACOD) frente a warfarina

♦ Ensayo RE-LY (32): Ensayo clínica aleatorizado (ECA) que comparó dos dosis de dabigatrán, 150 mg/12h y 110 mg/12h (inhibidor directo de la trombina) con dosis ajustadas de warfarina. Como resultados y conclusiones importantes de este ensayo destacamos: que la dosis de 150 mg fue superior a la warfarina para ACV/embolia sistémica, para ACV isquémico, ACV hemorrágico y hemorragia intracranial y experimentó un descenso límite en la mortalidad de cualquier causa ($p= 0.051$). Mientras que no hubo diferencias en cuanto a la tasa de hemorragias graves y tuvo más hemorragias gastrointestinales que la warfarina (RR 1.50 IC, 1.19-1.89; $p<0.001$). La dosis de 110 mg tuvo un resultado de no inferioridad para la prevención del ictus isquémico y su tasa de hemorragias graves fue menor que la warfarina (2.71 Vs 3.36; $p=0.003$).

- ♦ Ensayo ROCKET-AF (33): ECA y doble ciego que comparó warfarina dosis ajustada con rivaroxabán 20 mg/24h (15 mg/24h si aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min). Resultados: Rivaroxaban mostró no inferioridad para la prevención de ACV/embolia sistémica, ACV isquémico y hemorragia grave (en un análisis por intención de tratar). Fue superior a warfarina para ictus hemorrágico, HIC, aunque la tasa de hemorragia gastrointestinal fue superior con el rivaroxabán.

- ♦ Ensayo ARISTOTLE (34): ECA y doble ciego que aleatorizó warfarina dosis ajustada con apixaban 5mg/12h (o 2.5mg/12h si edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 Kg o creatinina ≥ 1.5 mg/dl). Resultados: Apixaban fue superior a warfarina en la prevención de ACV/embolia sistémica, ictus hemorrágico, hemorragia grave y hemorragia intracraneal. Y no hubo diferencias en cuanto al ictus sistémico y la hemorragia gastrointestinal.

- ♦ Ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 (35): ECA y doble ciego que aleatorizó warfarina dosis ajustada con edoxaban dos veces al día. Resultados: Edoxaban mostró no inferioridad para la prevención de ACV/embolia sistémica tanto a altas dosis como a bajas dosis. Tuvo menos tasa de sangrados y mortalidad con ambas dosis frente a warfarina.

A falta de ensayos comparativos directos, es inadecuado llegar a conclusiones definitivas sobre qué ACOES es el mejor, dada la heterogeneidad de los ensayos. Los análisis comparativos indirectos no indican grandes divergencias entre ACOES en los objetivos de eficacia, pero parece que hay menos hemorragias graves con 110 mg de dabigatrán dos veces al día y apixabán. Las características del paciente, la tolerabilidad del fármaco y el coste pueden ser consideraciones importantes (36).

3.1.5 Valoración del riesgo de tromboembolismo: Escalas de estratificación

El riesgo de ictus y tromboembolismo (TE) en la FA no es homogéneo, y varía ampliamente entre los pacientes con la arritmia. Características tanto clínicas como ecocardiográficas (factores de riesgo) han sido identificadas para ayudar a estratificar el riesgo y para la creación de múltiples esquemas. La mayoría de ellos han categorizado (artificialmente) el riesgo de ictus en «elevado, moderado y bajo» (37). El esquema más simple de evaluación de riesgo es la clasificación CHADS₂ (38): insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes mellitus, ACV [doble]. Esta escala se ha desarrollado a partir de los criterios de los investigadores del AF *Investigators and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation* (SPAF)(29, 39, 40, 41), y se basa en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia previa de ACV o ataque isquémico transitorio y 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad > 75 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus o insuficiencia cardiaca reciente. De esta forma, el esquema de estratificación de riesgo de CHADS₂ puede usarse como una forma inicial, rápida y fácil de memorizar de valoración del riesgo de ACV.

Como puede observarse en la tabla inferior (figura 5), hay una clara relación entre una mayor puntuación en la clasificación con el aumento progresivo de la tasa de ictus.

Puntuación CHADS ₂	Pacientes (n = 1.733)	Tasa ajustada de ACV (%/año)* (IC del 95%)
0	120	1,9 (1,2-3)
1	463	2,8 (2-3,8)
2	523	4 (3,1-5,1)
3	337	5,9 (4,6-7,3)
4	220	8,5 (6,3-11,1)
5	65	12,5 (8,2-17,5)
6	5	18,2 (10,5-27,4)

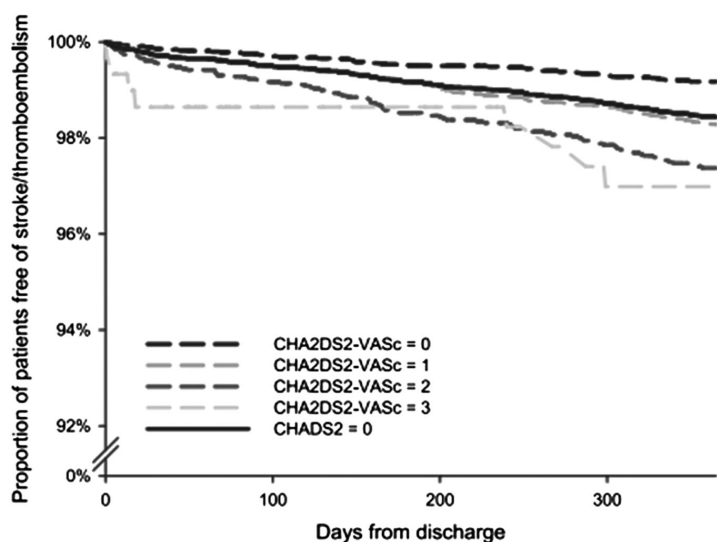
Figura 5. Puntuación CHADS₂ y tasa de incidencia de ictus. Gage *et al.* JAMA 2001.

Desde su descripción en 2001, esta escala ha sido posteriormente validada en otras numerosas cohortes. Todas ellas, de forma consistente han mostrado que el valor predictivo para el ictus y/o tromboembolismo para esta escala es modesto, mostrando un estadístico-c en torno a 0.6. Una revisión sistemática reciente, muestra una mínima utilidad clínica de la escala CHADS₂ en la predicción del riesgo a lo largo de los distintos estratos de riesgo (42).

La validación original de este esquema ha clasificado la puntuación CHADS₂ de 0 como riesgo bajo, 1-2 como riesgo moderado y ≥ 3 como riesgo elevado. Eso quiere decir que un paciente con un ictus previo, podía ser considerado como riesgo intermedio. Con esta clasificación el 60-65% de los pacientes con FA serían clasificados de riesgo moderado/intermedio, recomendándose el uso de warfarina o aspirina (43).

Posteriormente se consideró a los pacientes con CHADS₂ = 1 como riesgo moderado/intermedio (44).

Por último, se ha demostrado que no todos los pacientes con CHADS₂ = 0 tienen un bajo riesgo. Un estudio reciente que incluyó a más de 70000 pacientes con FA, ha demostrado que en pacientes con CHADS₂ = 0, la tasa de tromboembolismo puede variar entre 0.8 y 3.2%/año, y en el caso de CHADS₂ = 1, el riesgo puede llegar a 8.1%/año (45) (Figura 6).



		Person-years	Events	Stroke rate (95% CI)
CHADS₂	0	17,327	275	1.59 (1.41–1.79)
CHA₂DS₂-VASc	0	6919	58	0.84 (0.65–1.08)
	1	6811	119	1.75 (1.46–2.09)
	2	3347	90	2.69 (2.19–3.31)
	3	250	8	3.20 (1.60–6.40)

Figura 6. Tasa de ictus/tromboembolismo según la escala CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc. Adaptado de Olesen JB et al. *Thromb Haemost* 2012

Además, la clasificación CHADS₂ no incluye muchos factores de riesgo de ictus que han surgido en los últimos años y que deberían ser considerados para perfeccionar las escalas de estratificación y adjudicar un riesgo más exacto a un paciente con FA. Por ejemplo, el sexo femenino incrementa el riesgo de TE en el *Euro Heart Survey* y otras cohortes (46-48). La enfermedad vascular entendida como infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica y placas aórticas complejas todas aumentan el riesgo de TE en la FA (49).

El CHA₂DS₂-VASc (50) surge con la idea de ampliar el esquema CHADS₂ y

perfeccionar la escala NICE 2006 (51), considerando factores de riesgo adicionales de ACV que pueden influir en la decisión de anticoagular o no. Este enfoque basado en factores de riesgo para los pacientes con FA no valvular puede expresarse con el acrónimo, CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 [doble], diabetes mellitus, ACV [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años y categoría de sexo [femenino]). Este esquema está basado en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia clínica de ACV o ataque isquémico transitorio o edad \geq 75 años y se asigna 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad 65-74 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca reciente, enfermedad vascular (infarto de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica, incluida revascularización previa, amputación debida a enfermedad arterial periférica o evidencia angiográfica de enfermedad arterial periférica, etc.) y sexo femenino. Si quisiéramos categorizar a los pacientes en base a esta escala tendríamos que: riesgo bajo=0, riesgo moderado=1 y riesgo alto \geq 2.

En el artículo donde se validó esta escala por primera vez también se hicieron comparaciones con otros esquemas de estratificación. Como ya se ha comentado anteriormente la categorización del riesgo varió mucho entre los diferentes esquemas. Así por ejemplo, la escala CHA₂DS₂-VASc agrupó hasta el 75% de sus pacientes en alto riesgo con una tasa de incidencia de ictus del 3% pacientes-año (la tercera tasa más alta). El 9.2% de los pacientes fueron considerados de bajo riesgo y tuvieron cero eventos TE, son pacientes de *verdaderamente bajo riesgo*, mientras que la escala CHADS₂ en esta cohorte presentó un 1.4% de tasa en bajo riesgo y la SPAF 1999, 1.8%. La media de las tasas correspondientes a riesgo moderado en las diferentes escalas fue de 3% [SPAF 1999 (17), Framingham (20), CHADS₂ (38), AFI 1994 (39), CHADS₂ modificado (52), ACCP 2008 (53), ACC/AHA/ESC 2006 (54)], sin embargo

con la escala CHA₂DS₂-VASc fue del 0.6%. Cuando se expresa como un sistema de puntuación (figura 7), vemos como con el aumento del score se produce incremento del riesgo de TE (p=0.003).

CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	No.	Number of TE Events	TE Rate During 1 y (95% CI)	TE Rate During 1 y, Adjusted for Aspirin Prescription, ^a %
0	103	0	0% (0-0)	0
1	162	1	0.6% (0.0-3.4)	0.7
2	184	3	1.6% (0.3-4.7)	1.9
3	203	8	3.9% (1.7-7.6)	4.7
4	208	4	1.9% (0.5-4.9)	2.3
5	95	3	3.2% (0.7-9.0)	3.9
6	57	2	3.6% (0.4-12.3)	4.5
7	25	2	8.0% (1.0-26.0)	10.1
8	9	1	11.1% (0.3-48.3)	14.2
9	1	1	100% (2.5-100)	100
Total	1,084	25	<i>P</i> Value for trend 0.003	

Figura 7. Tasa ajustada de accidente cerebrovascular de acuerdo con la puntuación CHA₂DS₂-VASc. Lip *et al. Chest* 2010.

Un artículo más reciente (55) comparó de nuevo todos los esquemas existentes en una población de 79884 pacientes reclutados desde 1990 hasta diciembre 2008 y con un seguimiento medio de 4 años (hasta el primer día de tomar warfarina o hasta el primer control de ésta). El estudio se centró principalmente en el cálculo de los estadísticos C de todos los esquemas, e incluso determinó los estadísticos C de las escalas CHA₂DS₂-VASc, CHADS₂ clásico y CHADS₂ modificado tanto considerando las variables continuas como categóricas. Concluyó que todos los esquemas tenían un modesto valor predictivo, pero que las escalas CHADS₂ modificado, CHA₂DS₂-VASc y Framingham identificaban a los pacientes de bajo riesgo que *verdaderamente* eran de *bajo riesgo*. Sus estadísticos C fueron CHADS₂ (0,69 [IC95% 0,67–0,71]), Framingham (0,65 [IC95% 0,63–0,68]) and CHA₂DS₂-VASc (0,67 [IC95% 0,65– 0,69]).

3.2 VALORACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO

Además de la evaluación del riesgo de ictus, es importante valorar el riesgo de sangrado, especialmente el de hemorragia intracraneal (HIC) que es la complicación más temida del tratamiento anticoagulante, principalmente en los casos en los que se plantea la tromboprolifaxis. El riesgo de ictus está muy relacionado con el de sangrado. Los pacientes que se consideran de alto riesgo de trombosis, también son los que más riesgo de hemorragias presentarán (como veremos a continuación). Realizar un correcto balance entre el beneficio del tratamiento y el riesgo de hemorragia es complicado y en muchas ocasiones lleva al infratratamiento o a la discontinuación del mismo (56).

3.2.1 Factores de riesgo de hemorragia

1. Edad: Muchos estudios han incluido la edad entre las variables a relacionar con el sangrado y en la mayoría de ellos ésta ha resultado ser un FR (57). Concretamente con una edad de ≥ 75 años es más probable sufrir eventos hemorrágicos que con menos de 75 años. El riesgo de HIC relacionada con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) es especialmente sensible a la edad, sobre todo por encima de los 85 años (58). Se ha objetivado una odds ratio de 2,5 de HIC en mayores de 85 años versus el grupo de 70-74 años. Las razones que explicarían estos resultados son, que los ancianos tienen un metabolismo más reducido que los jóvenes por lo que necesitan menos dosis que éstos; que las personas mayores presentan más comorbilidades y toman más medicación concomitante que podría interferir con los AVK; tienen más riesgo de caídas; suelen tener más probabilidad de divertículos intestinales, angiodisplasia de colon o cáncer intestinal, con lo cual el riesgo de sangrados a este nivel también es mayor. Otra causa de hemorragia que aumenta con la edad es la falta de cumplimiento al tratamiento, a veces por falta de conocimiento a cerca de la importancia del mismo,

otras por escasa explicación del sanitario y otras por el estado mental de los ancianos, algunos con demencia.

2. HTA: Es un factor crítico, ya que sí se ha comprobado una prevalencia más alta de hipertensos entre pacientes que han sufrido sangrados frente a los que no (59). Pero por otro lado los estudios en los que la HTA tuvo significancia fue cuando ésta era superior a 140 mmHg de sistólica incluso 160 mmHg.

3. Historia previa de sangrado: principalmente sangrados digestivos.

4. Antecedentes de IC, IAM o anemia

5. Hepatopatías: potencian la respuesta de los AVK por una síntesis disminuida de factores de la coagulación.

6. Insuficiencia renal (IR): Pocos estudios han valorado a la IR como FR de sangrado. Uno de ellos determinó que con cada 30 ml/min/1.73 m de disminución de la TFGe, había una hazard ratio para sangrado de 1,44 (IC95% 1,08-1,94, p = 0,015) (23).

7. Ictus previo: Tener antecedentes de ictus es un potente factor de riesgo de ictus tromboembólico, es también un factor de riesgo para hemorragia intracraneal.

8. Cáncer: Es bien conocida la relación cáncer Vs trombosis venosa profunda, pero también los pacientes con neoplasias malignas tienen riesgo elevado de sangrados derivados del tratamiento con AVK. Esto es por las fluctuaciones del INR producidas por el tratamiento concomitante y comorbilidades.

9. Polifarmacia: Es frecuente el uso de antiplaquetarios en estos pacientes. Un estudio determinó una odds ratio de 1,53; IC95%, 1,05-2,22, p<0.05 (60). Otro estudio indicó que el límite está en 3 o más fármacos además del AVK para que haya un incremento del riesgo de sangrado (OR 2,45, p= 0.007) (61).

10. Factores genéticos: Polimorfismos tanto del citocromo P 450-2C9 como de los genes que codifican para la enzima epóxidoreductasa vitamina K hacen que haya una alteración del metabolismo y de la acción de los AVK.

11. Rango del INR: Una anticoagulación intensiva es uno de los FR más importante de sangrado. Estudios indican que un INR > 3.0 tiene una incidencia de hemorragia dos veces mayor que un INR entre 2,0-3,0, al menos en determinados grupos de pacientes (56). Pero no sólo el INR objetivo se asoció con riesgo de sangrado, también el INR individual y que cada paciente presenta en un momento determinado. También el control de la anticoagulación es un factor a tener en cuenta. Entre los pacientes que se randomizaron a recibir warfarina en el estudio SPORTIF III (62) los que tuvieron un tiempo en rango terapéutico (TRT) <60% tuvieron más tasas de hemorragias comparado con los que el TRT era >75% (3,85%/año vs 1,58%/año).

3.2.2 Escalas de estratificación del riesgo de sangrado

Estos factores que acabamos de ver, relacionados con las personas y con el tratamiento han sido asociados o combinados en reglas de predicción clínica que ayudan al médico a identificar a aquellos pacientes de alto riesgo de sangrado para la terapia anticoagulante (59). La necesidad de estas escalas viene de la evidencia de estudios que afirman que el miedo a la hemorrágica iatrogénica hace que los AVK se prescriban menos de lo necesario. Así un estudio canadiense afirmó que sólo el 10% de los pacientes con FA conocida y sin contraindicaciones para la warfarina, que ingresaron en el hospital por ictus, llevaban profilaxis anticoagulante (63). Insólito también es que sólo el 18% de pacientes con FA e ictus previo esté anticoagulado. Si a esto sumamos, como mencionamos previamente, que el TRT que pasan los pacientes no suele ser el adecuado, hace una idea de la necesidad imperiosa de crear escalas de estratificación de

riesgo de hemorragia que ayuden a los clínicos a evaluar el riesgo/beneficio de la terapia antitrombótica.

De esta forma, Landefeld y colaboradores en 1989 (64) crearon la escala OBRI que posteriormente fue modificada (65) a mOBRI y validada por varios grupos anticoagulados por diferentes indicaciones, incluida la FA. El seguimiento de todas las poblaciones variaba entre los 12 y los 48 meses. Dicha escala consideraba como FR, la edad >65 años, historia previa de ictus, antecedentes de sangrado gastrointestinal, IAM reciente, hematocrito <30%, creatinina >1.5 mg/dl y DM. A cada variable se le asignó 1 punto y un valor de ≥ 3 puntos era considerado de alto riesgo. En la primera cohorte de validación la incidencia de sangrado mayor fue de 5%, 8% y 12% a los 3, 12 y 48 meses respectivamente. Pese a que varios grupos validaron dicha escala, ésta presenta algunos inconvenientes como que la definición de sangrado mayor considerada por los diferentes grupos variaba de unos a otros. Por otro lado, un porcentaje considerable de pacientes era clasificado como mínimo de riesgo moderado, dado que tener más de 65 años ya puntuaba con 1 punto, y la población de pacientes con FA es mayoritariamente de más de esa edad.

No fue hasta el 2006 cuando Gage y colaboradores crearon otro esquema (66) para evaluar el riesgo de hemorragia, el HEMORR₂HAGES. Esta escala valoraba con 1 a: enfermedad renal o hepática, abuso de alcohol, cáncer, edad >75 años, disminución en el número de plaquetas o en su función, HTA no controlada, anemia, factores genéticos (polimorfismos del CYP2C9), excesivo riesgo de caídas e ictus previo; y 2 puntos a historia previa de sangrados. El propio artículo comparó su escala con las hasta entonces existentes y halló un C-estadístico para la misma en pacientes no tratados previamente de 0.66 (frente al 0.65 de la escala de Landefeld) (64) y para pacientes tratados con warfarina de 0.67 (frente a 0.65 del mOBRI). Los inconvenientes de este

esquema son su difícil dificultad para aplicarlo ya que los datos genéticos o la funcionalidad de las plaquetas son datos que no se tienen a priori. Por otra parte, variables importantes como el tratamiento concomitante con antiplaquetarios no se tuvieron en cuenta. La incidencia acumulada para los estratos de bajo, intermedio y alto riesgo fueron, 2,1%, 5,0% y 8,8%, respectivamente.

Ese mismo año, Shireman y colaboradores (67) crearon también otro esquema de estratificación de riesgo hemorrágico para pacientes con FA. Sus variables fueron, edad >70 años, sexo femenino, tratamiento antiplaquetario, sangrados recientes o pasados, abuso de alcohol o drogas, anemia y DM. Para calcular el riesgo individual de sangrado hace falta un complejo cálculo matemático por lo que su aplicabilidad es limitada.

En resumen, hay diferentes escalas de predicción del riesgo hemorrágico, pero algunas de ellas no incluyen FR de suma importancia como son, el tratamiento con antiagregantes plaquetarios, la pobre calidad de la anticoagulación, o edad elevada.

Por todo ello en 2010, Pisters y colaboradores (68) crearon un esquema sencillo de memorizar, ya que era más corto, y compuesto de FR todos ellos disponibles antes de iniciar un tratamiento de trombopprofilaxis. El acrónimo de dicha escala fue HAS-BLED. Otorgaron 1 punto para cada uno de los siguientes FR: HTA no controlada, enfermedad renal y/o hepática, ictus, sangrados previos, INR lábil, edad >65 años y drogas como fármacos antiplaquetarios/alcohol concomitante (más de 8 unidades/semana). Una puntuación de ≥ 3 corresponde al estrato de alto riesgo. El propio artículo reconoce que el riesgo de sangrado, valorado por el HAS-BLED, incrementa con el riesgo de ictus, es decir, con la escala CHADS₂. Es por ello que establece que si la puntuación en la escala HAS-BLED es mayor que la de la escala CHADS₂, hemos de concluir que hay más riesgo de que beneficio con la ACO. Sólo en el caso de un valor

de CHADS₂ =1, entonces aquí el HAS-BLED debe ser por lo menos ≥ 3 . El estadístico-C que obtuvo la escala para predecir sangrados en pacientes no anticoagulados fue de 0.85 (frente a 0,81 de la escala HEMORR₂HAGES) y en pacientes con tratamiento antiplaquetario fue de 0,91 (versus 0,83). Esta escala ha sido validada ya en varias ocasiones. La primera de ellas en una población de pacientes del mundo real donde se comparó además con el esquema HEMORR₂HAGES. El estadístico-C que se obtuvo fue de 0,8 indicando el buen valor predictivo de este esquema (69-71). Además HAS-BLED ha sido validada con nuevos anticoagulantes orales, en pacientes durante la terapia puente y también durante cateterismo coronario percutáneo (72). Por todo ello esta escala ha sido incluida en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología 2010 y 2012 (73) y en las guías Canadienses 2011 (74).

Posteriormente, el estudio ATRIA planteaba la utilización de una escala ponderada, en la que se contempla con 3 puntos la presencia de anemia, y la insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina $< 30\text{mg}/\text{min}$); con 2 puntos si la edad es mayor de 75 años, y con un punto el sangrado previo y la hipertensión (75). El estadístico C que otorgaban a esta escala fue de 0.74, per las limitaciones que tiene son la no inclusión de HTA no controlada o el uso de medicación concomitante, conocidos FR de sangrado con warfarina (tratamiento administrado a la población de la que fue sacada la cohorte del estudio).

3.3 BENEFICIO CLÍNICO NETO DE LA ANTICOGULACIÓN

Para tomar la decisión de la tromboprofilaxis, ya hemos visto que debemos realizar una exhaustiva valoración del riesgo de ictus frente al riesgo de hemorragia y de esta forma calcular el beneficio clínico neto. Este beneficio puede ser determinado de muchas

formas, por ejemplo, en un estudio se estableció que si la reducción del ictus isquémico superaba al riesgo de hemorragia en 1,5 veces, la trombopprofilaxis debía ser considerada (76). Para los NACO se obtuvo un beneficio clínico positivo para dabigatrán y apixabán con un $CHA_2DS_2-VASc = 1$ y los pacientes con $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ los tres ACODs fueron superiores a warfarina, con un beneficio clínico neto positivo independientemente del riesgo de hemorragia (77).

Pisters y colaboradores (68) en su artículo de presentación de la escala HAS-BLED, sugieren que para que un paciente tuviera más riesgo que beneficio con la anticoagulación la escala HAS-BLED debía dar una puntuación mayor que la $CHADS_2$.

En cualquier caso se recomienda una evaluación formal del riesgo hemorrágico para todos los pacientes con FA, y para los pacientes con puntuación $HAS-BLED \geq 3$, se recomienda precaución y revisiones regulares, así como esfuerzos para corregir los factores de riesgo hemorrágico reversibles. La escala $HAS-BLED$ *per se* no debería utilizarse para excluir a los pacientes del tratamiento con ACO, pero permite a los facultativos realizar una evaluación respaldada del riesgo de hemorragia (en lugar de confiar en conjeturas) y, lo que es más importante, les hace pensar en los factores de riesgo hemorrágico corregibles.

En cuanto a las guías de práctica clínica difieren unas de otras en recomendar tratamiento o no según qué valor de riesgo trombótico. Centrándonos en dos:

- Guía de la Sociedad Europea de Cardiología 2012 (78): se basa en el CHA_2DS_2-VASc . Hombres con un valor de 0 o mujeres con un valor de 1 no recibirían ACO. Si el valor es de ≥ 1 en hombres debería de ser considerado y si es ≥ 2 en mujeres, es recomendado.
- Guía de la Sociedad Americana del Corazón/Colegio Americano de

Cardiología/Sociedad del Ritmo Cardíaco (AHA/ACC/HRS) 2014 (79):
También basada en el CHA₂DS₂-VASc. Para un valor de 0, ningún tratamiento;
valor 1, nada o AAS o ACO; y valor ≥ 2 ACO.

En ambas guías la ACO puede ser con AVK o ACOD. Recientemente se ha creado una escala para identificar, antes de iniciar el tratamiento con AVK, qué pacientes son los que van a ir bien tratados con los AVK, es decir tendrán un TRT de 65%-70% (SAmE-TT₂R₂ de 0-2), y cuáles no estarán bien controlados con estos anticoagulantes y será preferible tratarlos con los nuevos (SAmE-TT₂R₂ ≥ 2). [SAmE-TT₂R₂ = sexo femenino, edad < 60 años, historia médica (HTA, DM, enfermedad arterial coronaria o IAM, enfermedad arterial periférica, IC congestiva, ictus previo, enfermedad pulmonar, renal o hepática) (1 punto en conjunto), tratamientos con interacciones (amiodarona por ejemplo), cada variable con 1 punto; y tabaquismo y raza negra con 2 puntos cada uno] (80).

3.4 MORTALIDAD ASOCIADA A LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La mortalidad está incrementada hasta el doble en los pacientes con FA. Las causas de mortalidad en estos pacientes se clasifican como: muertes no-cardiovasculares y muertes cardiovasculares. Éstas últimas serían todas aquellas muertes sin una clara causa no-cardiovascular. Y las muertes cardiovasculares que no tienen otra causa definida (ruptura de aneurisma, embolia pulmonar...) deberían clasificarse como muertes relacionadas con la FA si ésta estaba presente los 7 días anteriores al evento (81).

En un estudio de más de 5000 pacientes con diagnóstico de FA se realizó un seguimiento durante un año de los mismos, y se objetivó una mortalidad global del 5,3% (67% de muerte cardiovascular) (82). Se evidenció un mayor porcentaje en los pacientes que habían sido diagnosticados de un primer episodio de FA (5,7%) y en aquellos que tenían FA permanente (8,2%) respecto a las formas paroxísticas y persistentes ($p < 0,001$). La mortalidad aumentada en los pacientes con primer episodio detectado persistió más allá de la fase aguda y se estabilizó a los 6 meses, a diferencia de la cohorte de Framingham, en la que el aumento de mortalidad, en los hombres con FA, se producía sólo en los primeros 30 días desde su detección sin encontrar diferencias posteriores en el seguimiento (83). La mortalidad entre los que sufrieron un ictus isquémico fue del 21%, con hemorragia intracraneal el 67%, y en los que habían tenido hemorragias mayores de otro tipo, un 10%. Como factores que asociaban a mayor mortalidad se objetivaron: la edad, datos de IC, sangrados previos, taquicardia ventricular, insuficiencia renal y cáncer; si bien estos parámetros se deberían de considerar factores de mal pronóstico más que factores causativos de mortalidad. El uso de IECA y la conversión a ritmo sinusal se asoció con una disminución del riesgo de muerte global. Y el tratamiento con estatinas con reducción de la mortalidad por tromboembolismo, sangrado mayor o IC (82).

Otro estudio publicado en 2005 por Marini y colaboradores (84) evaluaron a todos los pacientes que durante 5 años ingresaron con diagnóstico de ictus isquémico y tenían un ECG al ingreso. En dicho estudio se quiso determinar, entre otras cosas, la probabilidad de recurrencias de ictus y el rango y FR de mortalidad de los pacientes con ictus. De los 3530 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, 2661 no tenían FA y 869 sí la presentaban. A todos ellos se les siguió durante un año objetivándose que los

pacientes con la arritmia tenían más riesgo de recurrencia que los que no la presentaban (6,9% versus 4,7%; $p=0,0398$).

En cuanto a la mortalidad a los 30 días y al año fue superior en los pacientes con FA que sin ella (32,5% y 49,5% versus 16,2% y 27,1%, respectivamente) disminuyendo en ambos grupos con el paso de los años. La mortalidad al mes es mucho más superior en este artículo que la reportada en otros. Esto puede ser por la presencia de infartos anteriores totales que había en este grupo y que tienen una tasa de mortalidad mayor. El hecho de que la mortalidad en pacientes con FA e ictus sea más elevada que en aquellos sin FA e ictus, podría explicarse porque los primeros tienen más recurrencias al año que los segundos, pero en el análisis multivariante, la tasa de recurrencias al año no salió significativa, así que los autores explican este dato con que la edad de los pacientes con FA es mayor y por tanto estos tienen más fragilidad.

Entre los predictores de mortalidad tanto a los 30 días como al año, en el análisis multivariante, se objetivaron la edad, la DM, la alteración de la consciencia, los infartos lacunares, los infartos de la circulación anterior total y emergiendo con gran fuerza, la FA. Hasta el 17% de todas las muertes que ocurren durante el primer año en pacientes que han sufrido un ictus y presentan FA, son atribuibles a la arritmia. Así, la fibrilación auricular es un potente predictor de la mortalidad después de un primer episodio de ictus isquémico.

4. MECANISMOS DE TROMBOGÉNESIS EN LA FA

Como ya hemos explicado, en la fibrilación auricular hay un riesgo aumentado de ictus, pero también de otros tromboembolismos. Esta asociación, FA-trombosis ha sido bien

estudiada. Varias son las causas que confluyen en la formación del trombo y varios los mecanismos fisiopatológicos que tienen como sustrato este estado trombogénico. Rudolf Virchow, a mediados del siglo XIX, ya describió una serie de eventos que eran necesarios para la formación de un trombo. Más de 150 años después, la Triada de Virchow es aplicable a la FA para entender las complicaciones trombóticas de ésta (85). (Figura 8).

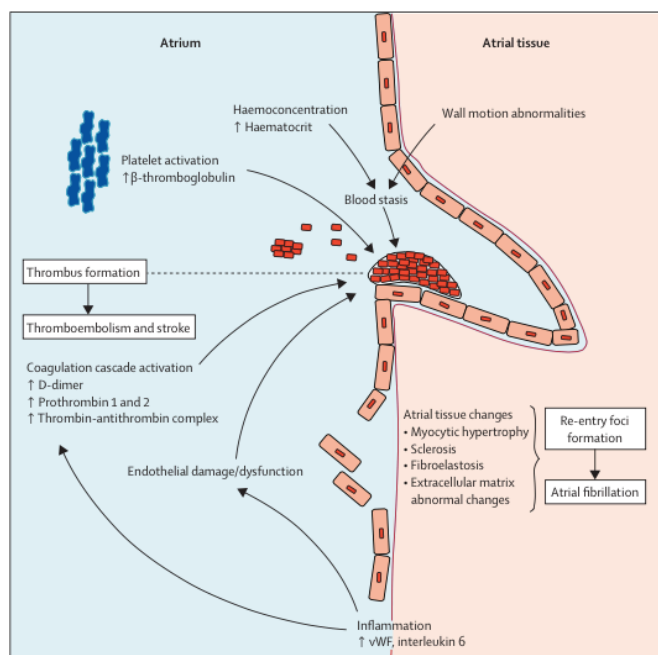


Figura 8. Componentes de la triada de Virchow para la trombogénesis en la FA. Watson *et al. Lancet* 2009.

4.1 CAMBIOS ANATÓMICOS Y ESTRUCTURALES

Hay diversas cardiopatías que pueden desencadenar cambios, alteraciones anatómicas en la pared, tanto de la aurícula como del ventrículo. El llamado remodelado estructural es el que facilita el inicio, pero también la perpetuación de la FA. Esto conlleva a que todos aquellos pacientes que padecen una FA estén sufriendo, permanentemente, cambios anatómicos como consecuencia de la misma (86). Por

ejemplo, una de las zonas de la aurícula izquierda donde se forman más trombos es en la orejuela, un apéndice de aquella que da lugar a una estasis sanguínea en su interior, pero que no sólo por esto predispone a trombos, sino también por las alteraciones (daño) que se producen en el endocardio de la misma (87).

Además de estos cambios producidos en el endocardio, el miocardio también sufre un daño relevante. La matriz extracelular experimenta: fibrosis intersticial y de reemplazo, cambios inflamatorios y depósito amiloide. La interrupción de la matriz extracelular, no sólo produce defectos en la conducción, perpetuando la FA, sino que además induce a la inflamación y fibrosis del endocardio.

Por otra parte, no todos los cambios estructurales en la FA ocurren en el corazón. La presencia en la aorta de placas de ateroma complejas son un factor de riesgo de ictus. Pero si estas placas son simples pero se le añade factores de riesgo vascular o de enfermedad aterotrombótica, podríamos identificar pacientes de riesgo elevado de ictus en la FA (88).

4.2 ESTASIS SANGUINEO

Aunque es cierto que la falta de contracción auricular provocada por la FA produce un flujo sanguíneo enlentecido, la progresiva dilatación de la aurícula que ocurre en esta arritmia contribuye también a la estasis sanguínea. Ambos hechos están involucrados en la trombogénesis y se comportan como factores de riesgo independientes de ictus (89). Si además de FA se asocia algunas valvulopatías como la estenosis mitral, el riesgo de sufrir un evento tromboembólico aumenta considerablemente.

El flujo estático en la aurícula izquierda y orejuela puede ser observado como densidades ecográficas espontáneas o contraste de ecos espontáneos (CEE), por medio

de un ecocardiograma por vía transesofágica (ETE). En diversos estudios, el CEE se ha mostrado como un factor de riesgo independiente para el tromboembolismo cardiovascular y esta señal ecográfica puede ser visualizada en algunos pacientes hasta 3 meses después de la cardioversión a un ritmo sinusal. Por esta razón, el tratamiento anticoagulante debe mantenerse durante un tiempo después de la cardioversión (90,91).

4.3 ALTERACIÓN EN LOS COMPONENTES SANGUINEOS

A nivel sanguíneo, tanto el sistema plaquetario como el de la cascada de la coagulación están involucrados en la trombogénesis. En la FA ambos constituyentes y otras proteínas de la sangre se encuentran alterados, produciendo un estado de hipercoagulabilidad (85). Así pues, podemos decir que la FA cursa con índices protrombóticos anormales (92) de los cuales, algunos de ellos se han propuesto como marcadores de riesgo trombótico que podrían ayudar a redefinir las escalas de estratificación de riesgo de ictus en la FA (93).

5. BIOMARCADORES EN LA FIBRILCIÓN AURICULAR

Pese a las sencillas escalas de estratificación del riesgo trombótico (CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc) y hemorrágico (HAS-BLED) que tenemos, y que ayudan al clínico a valorar la necesidad de tratamiento o no en un paciente, todavía éstas muestran una capacidad limitada para predecir eventos tromboembólicos, con un área bajo la curva pequeña y estadísticos-C muy modestos. Es por ello, que varios estudios han propuesto que la incorporación de biomarcadores a estas escalas podrían mejorar el poder

predictivo de las mismas e identificarían más exactamente a los pacientes de verdadero bajo riesgo de tromboembolismo, ya que muchos se relacionan con eventos trombóticos o hemorrágicos o ambos. Por otro lado también nos ayudarían a entender mejor la fisiopatología de FA ya que se encuentran implicados en las vías que dan lugar a la misma (94) (Figura 9).

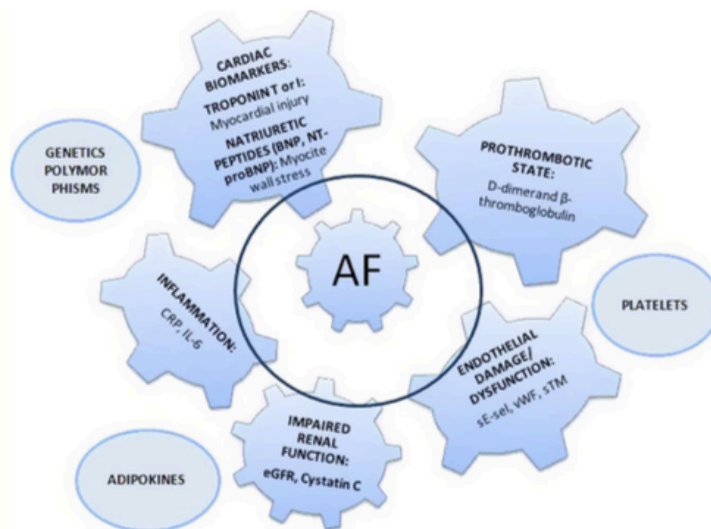


Figura 10. Diferentes vías implicadas en la fisiopatología de la FA relacionada con biomarcadores. Vilchez *et al Int J Clin Pract.* 2014.

5.1 BIOMARCADORES CARDIACOS

Daño miocárdico

Las troponinas cardíacas son proteínas contráctiles de los cardiomiocitos que se liberan durante la necrosis miocárdica, y por lo tanto son biomarcadores sensibles y específicos de lesión miocárdica (95). Se ha observado elevación en la concentración de troponina (ya sea troponina T o I) en pacientes con enfermedad coronaria estable (96), insuficiencia cardíaca (97), y también en individuos aparentemente sanos de edad

avanzada (98) asociándose a un peor pronóstico y una mayor mortalidad, independientemente de factores riesgo convencionales.

El primer estudio que mostró como niveles circulantes de Troponina I (TnI) se asociaban a eventos adversos y mortalidad en pacientes con FA, fue en una cohorte de pacientes hospitalizados (99). Un subestudio del ensayo RE-LY (dabigatrán vs warfarina en la prevención del ictus en FA), demostró que en pacientes con FA y factores de riesgo para ictus, se podía detectar la presencia de TnI, cuya elevación se asociaba a un mayor riesgo de ictus y mortalidad. Además, la concentración de TnI mejoraba la capacidad predictiva de las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc de muerte cardiovascular (100). De forma similar, dichos resultados se confirmaban en el ensayo ARISTOTLE (apixabán vs warfarina en la prevención del ictus en FA (101). Sin embargo, los datos obtenidos de los ensayos clínicos, pueden no reflejar fielmente la vida real, ya que los pacientes que entran en un ensayo son cuidadosamente escogidos y el seguimiento es más estrecho. En este sentido, se ha confirmado como en una cohorte de pacientes con FA bajo tratamiento anticoagulante oral de la vida real, los valores de troponina, en este caso T ultrasensible, fueron predictores de eventos cardiovasculares y mortalidad, mejorando la capacidad predictiva de las escalas de riesgo (102).

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriúreticos tipo B (BNP) y la porción N-terminal de la prohormona, (NT-proBNP), son sintetizados por los miocitos, principalmente en el ventrículo izquierdo, en respuesta a un elevado estrés de pared ventricular, por lo que se han propuesto como un marcador de disfunción del ventrículo izquierdo (103). El BNP ha demostrado ser un potente marcador de riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca (104),

síndrome coronario agudo (105) y cardiopatía isquémica estable (106) y recientemente en pacientes asintomáticos (107). También se ha demostrado que es un predictor de desarrollo de FA en pacientes con infarto agudo de miocardio (108).

De igual forma, un subestudio del ensayo RE-LY (100) así como del AIRSTOTLE (109), vuelven a demostrar que los valores de NT-proBNP eran predictivos de nuevos eventos tromboembólicos así como de mortalidad cardiovascular, tras ajustar por los factores de riesgo clínico y mejorando la capacidad predictiva de éstos. Dichos resultados se confirman en un estudio de pacientes con FA anticoagulados de la vida real, NT-proBNP fue predictivo de nuevo episodio isquémico y mejoraba de forma significativa la capacidad predictiva de la escala CHA₂SDS₂-VASc para el ictus y la mortalidad (110).

5.2 BIOMARCADORES DE FUNCIÓN RENAL

La FA es frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente en los estadios más avanzados, y su prevalencia aumenta con la edad (111). La prevalencia de la FA aumenta con la tasa estimada de filtrado glomerular (112) y por otra parte la enfermedad renal aumenta el riesgo de ictus en pacientes con FA independientemente de otros factores de riesgo (113).

Respecto a la función renal y el pronóstico en pacientes con FA, se ha demostrado que una reducción del filtrado glomerular o la presencia de proteinuria se asocian a un mayor riesgo de ictus (113). Por otra parte la presencia de insuficiencia renal se asocia a un peor pronóstico con el desarrollo de eventos cardiovasculares, mortalidad y sangrado, incluso tras ajustar por las escalas de riesgo (114). En el ensayo

ARISTOTLE, la reducción del filtrado glomerular (independientemente del método utilizado para su cálculo) se asociaba con una mayor tasa de sangrado e ictus en el brazo de warfarina (115).

A pesar de que la insuficiencia renal es un factor de riesgo mayor tanto para el tromboembolismo como para otros eventos cardiovasculares, no está incluida en las escalas de riesgo trombótico, a pesar de que se ha propuesto que la “c” de la escala CHA₂DS₂-VASc pudiera indicar insuficiencia renal severa (“*chronic severe renal impairment*”) (116). Sin embargo, un reciente estudio ha demostrado como el añadir la enfermedad renal crónica tanto a la escala CHADS₂ como a la escala CHA₂DS₂-VASc, no mejora su poder predictivo (117).

Los biomarcadores de función renal, tal y como son la cistatina C o la beta-traza proteína, se han considerado como biomarcadores de disfunción renal microvascular (118-119). En un subestudio del ensayo ARISTOTLE, se ha mostrado como una elevada concentración cistatina C añadida a la ecuación para el cálculo del filtrado glomerular, se asociaba a una mayor tasa de ictus, mortalidad y sangrado (115). La elevación de beta-traza proteína plasmática también se ha asociado a mal pronóstico en una cohorte de pacientes con FA anticoagulados, con un mayor tasa de ictus, mortalidad y sangrado (120).

5.3 MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ESTRÉS

Se ha descrito un estado proinflamatorio en asociación con el estado protrombótico descrito en la FA (121). Ahora sigue siendo controvertido si la inflamación es causa, consecuencia o coincidencia en la FA, ya que los estudios que tratan de asociar los biomarcadores a la FA son controvertidos (122).

La proteína C reactiva (PCR), es el biomarcador inflamatorio más utilizado, se sintetiza en el hígado como un reactante de fase aguda (123). Se ha mostrado la asociación entre PCR y el evento combinado de ictus y mortalidad en pacientes con FA (124). En la población del ensayo SPAF III (*Stroke prevention in Atrial Fibrillation III*) mostró el valor predictivo de la PCR para la mortalidad global y un combinado entre ictus isquémico, infarto agudo de miocardio y muerte vascular (125). En un subestudio del ARIC, Hermida y colaboradores confirmaron el valor de la PCR de alta sensibilidad como predictor de mortalidad junto con una mejoría de la capacidad predictiva de la escala CHADS2 al añadir dicho biomarcador (126).

El marcador proinflamatorio que mejor se ha relacionado con la FA, es la interleukina-6, es una citoquina circulante producida por monocitos, macrófagos, linfocitos T y células endoteliales, pudiendo producir un estado protrombótico (127). Se ha demostrado que dicha citoquina está elevada en pacientes con FA, aunque su elevación está más relacionada con los factores de riesgo que con la arritmia per se (128). Un reciente estudio de nuestro grupo, ha sido el primero en demostrar que valores elevados de interleukina-6 tienen un valor pronóstico añadido y complementario a las escalas de estratificación de riesgo utilizadas en la FA, pudiendo dicho marcador utilizarse para redefinir el riesgo en la FA más allá de la estratificación clínica (129).

El GDF-15 o factor de crecimiento de diferenciación 15 se expresa en multitud de células, tanto adipocitos como miocitos y siempre como respuesta a la inflamación y al estrés. Es un emergente biomarcador pronóstico independiente de eventos cardiovasculares en sujetos con enfermedad arterial coronaria, IC y en individuos aparentemente sanos. Recientemente se ha estudiado en la FA (ver discusión).

5.4 MARCADORES DE HIPERCOAGULABILIDAD

Se ha descrito un estado hipercoagulable en paciente con FA, cumpliendo los tres brazos de la famosa triada de Virchow: cambios en el flujo (evidenciado por la estasia sanguínea en la aurícula), en la pared vascular (dilatación auricular progresiva, daño endotelial y edema e infiltración fibroelástica de la matriz extracelular y en los componentes sanguíneos (marcadores de hipercoagulabilidad, función plaquetaria y fibrinólisis) (85).

La elevación de marcadores protrombóticos es más evidente en pacientes con FA e ictus, por ejemplo fragmento 1+2 de la protrombina o los complejos trombina:antitrombina. El dímero-D (un producto de la degradación de la fibrina y un marcador de trombogénesis) ha demostrado su valor pronóstico en predecir eventos tromboembólicos en pacientes con FA, incluso bajo tratamiento anticoagulante oral (130,131), aunque dichos resultados son controvertidos, ya que una larga cohorte de pacientes con FA anticoagulados, el dímero D no se asoció a ningún evento adverso (132). En sendos subestudios de los ensayos RE-LY y ARISTOTLE, se ha descrito una asociación entre el dímero-D y el riesgo de ictus, muerte cardiovascular y sangrado independientemente de los factores de riesgo clínicos (133).

5.5 BIOMARCADORES DE FUNCIÓN ENDOTELIAL

Por otra parte, se han estudiado diferentes marcadores de daño/disfunción endotelial, como el factor von Willebrand (FvW) o la trombomodulina y de activación del endotelio como la selectina-E soluble (sE-sel).

El FvW es una proteína multimérica, formada por 50-100 monómeros. Cada subunidad tiene un sitio de unión para el FVIII, para la glicoproteína Ib (GPIb) plaquetaria, GPIIb-IIIa, para la heparina y para el colágeno, alguno de los cuales depende de los cambios conformacionales. El FvW se sintetiza casi en exclusiva por las células endoteliales, aunque también se ha visto en megacariocitos y en gránulos α de las plaquetas (134). Además de servir como biomarcador de daño endotelial, también juega un papel fundamental en la adhesión y agregación plaquetaria y como componente de la triada de Virchow, en la formación del trombo.

Niveles elevados del FvW representan un factor de riesgo independiente de padecer un trombo en la orejuela en la FA. Además, el incremento en la expresión del FvW ha sido relacionado con la sobrecarga de la aurícula izquierda y parece estar vinculado con la presencia de un trombo adherido. En los pacientes con FA y antecedentes tromboembólicos, se ha objetivado sobreexpresión en el endocardio auricular, tanto de FvW como del factor tisular, principalmente en lugares donde el endocardio estaba denudado y había células inflamatorias, lo cual indica miocarditis persistente.

El FvW se encuentra elevado en enfermedades vasculares ateroscleróticas e inflamatorias (135), en SCA (134), y en FA. Los niveles del FvW han resultado relacionarse de forma independiente con FR de ictus en la FA y con las escalas de estratificación del riesgo (136). Pero además también se ha comprobado que puede ser predictor de eventos vasculares, que incluyen el ictus (137). Y se ha postulado como marcador que ayude a redefinir la escala de estratificación del riesgo para ictus y eventos cardiovasculares (138).

Así los biomarcadores, incorporados a las escalas de estratificación de riesgo, podrían ayudar a una mejor estratificación de los pacientes y a dar una predicción más

exacta del riesgo trombótico. Por otro lado, algunos nos ayudarían también a aumentar nuestro conocimiento sobre los procesos fisiopatológicos que envuelven a la FA. Pero, la identificación de marcadores plasmáticos tendría no solo un valor clínico, si no que además, ofrecería la posibilidad de desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

6. HIPÓTESIS

La patogénesis de la formación del trombo en la FA es multifactorial y no está relacionada solamente con el éstasis sanguíneo a nivel de la aurícula izquierda. Niveles anormales de marcadores de la coagulación, alteración de la función endotelial y un aumento de la activación plaquetaria se han descrito en la FA (triada de Virchow), lo cual refleja el estado de hipercoagulabilidad que supone esta patología. El factor de Von Willebrand (FvW) es un marcador del daño/disfunción endotelial y niveles plasmáticos elevados de este biomarcador se han objetivado en los pacientes con FA. Se ha demostrado la existencia de una asociación independiente entre niveles altos del FvW y algunos factores de riesgo de ictus en pacientes con FA, lo cual puede predecir de forma independiente tanto infartos cerebrales como otros eventos vasculares.

Por otra parte, el riesgo de ictus en la FA está íntimamente unido al riesgo de sangrado. El tratamiento con warfarina mostró una reducción del riesgo de ictus de hasta el 60% pero con una incidencia anual de hemorragia mayor del 1-3%. Es por ello que debemos hacer una exhaustiva evaluación del riesgo de trombosis frente al de hemorragia previa al inicio de la anticoagulación.

Por tanto, la identificación de nuevos marcadores plasmáticos de trombosis podrían ayudar a perfeccionar las escalas de estratificación de riesgo tromboembólico en la FA, e incluso representar una diana terapéutica.

Nuestra **hipótesis** es, determinar si el FvW podría ser usado para redefinir las escalas de estratificación del riesgo de eventos adversos, en pacientes con FA no valvular y anticoagulados de forma estable. Para ello, estudiaremos el valor pronóstico de este biomarcador en una gran cohorte de pacientes, evaluando eventos tromboembólicos, cardiovasculares y episodios de sangrado durante más de seis años de seguimiento.

II. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo fueron los siguientes:

- 1) Estudiar la asociación entre los valores plasmáticos de factor von Willebrand antigénico y los eventos adversos recogidos en una población de pacientes consecutivos con fibrilación auricular no valvular bajo anticoagulación oral estable con antivitaminas K.
- 2) Determinar si el valor pronóstico del factor von Willebrand es independiente respecto a las variables clínicas y a las escalas de estratificación para cada uno de los eventos adversos
- 3) Analizar la información pronóstica aportada por las escalas de estratificación de riesgo trombótico y de sangrado cuando se le añade la determinación del factor de von Willebrand como otra variable de riesgo independiente.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Pacientes

Hemos realizado un estudio longitudinal y prospectivo donde hemos reclutado un total de 824 pacientes de forma consecutiva con diagnóstico de FA no valvular permanente/paroxística, que acudían a control de su tratamiento a nuestra consulta de anticoagulación del Hospital General Universitario JM Morales Meseguer, Murcia.

Los criterios de inclusión y de exclusión que se tuvieron en cuenta fueron los siguientes:

- Criterios de inclusión:
 - Cualquier edad y sexo
 - Estar en tratamiento con acenocumarol más de 6 meses.
 - Para homogeneizar la cohorte, todos los pacientes tenían que presentar una ratio internacional normalizada (INR) estable los 6 últimos meses, es decir, con un valor entre 2.0-3.0. Con un tiempo en rango terapéutico (TRT) a su entrada del 100% o cercano.
- Criterios de exclusión:
 - FA valvular o ser portadores de válvulas cardiacas protésicas, FA reumática.
 - Haber tenido en los 6 últimos meses un episodio de síndrome coronario agudo, ictus (embólico o isquémico), inestabilidad hemodinámica, ingreso hospitalario de cualquier causa o intervención quirúrgica.
 - Necesidad de suspensión del acenocumarol y sustitución por heparina de bajo peso molecular (HBPM) como terapia puente para cualquier tipo de procedimiento invasivo.

- Han necesitado un cambio en la dosificación del tratamiento anticoagulante en las dos últimas revisiones por encontrarse fuera de rango.

Los antecedentes de neoplasia no se consideraron motivo de exclusión siempre que el paciente no recibiese en ese momento tratamiento con quimio ni radioterapia. Las hepatopatías de cualquier grado y las insuficiencias renales tampoco se excluyeron, siempre y cuando el paciente mantuviera el INR dentro del rango terapéutico marcado para cada caso.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento para participar en el estudio y éste fue aprobado por el comité ético de nuestro hospital.

2. Recogida de las variables clínicas

Una vez dentro del estudio se realizó una anamnesis por órganos y aparatos con el fin de obtener información sobre su historial médico. Se recogió también el tratamiento prescrito a cada paciente y no se consideró como criterio de exclusión el tratamiento antiagregante. Las variables analíticas se extrajeron de un análisis de sangre reciente que tenían los sujetos a estudio y se calculó, en basal, a cada uno de ellos su riesgo trombótico y hemorrágico aplicándoles las escalas CHADS₂ (Gage), CHA₂DS₂-VASc (Lip) y HAS-BLED (Pisters), respectivamente.

♦ Definición de las variables:

- Hipertensión: Tener una presión arterial sistólica >140 mmHg y/o presión arterial diastólica >90 mmHg en al menos dos ocasiones o estar bajo tratamiento antihipertensivo actualmente.
- Diabetes: glucemia en ayuno >126 mg/dl o ser tomador de antidiabéticos orales y/o insulina.
- Insuficiencia cardiaca: Haber presencia de síntoma y signos de insuficiencia cardiaca derecha (presión venosa central elevada, hepatomegalia, edemas) o izquierda (disnea, fatiga, ortopnea, disnea paroxística nocturna, tos, miocardiopatía dilatada, estertores, ritmo de galope, congestión venosa pulmonar) o ambas confirmada por técnicas de diagnóstico invasivas o no invasivas que demuestren la disfunción cardiaca.
- Enfermedad arterial coronaria: Engloba infarto de miocardio, angina de pecho, cateterismo cardiaco o cirugía de by-pass coronario.
- Hipercolesterolemia: Definida como un valor de LDL > 160 mg/dl o estar con alguna medida hipolipemiente, terapéutica y/o dietética en el momento de la inclusión en el trabajo. En caso de no disponer de la cifra de LDL, se consideraron dislipémicos si la concentración basal de colesterol total era superior a 200 mg/dL o triglicéridos igual o superior a 150 mg/dL.
- Insuficiencia renal: definida por la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) < 90 ml/min/1.73m². El TFGe se calculó con la fórmula MDRD: TFGe (mL/min/1.73 m²) x 186 x [creatinina sérica (mg/dl)]^{-1.154} x (edad)^{-0.203} x (0.742 si mujer) (1.212 si de raza negra).
- Episodio de sangrado previos: los mismos que se recogieron en el seguimiento y que están definidos más adelante.

- Tabaquismo: definido por el consumo de algún tipo de tabaco al menos durante el último mes, bien cigarrillos, tabaco de pipa o puros. Clasificamos como exfumador si el participante había dejado de fumar hacia menos de 10 años, o no fumador si nunca había fumado o había abandonado el consumo de algún tipo de tabaco hacía más de 10 años

En cuanto a las escalas de estratificación de riesgo, tanto trombótico como hemorrágico, están constituidas por muchas de las variables que hemos recogido. Más específicamente éstas son:

- Escala CHADS₂: score basado en sistema de puntuación en el que 1 punto se le otorga a edad ≥ 75 años, HTA, DM e IC congestiva. 2 puntos son para antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT).
- Escala CHA₂DS₂-VASc: 1 punto es para IC congestiva o disfunción del ventrículo izquierdo, HTA, DM, edad 65-74 años, sexo femenino y enfermedad vascular (antecedentes de AIM, placa en aorta y/o enfermedad vascular periférica (presencia de claudicación intermitente, cirugía o intervención percutánea en aorta abdominal o en vasos de miembros inferiores, cirugía abdominal o torácica o trombosis venosa o arterial)). 2 puntos para edad ≥ 75 años y para antecedentes de ictus o AIT.
- Escala HAS-BLED: 1 punto para HTA, alteración renal (definida como nivel de creatinina sérica de ≥ 200 micromol/L o por estar en tratamiento en diálisis o ser portador de un transplante renal) o hepática (tener insuficiencia hepática crónica (cirrosis) o tener evidencia bioquímica de degeneración hepática significativa como tener la bilirrubina 2 veces los niveles normales y las transaminasas 3 veces por encima de lo normal...), ictus previo, historia de sangrado previo

(predisposición para el sangrado, anemia...), INR lábil (TRT <60% del tiempo), edad >65 años, consumo de drogas o alcohol (1 punto para cada uno de ellos) como agentes antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, ...

La labilidad del INR, según nuestros criterios de inclusión fue una variable que ningún paciente presentó.

3. Muestras de sangre y análisis del laboratorio

Otra variable recogida en nuestro estudio y que motivó el mismo fue Factor von Willwbrand (FvW). Para su obtención, a todos los pacientes al inicio del estudio se les extrajo una muestra de sangre venosa de forma atraumática y sin éstasis, en jeringas precargadas con citrato trisódico (0.011 mol/l). Se centrifugaron las muestras a 4°C durante 20 minutos a 2.200 g, obteniéndose plasma pobre en plaquetas que se alicuotó y se congeló a -80°C para el posterior análisis. El FvW antigénico se determinó mediante ELISA en un coagulómetro automático, ACL Top 3 G, que utiliza el kit HemosIL von Willebrand factor (Laboratorio Lexington, Massachusetts). El ensayo FvW:Ag es una inmunoturbidimetría amplificada con partículas de látex que permite cuantificar FvW:Ag en plasma. Cuando se mezcla un plasma que contiene FvW:Ag con el Reactivo Látex y el Tampón de Reacción, las partículas de látex aglutinan. El grado de aglutinación es directamente proporcional a la concentración de FvW:Ag contenida en el plasma y se determina midiendo el descenso de la luz transmitida causado por los agregados.

Al estar las muestras congeladas, éstas deben descongelarse a 37°C durante por lo menos 15 minutos y centrifugarlas antes de analizarlas. Se debe realizar el ensayo de las mismas antes de transcurridas 2 horas de su descongelación y centrifugación.

El coeficiente de variación inter e intra-ensayo fue 1.4% y 9%, respectivamente, y el límite inferior de detección de 2.2 UI/dl.

Todas las extracciones y posterior análisis se han realizado en el centro de origen del estudio.

4. Seguimiento y resultados del estudio

Nuestros pacientes han sido controlados y seguidos durante 6 años en nuestra consulta de anticoagulación mediante informes médicos y entrevista telefónica en caso de dudas. Los cambios de dosis en su hoja de tratamiento se hicieron según el protocolo establecido.

Durante el seguimiento se recogieron los datos de eventos adversos cardiovasculares y hemorrágicos. En concreto:

- Eventos adversos cardiovasculares: ictus/AIT embólico o embolismo isquémico periférico, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca aguda y muerte cardiaca.
- Eventos de sangrado: se evaluaron siguiendo los criterios de la ISTH 2005 (*International Society on Thrombosis and Haemostasia*) (139). Estos fueron:
 - Sangrado mortal y/o
 - Sangrado sintomático en un órgano o área crítica, como intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental y/o

- Sangrado que causa pérdida de hemoglobina de 20 gL^{-1} (1.24 mmol L^{-1}) o más, o que requiera transfusión de dos o más unidades de sangre total o concentrados de hematíes.

Es decir, son sangrados que pueden llevar a la muerte, o ser peligrosos para la vida, dejar secuelas crónicas o necesitar de recursos sanitarios de forma urgente.

- Mortalidad: tanto global (de cualquier causa) como cardiovascular (es decir, si la causa de la muerte fue por ictus o AIT, embolismo periférico, SCA, IC aguda o muerte cardíaca) o por evento hemorrágico.

5. Análisis estadístico

Las variables continuas han sido expuestas como media \pm desviación típica o mediana (rango intercuartílico). Las variables categóricas se expusieron como porcentajes. Con el test de Kolmogorov-Smirnov verificamos la normalidad de la distribución.

Para todos los eventos estudiados (cardiovasculares, hemorragia mayor y mortalidad), se calcularon las tasas de incidencia del evento por 100 pacientes-año.

Se usaron modelos de regresión Cox para determinar la asociación entre los niveles de FvW con los eventos adversos, independientemente de factores de riesgo clínicos, reflejado en las curvas Kaplan-Meier.

Se generaron curvas de características operativas para el receptor (COR) para testar el poder discriminativo de este biomarcador con respecto a los eventos adversos analizados. El punto de corte elegido es el de mejor sensibilidad y especificidad para el FvW.

El efecto independiente de las variables estudiadas se calculó mediante modelos de regresión de Cox de impactos proporcionales. Al modelo multivariante se incorporaron las variables que obtuvieron un valor de $p < 0.15$ en el análisis univariante. Y un valor de $p < 0.05$ fue el que finalmente se aceptó como estadísticamente significativo.

Finalmente, el incremento del poder predictivo se evaluó calculando el índice de discriminación integrado (IDI), según lo descrito por Pencina *et al* (140), en el que las categorías de probabilidad de cada evento fueron definidas basadas en los esquemas pronósticos CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED.

Todos estos análisis estadísticos se realizaron usando el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 15.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EEUU).

IV. RESULTADOS

Para nuestro estudio reclutamos un total de 824 pacientes de forma consecutiva anticoagulados con AVK. El 50% de la población son hombres, la mediana de edad es 76 años (rango intercuartílico 70-81 años) y el 57% son ≥ 75 años. Cabe destacar que el 82% eran hipertensos, casi el 26% diabéticos, 30% hipercolesterolemia y el 36.9% tenían insuficiencia cardiaca. Sólo un 16% tomaban antiagregantes. El resto de las variables recogidas están en la tabla 1.

Características basales	n= 824
Sexo masculino	412 (50%)
Edad, mediana (rango IQR)	76 (70-81)
Edad ≥ 75 años	470 (57%)
Hipertensión	677 (82%)
Diabetes Mellitus	213 (25.9%)
Insuficiencia cardiaca	304 (36.9%)
Historia previa de ictus/AIT	163 (19.8%)
Cardiopatía isquémica	161 (19.5%)
Hipercolesterolemia	253 (30.7%)
Hábito tabáquico actual	113 (13.7%)

Tabla 1. Características basales de los pacientes. Rango IQR: rango intercuartílico. AIT: accidente isquémico transitorio.

Características basales	n= 824
Insuficiencia renal	82 (10%)
Sangrados previos	72 (8.7%)
EPOC	133 (16.1%)
Hábito enólico	19 (2.3%)
Hepatopatía	10 (1.2%)
Tratamiento concomitante	
- Antiagregantes	137 (16.6)
- Amiodarona	65 (7.9%)
- IECA	209 (33.5%)
- ARA II	187 (30%)
- ACA	190 (30.4%)
- Estatinas	174 (27.9%)
- B-bloqueantes	254 (40.7%)
- Digoxina	148 (23.8%)
- Diuréticos	345 (55.4%)

Tabla 1 (Continuación). Características basales de los pacientes. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la Angiotensina. ARA II: Antagonista del receptor de la Angiotensina II. ACA: Antagonistas del calcio.

De la extracción de sangre realizada a todos los pacientes se extrajo la muestra para hallar el FvW. La mediana detectada fue de 169 UI/dl (rango IQR 129-230). Además se determinó a todos ellos su puntuación en las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico (el porcentaje de pacientes que hubo en cada estrato de las escalas puede verse en las figuras 1, 2 y 3).

ESCALA CHADS₂

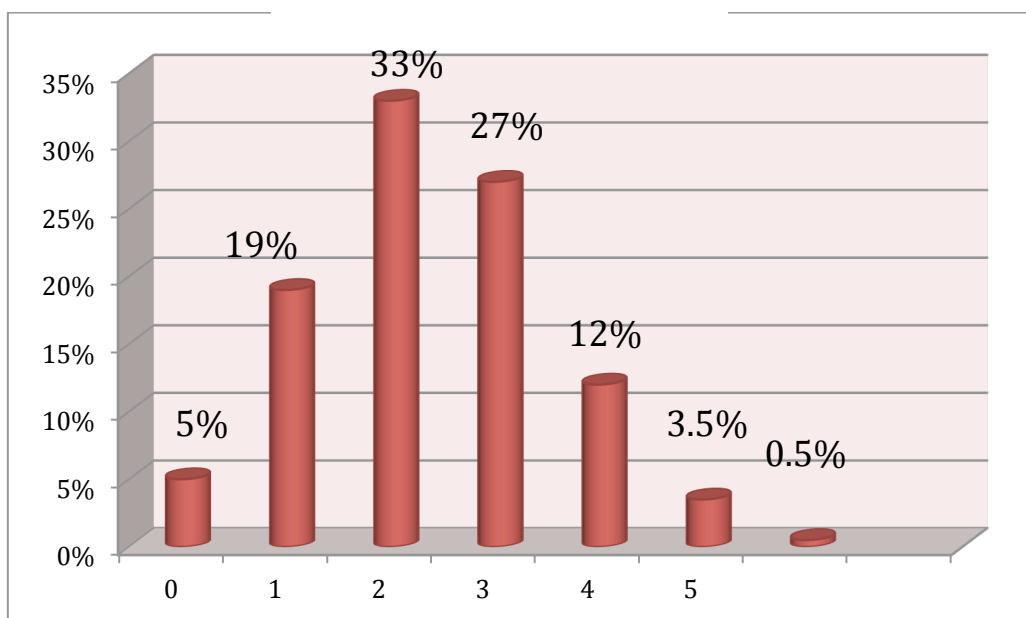


Figura 1. Porcentaje de pacientes según en cada valor de la escala CHADS₂.

ESCALA CHADS₂-VASc₂

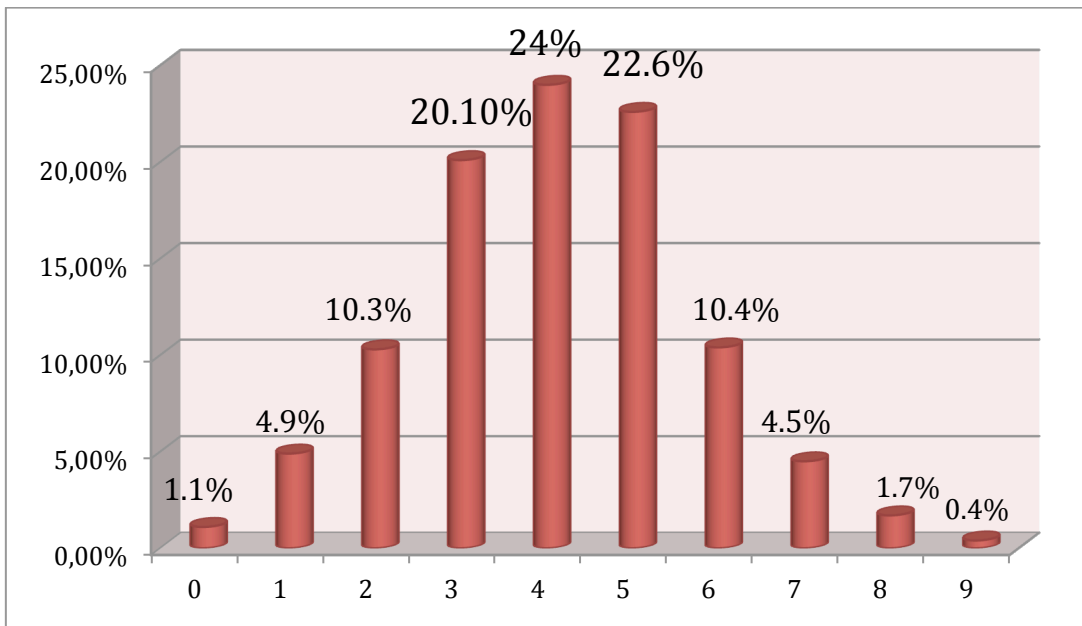


Figura 2. Porcentaje de pacientes según en cada valor de la escala CHADS₂-VASc₂

ESCALA HAS-BLED

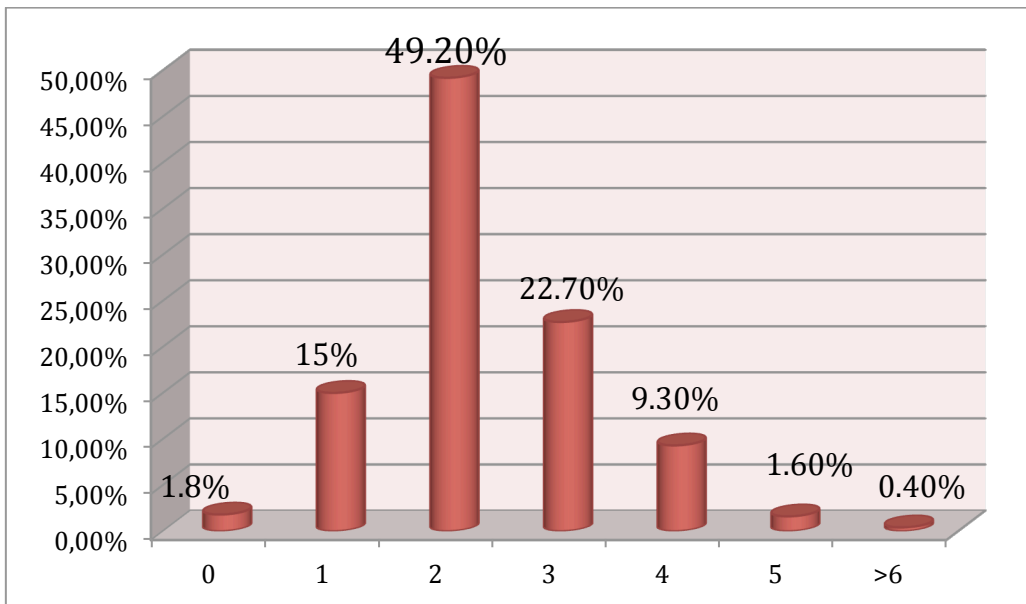


Figura 3. Porcentaje de pacientes según en cada valor de la escala HAS-BLED

Así la mediana de la puntuación en la escala CHADS₂ fue 2 (rango intercuartílico 2-3), y el 76% de los pacientes tuvieron un CHADS₂ ≥ 2. La mediana de riesgo según el esquema CHA₂DS₂-VASc fue de 4 (rango intercuartílico 3-5) y el 94% de la población presentó un valor ≥ a 2. Y la mediana de riesgo hemorrágico fue de 2 (rango intercuartílico 2-3) según la escala HAS-BLED y el 34% de los pacientes tuvieron una puntuación ≥ 3 (tabla 2).

	n = 824
FvW, UI/dl (mediana, rango IQR)	169 (129-230)
CHADS ₂ , mediana (rango IQR)	2 (2-3)
CHADS ₂ ≥2, (%)	76%
CHA ₂ DS ₂ -VASc, mediana (rango IQR)	4 (3-5)
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2, n (%)	94%
HAS-BLED, mediana (rango IQR)	2 (2-3)
HAS-BLED ≥3, N (%)	34%

Tabla 2. Medianas del FvW y según las diferentes escalas de riesgo trombótico y hemorrágico.

Se ha realizado un seguimiento de 6 años días [mediana 2724 días, rango intercuartílico (1727-2919)]. Durante ese periodo se han experimentado 677 eventos adversos, de entre los cuales, 172 (25.4%) han sido eventos cardiovasculares (tasa 2,82% por año). De ellos, 83 corresponden a ictus/accidentes isquémicos transitorios (tasa 1,36% por año), 43 han sido síndromes coronarios agudos (tasa 0,70% por año) y

47 insuficiencias cardiacas agudas (tasa 0,77% por año). Hemorragias mayores se produjeron 141(tasa 2,31% por año) de las cuales 44 fueron hemorragias intracraneales (tasa 0,70% por año). 364 muertes totales se han experimentado durante esos años (tasa 5.91% por año) siendo 62 de ellas por causa cardiovascular (tasa 1,01% por año). Ver tabla 3.

	n= 824
Seguimiento: mediana ,días (rango IQR)	2724 (1727-2919)
Eventos cardiovasculares adversos	172 (2,82%/año)
Ictus/AIT	83 (1,36%/año)
Síndrome coronario agudo	43 (0,70%/año)
Insuficiencia cardiaca aguda	47 (0,77%/año)
Hemorragia mayor	141 (2,31%/año)
Hemorragia intracraneal	44 (0,70%/año)
Hemorragia digestiva alta	67 (1,09%/año)
Mortalidad global	364 (5,91%/año)
Muerte cardiovascular	62 (1,01%/año)
De causa hemorrágica	30 (0,49%/año)

Tabla 3. Tasas anuales de eventos adversos

Determinación del punto de corte del factor von Willebrand para cada uno de los eventos adversos

Para cada evento adverso (estos son, eventos cardiovasculares, eventos hemorrágicos y mortalidad), construimos curvas de características operativas para el receptor (COR) para calcular el punto de corte del FvW que se pueda relacionar con dichos eventos. En este caso para la variable combinada de eventos cardiovasculares el punto de corte fue 171 UI/dL (área bajo la curva de 0,63 (0,58-0,68); $p < 0,0001$; sensibilidad 0,64 y especificidad 0,56). Para el ictus en concreto el punto de corte del FvW fue de 185 UI/dL (área bajo la curva de 0,63 (0,57-0,69); $p < 0,0001$; sensibilidad 0,64 y especificidad 0,59). Para los episodios de sangrado el punto de corte fue de 164 UI/dL (área bajo la curva de 0,61 (0,56-0,66); $p < 0,0001$; sensibilidad 0,64 y especificidad 0,51). Y para la mortalidad global el punto de corte de FvW fue 159 UI/mL (área bajo la curva de 0,63 (0,59-0,67); $p < 0,001$; sensibilidad 0,60 y especificidad 0,50). (Figura 1A a 1D).

Curva COR

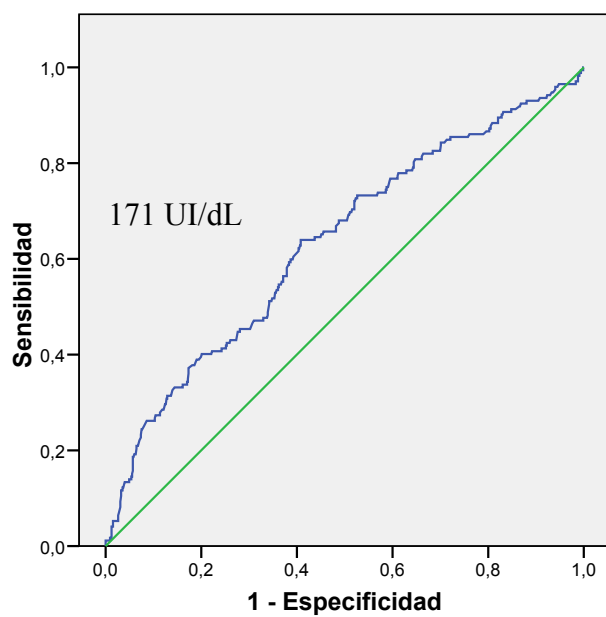


Figura 4A. Curva COR. Punto de corte de FvW para el combinado de eventos trombóticos

Curva COR

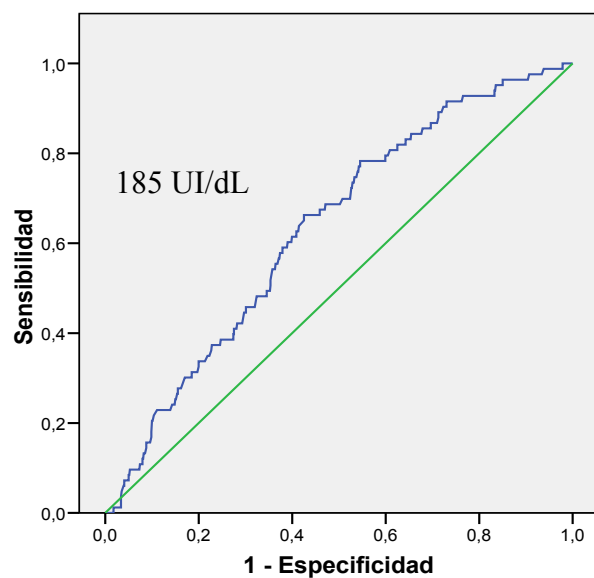


Figura 4B. Curva COR. Punto de corte de FvW para el ictus

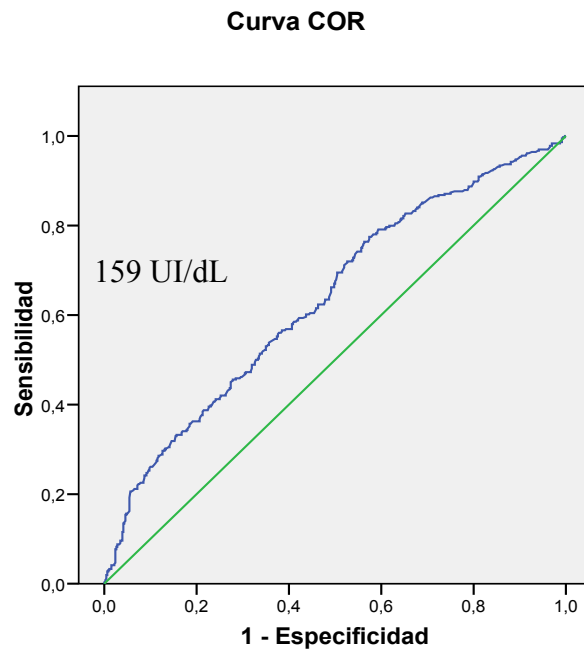


Figura 4C. Curva COR. Punto de corte de FvW para el éxito

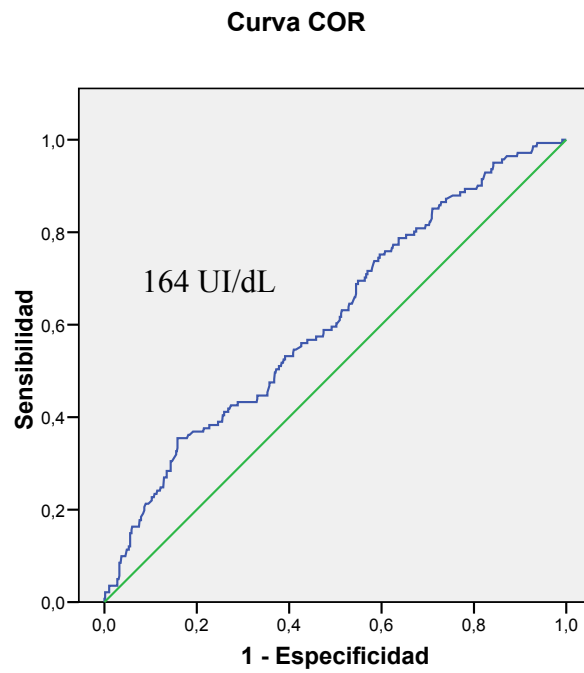


Figura 4D. Curva COR. Punto de corte de FvW para la hemorragia.

Análisis univariante y multivariante

Mediante modelos de regresión Cox se estudió la relación de las variables clínicas y del FvW con todos los eventos adversos. En las tablas 3, 4, 5 y 6 se muestran los resultados.

Para la variable combinada de eventos cardiovasculares (síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda e ictus), el análisis multivariante mostró asociación independiente con la edad ≥ 75 años [HR 2,02 (IC95%, 1,43-2,84), $p < 0,001$], ictus previo [HR 1,95 (IC95%, 1,39-2,74), $p < 0,001$], insuficiencia cardíaca [HR 1,82 (IC95%, 1,33-2,49), $p < 0,001$], fumador [HR 1,55 (IC95%, 1,02-2,34), $p=0,037$] y con el FvW ≥ 171 UI/dL [HR 1,95 (IC95%, 1,41-2,69), $p < 0,001$]. (Tabla 4).

	Análisis univariante HR (IC95%); valor p	Análisis multivariante HR (IC95%); valor p
Edad ≥ 75 años	2,41 (0,87-1,59); $p < 0,001$	2,02 (1,43-2,84); $p < 0,001$
Sexo femenino	1,18 (1,72-3,36); $p=0,27$	
Hipertensión	1,45 (0,93-2,25); $p < 0,095$	
Diabetes	1,29 (0,93-1,80); $p=0,12$	
Ictus previo	1,91 (1,37-2,67); $p < 0,001$	1,95 (1,39-2,74); $p < 0,001$
Insuficiencia cardíaca	1,91 (1,41-2,57); $p < 0,001$	1,82 (1,33-2,49); $p < 0,001$
Cardiopatía isquémica	1,36 (0,96-1,93); $p=0,083$	
Insuficiencia renal	1,45 (0,92-2,30); $p=0,105$	
Habito tabáquico actual	1,52 (1,03-2,25); $p < 0,001$	1,55 (1,02-2,34); $p=0,037$
Tratamiento antiagregante	1,43 (0,99-2,07); $p=0,05$	0,99 (0,65-1,54); $p=0,99$
Hipercolesterolemia	0,84 (0,60-1,17); $p < 0,001$	
FvW ≥ 171 UI/dL	2,41 (1,72-3,36); $p < 0,001$	1,95 (1,41-2,69); $p < 0,001$

Tabla 4. Análisis de regresión Cox para el combinado de eventos cardiovasculares (ictus, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardiaca aguda).

Por otro lado, factores predictores independientes de ictus resultaron la edad \geq 75 años [HR 1,73 (IC95%, 1,08-2,77); $p=0,022$], hipertensión [HR 2,43 (IC95%, 1,12-5,29); $p<0,025$], ictus previo [HR 3,23 (IC95%, 2,07-5,06); $p<0,001$], y FvW \geq 185 UI/dL [HR 2,60 (IC95%, 1,65-4,10); $p<0,001$] (tabla 5).

	Análisis univariante HR (IC95%); valor p	Análisis multivariante HR (IC95%); valor p
Edad \geq 75 años	2,21 (1,38-3,53); $p<0.001$	1,73 (1,08-2,77); $p=0.022$
Sexo femenino	1,17 (0,76-1,80); $p=0.47$	
Hipertensión	2,45 (1,13-5,31); $p<0.023$	2,43 (1,12-5,29); $p<0.025$
Diabetes	0,89 (0,52-1,50); $p=0.66$	
Ictus previo	3,23 (2,07-5,03); $p<0.001$	3,23 (2,07-5,06); $p<0.001$
Insuficiencia cardiaca	1,13 (0,72-1,77); $p=0.583$	
Cardiopatía isquémica	0,96 (0,55-1,68); $p=0.901$	
Insuficiencia renal	0,99 (0,45-2,15); $p=0.901$	
Habito tabáquico actual	0,96 (0,49-1,86); $p=0.907$	
Tratamiento antiagregante	1,84 (1,12-3,02); $p=0.015$	1,36(0,82-2,27); $p=0.236$
Hipercolesterolemia	0,80 (0,49-1,29); $p=0.363$	
FvW \geq 185 UI/dL		2,60 (1,65-4,10); $p<0.001$

Tabla 5. Análisis de regresión Cox para el ictus

Predictores independientes de mortalidad de cualquier causa fueron edad ≥ 75 años [HR 3,42 (IC95%, 2,64-4,43), $p < 0,001$], diabetes [HR 1,68 (IC95%, 1,34-2,10), $p < 0,001$], ictus previo [HR 1,55 (IC95%, 1,22-1,98), $p < 0,001$], insuficiencia cardiaca [HR 1,54 (IC95%, 1,09-1,68), $p = 0,006$] y FvW ≥ 159 UI/dL [HR 1,31 (IC95%, 1,05-1,63), $p = 0,015$] (tabla 6).

	Análisis univariante HR (IC95%); valor p	Análisis multivariante HR (IC95%); valor p
Edad ≥ 75 años	2,63 (2,82-4,66); $p < 0,001$	3,42 (2,64-4,43), $p < 0,001$
Sexo femenino	1,10 (0,89-1,35); $p = 0,34$	
Hipertensión	1,01 (0,77-1,33); $p = 0,90$	
Diabetes	1,59 (1,28-1,99); $p < 0,001$	1,68 (1,34-2,10), $p < 0,001$
Ictus previo	1,54 (1,21-1,96); $p < 0,001$	1,55 (1,22-1,98), $p < 0,001$
Insuficiencia cardiaca	1,54 (1,25-1,89); $p < 0,001$	1,54 (1,09-1,68), $p = 0,006$
Cardiopatía isquémica	1,09 (0,85-1,40); $p = 0,48$	
Insuficiencia renal	1,74 (1,29-2,34); $p < 0,001$	1,46 (1,07-2,00); $p = 0,016$
Habito tabáquico actual	1,30 (1,98-1,73); $p = 0,062$	
Tratamiento antiagregante	1,09 (0,84-1,43); $p = 0,509$	
Sangrados previos	1,56 (1,12-2,16); $p = 0,007$	1,37 (0,98-1,92); $p = 0,059$
FvW ≥ 159 UI/dL	1,18 (1,72-3,36); $p = 0,27$	1,31 (1,05-1,63), $p = 0,015$

Tabla 6. Análisis de regresión Cox para mortalidad de cualquier causa.

Para los episodios de sangrado resultaron ser factores predictores el sexo femenino [HR 2,46 (IC95%, 1,54-3,94), $p < 0,001$], insuficiencia renal [HR 2,46 (IC95%, 1,54-3,94), $p < 0,001$], historia previa de sangrados [HR 2,46 (IC95%, 1,54-3,94), $p < 0,001$] y FvW ≥ 164 UI/dL [HR 2,46 (IC95%, 1,54-3,94), $p < 0,001$]. El tratamiento antiagregante en el análisis multivariante no se mostró estadísticamente significativo (tabla 7).

	Análisis univariante HR (IC95%); valor p	Análisis multivariante HR (IC95%); valor p
Edad ≥ 75 años	1,77 (1,24-2,51); p=0.001	1,64 (1,15-2,35), p= 0.006
Sexo femenino	0,83 (0,59-1,16); p=0.28	
Hipertensión	1,12 (0,71-1,75); p=0.609	
Diabetes	1,24 (0,86-1,80); p=0.24	
Ictus previo	1,05 (0,68-1,61); p=0.81	
Insuficiencia cardiaca	1,39 (0,99-1,95); p<0.001	1,18 (0,83-1,68), p= 0.335
Cardiopatía isquémica	1,13 (0,75-1,70); p=0.53	
Insuficiencia renal	2,25 (1,44-3,52); p<0.001	1,71 (1,07-2,74); p=0.024
Tratamiento antiagregante	1,53 (1,03-2,28); p=0.035	1,30 (0,87-1,96); p=0.198
Alcohol	3,01 (1,32-6,84); p=0.008	2,83 (1,22-6,52); p=0.015
Hepatopatía	2,01 (0,64-6,31); p=0.231	
Sangrados previos	2,93 (1,90-4,52); p<0.001	2,51 (1,62-3,90); p<0.001
FvW ≥ 164 UI/dL		1,44 (1,02-2,04), p=0.037

Tabla 7. Análisis de regresión Cox para eventos hemorrágicos mayores.

Las figuras 5A a 5D muestran las curvas de Kaplan–Meier para eventos cardiovasculares (figuras 5A y 5B (para ictus)) y mortalidad (figuras 5C (global) y 5D (cardiovascular)) en relación al título del FvW (pruebas de los rangos en todos los casos con $p < 0,003$). En todas ellas comprobamos cómo el tener un nivel de FvW por encima del umbral propuesto para cada evento, hace que aumente el número de personas con dicho evento

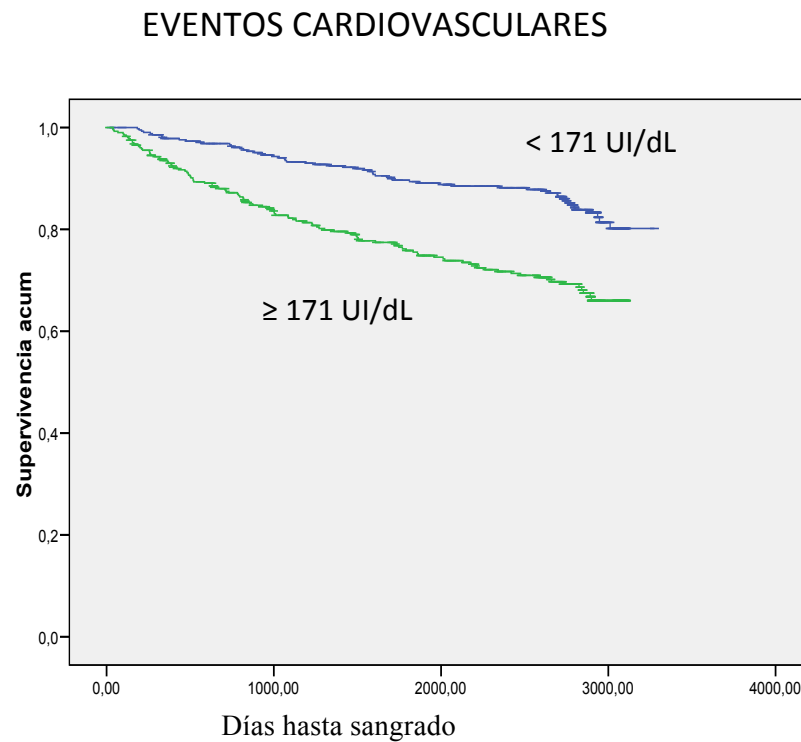


Figura 5A. Curva Kaplan Meier para eventos cardiovasculares en relación al FvW. ($p < 0,001$)

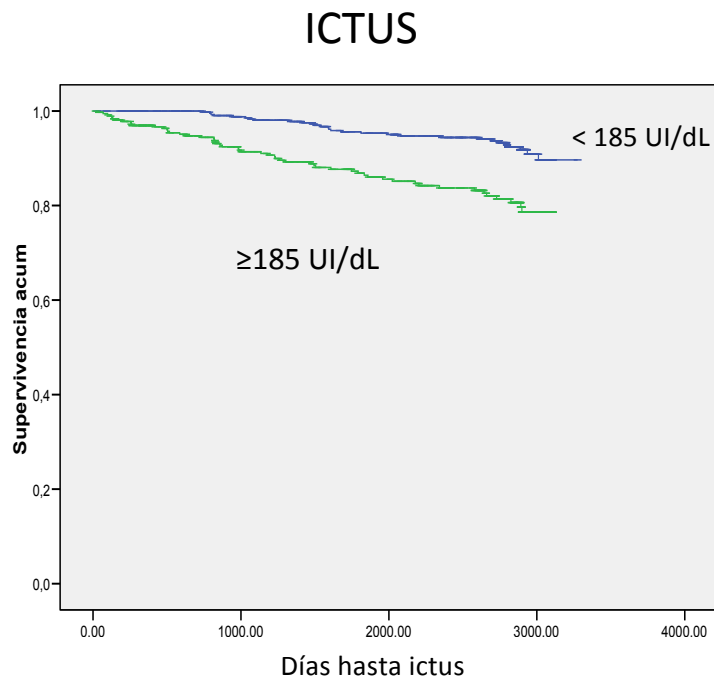


Figura 5B. Curva Kaplan Meier para ictus en relación al FvW. ($p < 0,001$)

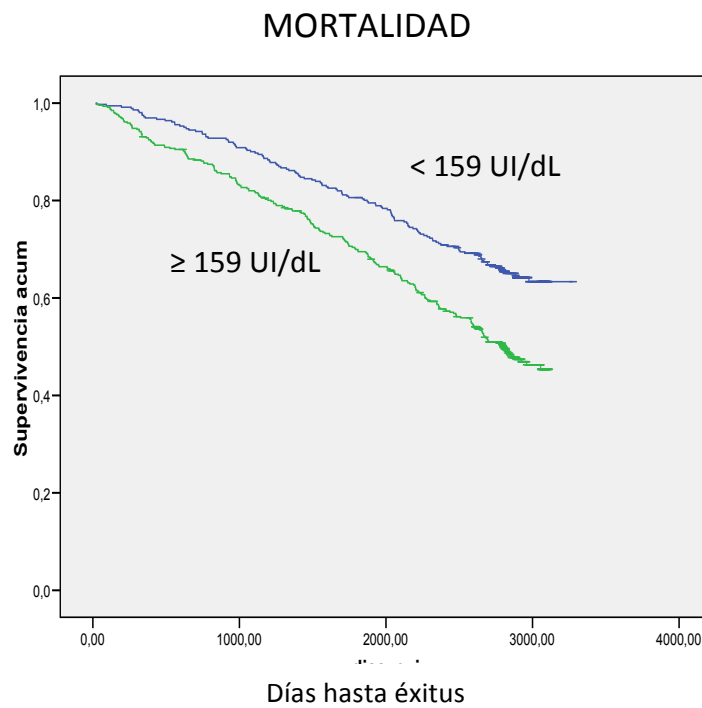


Figura 5C. Curva Kaplan Meier para éxitus en relación al FvW. ($p < 0,001$)

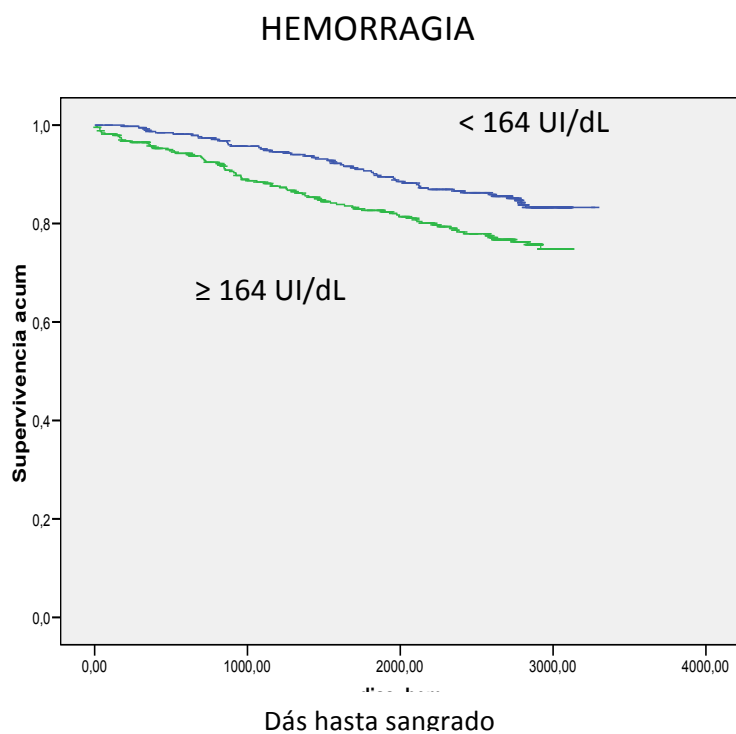


Figura 5D. Curva Kaplan Meier para hemorragia en relación al FvW. ($p < 0,001$)

Ya hemos visto que en el análisis multivariado, que concentraciones elevadas del FvW se asociaron de forma significativa con el pronóstico, pero esto también ocurre incluso después de ajustar por la escala CHA₂DS₂-VASc. La puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc tenía un HR de 1,33 (1,22–1,46), $p < 0,001$ y los títulos elevados de FvW ≥ 171 UI/dL una HR de 2,06 (1,50–2,83), $p < 0,001$, en relación a los eventos cardiovasculares adversos. Para ictus, la puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc mostró una HR de 1,34 (1,17–1,54); $p < 0,001$ y los títulos elevados de FvW ≥ 185 UI/dL una HR de 2,51 (1,60–3,95); $p < 0,001$. Para la mortalidad se obtuvo en la escala CHA₂DS₂-VASc un valor de HR de 1,31 (1,23–1,40), $p < 0,001$ y los títulos elevados de FvW ≥ 159 UI/dL una HR de 1,50 (1,21–1,86), $p < 0,001$. En el caso de la

mortalidad cardiovascular la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc tuvo una HR de 1,42 (1,22–1,65), $p < 0,001$ y los títulos elevados de FvW ≥ 159 UI/dL una HR de 2.17 (1,22–3,84), $p = 0,008$. (Tabla 8).

	Análisis multivariante HR (IC95%); valor p
EVENTOS CARDIOVASCULARES	
CHA ₂ DS ₂ –VASc	1,33 (1,22–1,46), $p < 0,001$
FvW ≥ 171 UI/dL	2,06 (1,50–2,83), $p < 0,001$
ICTUS	
CHA ₂ DS ₂ –VASc	1,34 (1,17–1,54); $p < 0,001$
FvW ≥ 185 UI/dL	2.51 (1,60–3,95); $p < 0,001$
MORTALIDAD GLOBAL	
CHA ₂ DS ₂ –VASc	1,31 (1,23–1,40), $p < 0,001$
FvW ≥ 159 UI/dL	1.50 (1,21–1,86), $p < 0,001$
MORTALIDAD CARDIOVASCULAR	
CHA ₂ DS ₂ –VASc	1,42 (1,22–1,65), $p < 0,001$
FvW ≥ 159 UI/dL	2,17 (1,22–3,84), $p = 0,008$

Tabla 8. Análisis Cox para eventos cardiovasculares, ictus, mortalidad global y mortalidad cardiovascular

Resultados similares se obtuvieron tras ajustar por la escala HAS-BLED el FvW y ver su relación con los sangrados. También así se mostró factor pronóstico. Un valor de HAS-BLED presentó una OR de 1,47 (1,24–1,73), $p < 0,001$ y los títulos elevados de FvW ≥ 164 UI/dL una OR de 1,51 (1,07–2,14), $p = 0,017$. Sin embargo, para la mortalidad por hemorragia el FvW no fue un factor de riesgo, tras ajustar por la escala HAS-BLED. (Tabla 9)

	Análisis multivariante HR (IC95%); valor p
HEMORRAGIA	
HAS-BLED	1,46 (1,24–1,73), $p < 0,001$
FvW ≥ 164 UI/dL	1,51 (1,07–2,14), $p = 0,017$
MORTALIDAD POR HEMORRAGIA	
HAS-BLED	1,12 (0,77–1,62), $p = 0,539$
FvW ≥ 159 UI/dL	1,99 (0,90–4,39), $p = 0,086$

Tabla 9. Análisis Cox para hemorragia y mortalidad por sangrado mayor

El valor predictivo de eventos adversos mejoró de forma significativa al añadir el FvW a las principales escalas de riesgo CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED. Esto lo podemos ver por el IDI de las mismas. Así destacamos que la adición del FvW a la escala CHA₂DS₂-VASc mejoró su capacidad predictora de eventos cardiovasculares y de ictus de forma importante (en 2.1% y 1.5%, respectivamente).

	IDI relativo (%); valor p
CHA₂DS₂-VASc + FvW Eventos cardiovasculares	2,1%; p<0,001
CHA₂DS₂-VASc + FvW Ictus	1,5%; p<0,001
CHA₂DS₂-VASc + FvW Mortalidad	1,1%; p=0,004
HAS-BLED + FvW Hemorragia	0,5%; p=0,046
HAS-BLED + FvW Mortalidad	1,5%; p=0,001

Tabla 10. Medidas del incremento en el valor predictivo al añadir los valores del FvW a las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en cuanto a eventos cardiovasculares, ictus y mortalidad, la primera y hemorragia y mortalidad, la segunda. IDI: índice de discriminación integrado

V. DISCUSIÓN

Los pacientes con FA constituyen una población con un alto riesgo de eventos cardiovasculares (principalmente trombóticos) y hemorrágicos. El Framingham Heart Study (141) ya demostró que el sexo, la edad, la diabetes, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca crónica y la cardiopatía valvular eran factores de riesgo independientes de FA. Además estas características clínicas son también reconocidos factores de riesgo de ictus y tromboembolismo y por ello fueron incluidos como variables dentro de los esquemas de estratificación del riesgo trombótico para la trombopprofilaxis. Pero, también son factores de riesgo de otras patologías cardiovasculares. De hecho, datos extraídos del estudio REACH (REducation of Atherthrombosis for Continued Health) sirvieron para comprobar que la escala CHADS₂ es también un buen sistema de puntuación para predecir eventos cardiovasculares en pacientes con aterotrombosis o alto riesgo de ella (142). La aterotrombosis y la FA tienen mecanismos trombogénicos similares que implica riesgo genético, factores de riesgo cardiovascular, inflamación y trombosis mediada por plaquetas (143).

En nuestro estudio, las características basales de los pacientes que incluimos son todos estos reconocidos factores de riesgo de FA y de ictus. Así encontramos que durante el periodo de seguimiento de seis años y en una población de pacientes anticoagulados de moderado-alto riesgo (94% de ellos tenía un CHADS₂-VASc₂ \geq 2), nosotros observamos una tasa de eventos trombóticos de 2.82% año, incluyendo 1.36% por año para ictus, 0.70% por año para síndrome coronario agudo y 0.77% por año para insuficiencia cardíaca. Estos resultados están dentro de lo esperable ya que según las Guías del American College of Chest Physicians, la incidencia de ictus en pacientes con FA anticoagulados es de 1.2% a 2.0% por año (53) y la tasa de incidencia de IAM fatal y no fatal es de 0.5% a 4% por año (144).

En nuestra población el factor de riesgo más fuerte relacionado con eventos trombóticos ha sido la edad de ≥ 75 años y los niveles del FvW en segundo lugar. Que la edad sea un potente factor de riesgo de ictus y de otros tromboembolismos no es algo nuevo. Numerosos estudios ya corroboraron la relación de independencia entre la edad (ya sea como variable continua o categórica) y el accidente cerebrovascular (14). En concreto a mayor edad, más tasa de incidencia de ictus. Pero nuestra población de estudio son pacientes previamente anticoagulados, en los que seguimos comprobando que la edad, o mejor dicho, la ancianidad se sigue comportando de manera muy influyente en los resultados cardiovasculares a largo plazo de estos pacientes. Quedó también demostrado en el estudio BAFTA, donde se aleatorizaron a los pacientes (el 100% ≥ 75 años) con FA a recibir warfarina, dosis plenas, o aspirina 75 mg/día, y se observó, en el grupo anticoagulado, una incidencia de eventos trombóticos (incluyeron ictus, IAM, embolia pulmonar y muerte vascular) de 5.9% por año (29).

Nuestros pacientes eran el 57% ≥ 75 años y el 29% mayores de 80 años, pero además en un alto porcentaje presentaban otros factores de riesgo de ictus que también lo son de riesgo cardiovascular: >80% hipertensos, 30% con hipercolesterolemia, y 25% con DM; y como hemos mencionado anteriormente, un 94% con un CHADS₂-VASc₂ ≥ 2 . Debemos tener también en cuenta que los pacientes con FA tienen alta incidencia de aterotrombosis y que la escala CHADS₂ predice no sólo ictus si no también muerte cardiovascular (145) incluso en pacientes sin FA (142). En este contexto, se ha comprobado la capacidad predictiva de la escala CHADS₂ para eventos adversos cardiovasculares (146).

El FvW, ya vimos, es un marcador de disfunción/daño endotelial. Los niveles de este biomarcador aumentan por tanto cuando las células endoteliales están dañadas o activadas. Esto ocurre en enfermedades vasculares ateroscleróticas e inflamatorias

(135). Por ello también tiene un papel fundamental en la patogénesis de la aterosclerosis y en las consecuencias de la misma (eventos cardiovasculares). Numerosos estudios han investigado la asociación entre los niveles del FvW y el desarrollo de enfermedad cardiovascular. El estudio PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction) mostró un incremento de riesgo de 3 veces mayor para enfermedad arterial coronaria en pacientes inicialmente sanos, con niveles de FvW en el más alto cuartil; y después de ajustar por otros múltiples factores de inflamación mantuvo la significación (147). ¿Pero es el FvW sólo un marcador de enfermedad arterial coronaria o un mediador patogénico? Hay evidencia suficiente para decir que no es un simple marcador pronóstico de enfermedad arterial coronaria, sino que también está implicado directamente en la patogenia como un agente causativo (134).

Se ha descrito elevación del FvW en la FA (85, 148). Cambios funcionales y estructurales del endotelio vascular que ocurren en la FA pueden ser interpretados como una injuria a la célula la cual liberaría gran cantidad de FvW al torrente sanguíneo. Determinando los niveles del mismo valoramos el daño/disfunción del endotelio (86).

En nuestra población la mediana de la concentración del FvW fue de 169 UI/dl, un valor por encima de lo normal. Pero si las determinaciones elevadas del FvW son debidas a la FA en sí misma o a la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovasculares es algo que aún sigue generando controversia.

Con nuestro estudio se establece un punto de corte del FvW con el que se pueda relacionar, a este marcador con los eventos adversos previamente establecidos. De tal forma que los pacientes con valores superiores al dintel propuesto, presentarán mayor número de eventos adversos que los que estén por debajo de él. Hasta la fecha tan sólo

se han dado valores de FvW en tertiles o como variable lineal.

Se ha comprobado que los niveles del FvW se relacionan de forma independiente con otros factores de riesgo de ictus en pacientes con FA (136). Conway y colaboradores seleccionaron a 1321 pacientes del estudio SPAF III donde se habían aleatorizado a los enfermos a recibir warfarina dosis ajustadas o aspirina con warfarina baja dosis. A todos ellos se les determinó el FvW y la P-selectina, y se relacionaron con las características clínicas de los pacientes. Determinaron que la edad, la isquemia cerebral previa, IC reciente, la DM, y el índice de masa corporal (conocidos factores de riesgo tromboembólico) fueron independientemente asociados con niveles elevados de FvW (r^2 ajustado = 9%). Mientras que la P-selectina se asoció más con factores de riesgo de aterosclerosis (sexo masculino, fumador activo, enfermedad vascular periférica y DM). En el mismo artículo hallaron un incremento significativo en los niveles de FvW al pasar del grupo de riesgo bajo al moderado, y del moderado al alto, evidenciando que el daño endotelial en los pacientes con FA aumenta el riesgo de ictus. Sin embargo, el artículo concluyó con que no se puede decir que el daño/disfunción endotelial sea el mecanismo por el cual se produce el tromboembolismo ya que tenía un r^2 ajustado bajo (3%) y el diseño fue transversal.

Para poder determinar si los niveles elevados de del FvW podían predecir independientemente el ictus o un compuesto de ictus, IAM, y muerte vascular, el mismo autor realizó otro estudio (137), esta vez longitudinal, con pacientes extraídos de la misma población, excluyendo a los enfermos que recibieron warfarina a dosis ajustadas, y los siguió durante dos años. El 69% de los pacientes eran de moderado-bajo riesgo y tuvo unas tasas de incidencia de 3%/año para ictus y 5.3%/año para eventos vasculares. De los 39 ictus que hubo, 20 fueron cardioembólicos y 10 no cardioembólicos. Por primera vez se demostró que el FvW era un predictor independiente de eventos

vasculares (variable continua, RR 1.2 por incremento de 20 UI/dL, 95% IC 1.0-1.4; $p=0.02$) y en el análisis univariante, también el FvW resultó predictivo de ictus. En este contexto analizaron también a un subgrupo de pacientes con ictus y FvW más elevado y objetivaron que los ictus eran en su mayoría no cardioembólicos. Puede ser por tanto que la relación entre el FvW y el ictus/eventos vasculares se sustente más en el daño/disfunción endotelial y la aterotrombosis local que en el tromboembolismo desde la orejuela de la aurícula izquierda.

Nuestra población tiene importantes diferencias con la de Conway et al. Nosotros confirmamos también que el FvW es un predictor independiente de eventos cardiovasculares -ictus, SCA e IC aguda-, pero además demostramos que también se asocia de forma independiente con la mortalidad global, mortalidad cardiovascular y sangrados mayores, pero en una población de pacientes todos ellos anticoagulados de forma estable (INR entre 2-3 los 6 meses previos a la inclusión en el estudio) y con un riesgo de ictus/TE medido por las escalas de estratificación de riesgo, de CHADS₂ mediana 2 y CHA₂DS₂-VASc mediana 4. Además todos nuestros enfermos son pacientes “del mundo real”, es decir, que no están incluidos en ningún ensayo clínico, por lo que no han sido elegidos de forma tan cuidadosa y posiblemente tengan más comorbilidades.

En un reciente metanálisis (149) se analizaron los factores de riesgo de ictus/TE en pacientes con FA y anticoagulados con warfarina. Se incluyeron 6 ensayos, un total de 58883 pacientes procedentes del SPORTIF III, SPORTIF IV, BAFTA, ROCKET-AF, ARISTOTLE y RE-LY. Las características que se asociaron con un riesgo relativo más alto para ictus fueron, edad ≥ 75 años, sexo femenino, ictus/AIT previo, insuficiencia renal moderada o severa, uso previo de aspirina, no haber sido tratados previamente con antagonistas de la vitamina K (AVK), raza asiática y tener un

CHADS2 ≥ 3 .

Al analizar nosotros el compuesto de eventos cardiovasculares (ictus, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca aguda) confirmamos que la edad ≥ 75 años, ictus previo, insuficiencia cardíaca y ser fumador fueron predictores independientes en el análisis multivariante. Pero el FvW también fue un factor de riesgo importante de eventos cardiovasculares, de hecho, en nuestro análisis fue el segundo factor (junto con los antecedentes de ictus) más potente e independiente [HR 1.95 (1.41-2.69); $p < 0.001$], detrás de la edad.

Nosotros sin embargo, no vimos diferencias en cuanto al sexo, tal vez por el tamaño de nuestra población en comparación con la de Albertsen et al, y porque en nuestro compuesto también entraban el SCA y la insuficiencia cardíaca aguda que pueden ser más prevalentes en el sexo masculino el primero y en el femenino la segunda. Pese a que hay diferentes estudios que valoran el sexo como factor de riesgo de ictus, algunos no son concluyentes, otros determinan que el género femenino está más relacionado con el ictus, pero todos ellos están realizados en pacientes no anticoagulados (15). Pero el estudio de Lane et al (150), que apunta a que el sexo femenino es predictivo de ictus, demuestra también, que cuando los pacientes están recibiendo antagonistas de la vitamina K (AVK), en el caso de las mujeres se reduce mucho más el riesgo de ictus comparado con los hombres.

Respecto a la insuficiencia renal en nuestra población no se mostró como factor de riesgo de eventos cardiovasculares tal vez por la baja prevalencia que obtuvimos. En cuanto al uso al uso de aspirina, que fue un dato recogido en nuestra población, perdió su significación en el análisis multivariante. Los otros predictores de eventos cardiovasculares (no haber sido tratados previamente con AVK, y raza asiática) no

fueron en su inicio seleccionados como variables en nuestro estudio.

Individualmente, el FvW tuvo una asociación significativa con el ictus [HR 2.60 (1.65-4.10); $p < 0.001$]. En un estudio reciente se ha confirmado la asociación entre altos niveles de FvW e ictus (entre otros efectos adversos cardiovasculares) en una población real de pacientes con FA pero no todos anticoagulados (151).

Pero no sólo relacionamos al FvW con eventos cardiovasculares, analizamos también su implicación en la mortalidad global y cardiovascular. Nosotros tuvimos una tasa de mortalidad global de 5.91%/año (siendo de mortalidad cardiovascular de 1.01%/año) en nuestra población de pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Pero, teniendo en cuenta que la mortalidad de cualquier causa en pacientes con FA es de 5.3%/año (82), podríamos explicar nuestro más elevado dato por el hecho de que tras seis años de seguimiento el 44% de nuestros pacientes ha fallecido en su mayoría por la edad.

Los factores predictores de mortalidad global en nuestra población fueron: edad ≥ 75 años, DM, ictus previo, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal y FvW ≥ 159 UI/dl [HR 1.31 (1.05-1.63), $p=0.015$]. Entre los factores de riesgo de muerte cardiovascular se encuentra: edad ≥ 75 años, IC, hábito tabáquico actual, hipercolesterolemia y FvW ≥ 159 UI/dl [3.05 (1.30-7.17); $p=0.011$]. La edad de nuevo fue el factor predictor con Hazard Ratio más elevada (HR 3.42), confirmando así la influencia de ésta en la mortalidad también. Por otro lado, tuvimos una tasa de mortalidad por causa hemorrágica del 0.49%/año en nuestra población de pacientes anticoagulados, reflejando la seguridad del tratamiento con AVK en pacientes mayores.

También se ha estudiado el papel del FvW respecto a la mortalidad en pacientes que se encontraban anticoagulados pero por diferentes patologías (FA, prótesis

valvulares cardiacas, trombosis venosas, ictus, tromboembolismo arterial periférico, entre otros) (152). En este caso, los predictores de mortalidad global fueron FvW, edad y PCR y para muerte cardiovascular tan sólo la edad y el FvW.

En base a la evidencia, la edad y el FvW parecen ser los factores de riesgo más importantes de mortalidad en pacientes anticoagulados (junto con el ictus previo, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal en nuestra población). Dos variables no modificables a priori, pero que convierten al FvW en una diana prometedora para terapias futuras antiplaquetarias que inhiban específicamente a dicho factor.

Hasta ahora hemos explicado cómo el FvW es predictor de eventos cardiovasculares y de mortalidad global y cardiovascular. Pero además también se correlaciona significativamente con la escala de riesgo CHADS₂. En 2005, Roldán y colaboradores (153) demostraron este hecho con dicha escala y con la escala Framingham ($r=0.249$, $p<0.001$; $r=0.294$, $p<0.001$, respectivamente). Además determinaron también que el FvW se correlacionaba con la edad.

Por otro lado, como ya demostró nuestro grupo (154), en pacientes anticoagulados y con un valor de escala CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , ésta fue capaz de predecir tanto eventos cardiovasculares (ictus, SCA e insuficiencia cardiaca) (HR = 1,27; IC del 95%, 1,13-1,44; $p < 0,001$), mortalidad (HR = 1,36; IC del 95%, 1,19-1,54; $p < 0,001$) y eventos adversos mayores (eventos cardiovasculares, la hemorragia mayor y la mortalidad) (HR = 1,23; IC del 95%, 1,13-1,34; $p < 0,001$), con el aumento de un punto en la escala. También se demostró la asociación significativa que había entre el esquema de estratificación CHADS₂ y los eventos cardiovasculares y la mortalidad, tanto global como vascular en pacientes anticoagulados (132).

Por todo lo anteriormente expuesto podríamos preguntarnos, si el FvW es un

potente factor de riesgo independiente de ictus y de mortalidad debido a que los pacientes con mayor nivel de factor, también son los que tienen mayor puntuación en la escalas CHA₂DS₂-VASc. Es por esto que ajustamos por dichas escalas, para analizar la relación entre FvW con la trombosis y mortalidad. Una vez ajustado por dichos factores de confusión, el FvW sigue manteniendo su significación (tanto para eventos cardiovasculares, ictus, mortalidad de cualquier causa y mortalidad cardiovascular) . Así por ejemplo, aquellos pacientes con FvW alto y una puntuación en al escala CHA₂DS₂-VASc tendrán 2.51 veces más riesgo de ictus que los pacientes con FvW bajo y misma puntuación de CHA₂DS₂-VASc (p<0.001).

La predicción de los eventos de sangrado merecen especial atención. Es bien conocido que niveles bajos de FvW se asocian con riesgo de sangrado como ocurre en la enfermedad de von Willebrand y niveles elevados del biomarcador con riesgo cardiovascular, como hemos expuesto hasta ahora. De estudios previos sabemos que en pacientes con estenosis aórtica se ha visto asociación entre bajos niveles de grandes moléculas de multímeros de FvW y sangrado, con niveles de FvW antigénico normales (155). También, que grandes multímeros funcionales de FvW son necesarios para la hemostasia primaria (156). En nuestro estudio dichos niveles están medidos como antígeno, no como multímeros o como actividad del factor. Esta es la base para explicar el por qué hemos relacionado los niveles elevados del FvW con eventos hemorrágicos, obteniendo que un valor de FvW ≥ 164 UI/dL tuvo una HR de 1.44 (1.02-2.04), p=0.037.

Los eventos adversos hemorrágicos en los pacientes anticoagulados están íntimamente relacionados con el tratamiento anticoagulante. La Agencia Americana del Medicamento y Alimentación indicó que la warfarina (ACO más usado en América)

estaba entre los 10 fármacos sobre los que se había informado más eventos adversos entre los años 1990 y 2000 (157). Son por tanto, estos efectos secundarios los que hacen que, pese a las recomendaciones de las guías, entre el 40% y el 50% de los pacientes con FA y alto riesgo de ictus no estén tratados con ACO (158). O a que un clínico disminuya en un 21% la prescripción del ACO a otros pacientes en los 90 días tras un ingreso de un paciente por sangrado mayor. Sin embargo, si el ingreso fue por un evento trombótico no influyó en el médico para prescribir más el fármaco (159).

La incidencia de sangrados mayores en pacientes anticoagulados varían de unos estudios a otros. Es bien conocido que los primeros meses de tratamiento ACO son los que se asocian con mayor riesgo de hemorragias. En concreto en los primeros 90 días con warfarina, hubo una incidencia de eventos de sangrado mayores de 14.23 frente a los que ocurrieron pasados los 3 meses, 4.13, según el estudio de Hylek y colaboradores (160). En este mismo estudio también determinaron la incidencia entre los que tenían ≥ 80 años y < 80 años siendo de 13.1 %/año y 4.7%/año, respectivamente. En otro estudio de cohortes retrospectivo de 10093 pacientes ≥ 75 años con FA y ACO, encontraron una incidencia de sangrado mayor de 1.5%/año, de ella, 0.3% fue de hemorragia intracraneal (60). En el análisis del pool de los 5 primeros ensayos que se hicieron con warfarina en la FA, la tasa anual de eventos de sangrado fue del 1% en los pacientes control comparado con el 1.3% en pacientes tratados con el ACO (161). En un estudio prospectivo observacional de 783 pacientes se determinó una tasa global de sangrados de 3.7%/año (162).

Nosotros hemos tenido una tasa de incidencia de sangrados mayores de 2.31%/año. Es una tasa aceptablemente baja, y dentro de los parámetros anteriormente expuestos. Pese a ello, se aleja considerablemente de la tasa expuesta por Hylek y colaboradores, cuatro veces más alta que la nuestra. El hecho de que en dicha población

el 40% de los pacientes tomaran concomitantemente AAS y en la nuestra sólo el 16.6%, o que en su población el 35% de los pacientes tuviera enfermedad arterial coronaria y nuestros pacientes tan sólo el 19.5%, podría explicar la alta tasa encontrada por ellos (163).

Además de un $FvW \geq 164$ UI/dL como predictor independiente de hemorragia, nosotros también encontramos que historia de sangrado previo, insuficiencia renal, la edad ≥ 75 años y el consumo de alcohol, fueron factores de riesgo de eventos hemorrágicos mayores.

Multitud de estudios que evalúan el riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados, exponen los factores de riesgo que en sus poblaciones han sido independientes y por tanto significativos. El grupo de pacientes ancianos, mayores de 75 o mayores de 80 años, es sobre el que más estudios se realizan, dado que la población anciana es a la que más se prescribe el tratamiento ACO y la que más sufre sus efectos secundarios. De esta forma, Fang y colaboradores (58) quisieron examinar la relación entre la edad, la intensidad de la anticoagulación y el riesgo de hemorragia intracraneal (HIC). Concluyeron que este riesgo aumentaba a partir de los 85 años y que el INR por debajo de 2.0 no se asociaba con menos riesgo de HIC. Otro estudio mostró (60) en su análisis multivariante, que los factores asociados al riesgo de sangrado eran la edad, anemia, historia previa de sangrado y tratamiento concurrente con fármacos antiplaquetarios. El mencionado estudio de Hylek y colaboradores, reclutaron pacientes consecutivos con FA que iniciaron ACO durante 3 años y los siguieron durante uno. La edad ≥ 80 años, los primeros 90 días de tratamiento y un $INR \geq 4.0$ se asociaron con un aumento de riesgo de sangrado. Otro grupo determinó (162) que sólo la edad ≥ 80 años y antecedentes de ictus se encontraban relacionados con la hemorragia. Más recientemente el mismo grupo (164), en una población constituida por pacientes

anticoagulados por FA y otros por tromboembolismo venoso, tuvieron como factores de sangrado asociados independientemente a, la historia previa de sangrados, el cáncer activo y una historia de caídas.

Pese a que la edad es uno de los predictores de sangrado más frecuente, el tratamiento con ACO sigue siendo el más eficaz para la reducción del riesgo de ictus y cabe destacar que presenta similares tasas de sangrado que el tratamiento antiplaquetario, especialmente entre los ancianos (29, 165). Una estrecha monitorización maximizaría su estabilidad y disminuiría el riesgo de complicaciones

Ningún estudio previo encontró que el alcohol fuera un factor de riesgo independiente de sangrado. Sin embargo, esto está en concordancia con que una de las escalas de estratificación de riesgo de sangrado más utilizadas, HAS-BLED, tenga el consumo de alcohol entre las variables a contabilizar.

Pocos estudios han relacionado a la insuficiencia renal con el riesgo de sangrado (23, 166) uno de ellos de hecho, no fue en pacientes con FA sino en pacientes ACO por stent coronarios (167). La explicación de este hecho puede ser las dificultades para mantener un INR en rango terapéutico y la mayor vida media del ACO en estos pacientes.

El riesgo de sangrado está íntimamente unido al riesgo de ictus (muchos de los FR de sangrado, también lo son de eventos cardiovasculares). Sabemos que la escala CHADS₂ también se correlaciona con riesgo de sangrado, CHADS₂ ≥3 es predictivo de mayores tasas de eventos hemorrágicos (160 y 168) o según el estudio ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events) (169) los pacientes con CHADS₂ =1 tuvieron menor riesgo de sangrado mayor que los pacientes que tuvieron CHADS₂ ≥2. Esto condujo a muchos clínicos a usar la escala

CHADS₂ (y más recientemente CHA₂DS₂-VASc) como un indicador de riesgo de sangrado, lo que conllevaba en muchas ocasiones al infratratamiento.

Por su parte la escala HAS-BLED se creó específicamente para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes con FA, y se ha comprobado que es mejor que la escala ATRIA y HEMORR₂HAGES para predecir sangrados mayores en pacientes con tratamiento por anti-vitamina K y ACO no vitamina K (170). Además en un estudio elaborado por nuestro grupo, se quiso evaluar la capacidad predictiva, respecto al sangrado, de las escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED mediante el cálculo de estadísticos C. Estos fueron 0.59, 0.58 y 0.69, respectivamente. Por lo que se concluyó que la escala HAS-BLED es el esquema de estratificación de riesgo hemorrágico que debería ser utilizada (171). Por otro lado esta escala no sólo es útil en la evaluación del riesgo de sangrado, si no que además, tiene valor predictivo para eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes anticoagulados por una FA (172).

En base a lo arriba expuesto, se nos plantea en este momento el mismo dilema que con el FvW y los eventos trombóticos y es, si se puede ver influenciada la relación del FvW con los sangrados mayores por el hecho de que el HAS-BLED sea también un buen predictor de fenómenos hemorrágicos y esté actuando como un factor de confusión. Es por ello que ajustamos los niveles de FvW a la escala HAS-BLED, y observamos como sigue existiendo una relación de independencia entre FvW y eventos hemorrágicos, de tal modo que, un paciente con $FvW \geq 164$ UI/dL y una puntuación en la escala HAS-BLED tiene 1.51 veces más riesgo de sangrado que aquel paciente con FvW disminuido.

Como sabemos, la morbilidad y mortalidad de la FA es causada principalmente por su riesgo tromboembólico. La anticoagulación reduce el riesgo de ictus y de muerte

en estos pacientes. Para evaluar dicho riesgo (que no es homogéneo) y ayudar a la toma de decisión del mejor tratamiento trombotoprolifáctico, se crearon los esquemas de estratificación de riesgo (trombótico y hemorrágico). Sin embargo, la mayoría de las escalas de estratificación de riesgo tienen capacidad limitada para predecir los eventos tromboembólicos, estadísticos-C muy moderados, y por tanto para discriminar correctamente a los pacientes.

Algunos biomarcadores, en el contexto de la FA, han sido identificados como marcadores pronósticos independientes, principalmente de eventos tromboembólicos. Por ello, podrían tener un papel importante ya que ayudarían a perfeccionar las escalas de estratificación de riesgo aportando información pronóstica (173). Si estos biomarcadores representan nuevos factores fisiológicos implicados en la predicción del ictus en los pacientes con FA, o son simplemente una medida de gravedad de factores clínicos previamente identificados, es algo que aún se encuentra en controversia.

En este sentido, Lip y colaboradores (174) quisieron evaluar la capacidad predictiva de las escalas CHADS₂ y Birmingham 2006 para eventos vasculares e ictus una vez añadido el FvW como una variable más de los esquemas. El área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) o estadístico-C (en el que 1.0 indica una capacidad perfecta en predecir y 0.5 sería la habilidad del azar en predecir) fue en la escala Birmingham 2006 de 0.679 para eventos vasculares (sin el factor añadido era de 0.640) y 0.716 para ictus (sin factor de 0.670). La escala CHADS₂ tuvo unos estadísticos-C de 0.691 (sin FvW de 0.673) y 0.697 (sin FvW de 0.672) para eventos cardiovasculares e ictus, respectivamente. Pero no sólo mejoró la capacidad predictiva de las escalas, si no que además la tasa de eventos en cada estrato de ambas escalas se vio incrementada.

En nuestro estudio, debemos de partir de la diferencia importante que es que todos nuestros pacientes se encuentran anticoagulados, por lo que tener un marcador predictivo que nos ayude a discernir qué paciente es verdaderamente de alto riesgo y así, realizar sobre él un control más estrecho de su tratamiento anticoagulante, sería muy beneficioso para él. Además dado que nuestros pacientes son del “mundo real”, y no de ensayos clínicos, y por tanto pueden tener más comorbilidades, mayor edad, polifarmacia, el tener una estimación más exacta o precisa de su riesgo trombótico o hemorrágico se hace necesario.

Nosotros evaluamos el incremento del poder predictivo con el IDI, y en nuestro estudio se constató que tanto la escala CHA₂DS₂-VASc como la HAS-BLED aumentaron su capacidad predictora para todos los eventos adversos.

Pero no es el FvW el único marcador estudiado con el objetivo de añadir valor predictivo a las escalas. En esta línea se encuentran también otros biomarcadores. La troponina T de alta sensibilidad (hsTnT), marcador específico de daño cardíaco, y la interleukina-6 (IL6), índice de inflamación, han sido muy estudiadas. En un reciente artículo (102) sobre pacientes del “mundo real” anticoagulados, comprueban que ambos biomarcadores son capaces de aportar información pronóstica de los supuestos de eventos cardiovasculares (ictus, AIT, embolismo sistémico, SCA e insuficiencia aguda) y mortalidad ya que confirman ser predictores de los mismos. Pero además detectaron que niveles altos de la hsTnT y de la IL6 tuvieron un efecto aditivo sobre las escalas de estratificación del riesgo, mejorando el valor predictivo tanto de la escala CHADS₂ como CHA₂DS₂-VASc (el índice de discriminación integrado (IDI) mejoró con la adición de los biomarcadores).

Paralelamente, otro biomarcador de daño cardíaco, el péptido natriurético pro-B

N-terminal (NT-proBNP) también mostró capacidad predictiva para embolismo sistémico e ictus y eventos vasculares (SCA e insuficiencia cardiaca aguda) y para mortalidad en pacientes anticoagulados (175). Además se objetivó que el NT-proBNP aportaba a la escala CHA₂DS₂-VASc un valor añadido para predecir ictus y mortalidad (tanto en término de estadístico-C, IDI como de mejora de reclasificación neta), sugiriendo que dicho marcador podría ser usado para perfeccionar la escala CHA₂DS₂-VASc en pacientes anticoagulados.

Casi todos los biomarcadores estudiados han resultado tener valor pronóstico para eventos tromboembólicos o de mortalidad. Sin embargo, el GDF-15, marcador de estrés oxidativo e inflamación, ha sido recientemente estudiado con el resultado de ser un factor de riesgo independiente para sangrado y mortalidad, incluso después de ajustar por variables clínicas, escala CHA₂DS₂-VASc y otros biomarcadores. Para ictus y otros eventos trombóticos también hubo asociación, pero tras ajustar por otros biomarcadores cardiacos, ésta desapareció. Además tras añadir el biomarcador a la escala CHA₂DS₂-VASc y a la HAS-BLED ambas vieron mejorados su estadísticos-C para predecir mortalidad y sangrado ($p < 0.0001$). Así que, la información pronóstica que aportan podría resultar complementaria para perfeccionar dichas escalas de riesgo (176).

Limitaciones

La mayor limitación que tiene nuestro estudio es que en el momento de la inclusión, la totalidad de nuestros pacientes presentaba un tiempo en rango terapéutico (TRT) del 100%. Este hecho hace que el riesgo de complicaciones que pueden sufrir los pacientes derivadas del tratamiento con dicumántricos (ictus, sangrados, muerte), se pueda encontrar disminuido al tratarse de pacientes estables en su control de INR los 6 meses previos a su reclutamiento.

Por otra parte el riesgo de eventos cardiovasculares y sangrado también puede verse mermado porque son pacientes tomadores habituales del tratamiento anticoagulante, y como expusimos anteriormente, el mayor riesgo de complicaciones en pacientes anticoagulados suelen ocurrir en los primeros 90 días de tratamiento.

Además, aunque el TRT en el momento de la inclusión fue del 100%, no tenemos datos de dicho valor durante el seguimiento, lo cual también podría afectar a la incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos.

Por su parte el FvW fue medido en el momento de la inclusión pero no se realizó un seguimiento del mismo y por tanto no se tiene constancia tampoco de los cambios sufridos durante los eventos adversos.

El FvW se mostró predictivo de eventos cardiovasculares, hemorragia y mortalidad en pacientes anticoagulados con anti-vitamina K. No podemos saber el papel que jugaría en pacientes, cada vez más numerosos, con anticoagulantes orales de acción directa.

VI. CONCLUSIONES

Conclusión 1:

Los niveles de FvW, como biomarcador de daño/disfunción endotelial, se asocian al desarrollo de eventos adversos: cardiovasculares (ictus, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardiaca), mortalidad global y cardiovascular, así como de sangrado mayor, en una población de pacientes del “mundo real” anticoagulados, de forma estable, con antagonistas de la vitamina K durante seis años de seguimiento.

Conclusión 2:

Este biomarcador continúa teniendo una asociación independiente con los eventos cardiovasculares, ictus, mortalidad global, mortalidad cardiovascular y eventos hemorrágicos mayores, después de ajustar por los factores de riesgo clínicos clásicos y por las escalas de estratificación de riesgo CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED.

Conclusión 3:

El FvW añadido a las escalas de estratificación de riesgo trombótico -CHA₂DS₂-VASc- y hemorrágico -HAS-BLED- aumenta el poder predictivo de las mismas para eventos cardiovasculares, mortalidad y hemorragia, al mismo tiempo que proporciona información adicional complementaria que mejoraría la estratificación del riesgo, aunque dicha mejoría es discreta.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Brugada J, González-JuanateyJR. Fronteras actuales en Fibrilación auricular. Capítulo 1.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369-2429.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Renault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
4. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Schwartz GL, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Association of atrial fibrillation and aortic atherosclerosis: a population-based study. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76: 252-259.
5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham Study. *Circulation.* 2004; 110: 1042-1046.
6. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin N Am.* 2008; 92: 17-40.
7. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:679–683.
8. Wolf P, Abbott R, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke.* 1991; 22: 983-988.
9. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Writing Group Members for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. *Circulation.* 2008; 117: e25-e146.
10. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, O'Lessen J. Costs of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol.* 2005; 12: Suppl 1-27.

11. Winter Y, Wolfram C, Schöffski O, Dodel RC, Back T. Long-term disease-related costs 4 years after stroke or TIA in Germany. *Nervernarzt*. 2008; 79: 918-926.
12. Winter Y, Wolfram C, Schaeg M, Reese J, Oertel W, Dodel R. Evaluation of costs and outcome in cardioembolic stroke or TIA. *J Neurol*. 2009; 256:954-963.
13. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: A systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. 2008; 99: 295-304.
14. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane D. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 827-837.
15. Pisters R1, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J*. 2012;76(10):2289-304.
16. Laupacis A, Boysen G, Connolly S, et al. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five ransdomized controlled trials. *Arch Int Med*. 1994; 154: 1449-1457.
17. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30: 1223-1229.
18. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-187.
19. Van Latum JC, Koudstaal PJ, Venables GS, et al. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or minor ischemic stroke and

- with nonrheumatic atrial fibrillation. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. *Stroke* 1995; 26: 801-806.
20. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003 Aug 27;290(8):1049-56.
 21. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(8):967-75.
 22. Aronow WS, Gutstein H, Hsieh FY. Risk factors for thromboembolic stroke in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1989 Feb 1;63(5):366-7.
 23. Roldán V1, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernández S, Gallego P, Valdés M, Vicente V, Lip GY. Renal impairment in a "real-life" cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol*. 2013 Apr 15;111(8):1159-64.
 24. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, Andres CR, Taillandier S, Halimi JM, Lip GY. Renal impairment and ischemic stroke risk assessment in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *J Am Coll Cardiol*. 2013 May 21;61(20):2079-87.
 25. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857– 67.
 26. Lip GY1, Lane DA2. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015 May 19;313(19):1950-62.

27. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991; 84:527-39.
28. Van Walraven C1, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, Koudstaal PJ, Petersen P, Perez-Gomez F, Knottnerus JA, Boode B, Ezekowitz MD, Singer DE. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1410-6
29. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al., BAFTA Investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
30. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–12.
31. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation?: the ATRIA study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 Jul;2(4):297-304.
32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139 – 1151.

33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerald M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; AR- ISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
35. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.
36. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:738–46.
37. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):981-993.
38. 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;285:2864–70.

39. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–57.
40. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687–91.
41. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 1996;348:633–638.
42. Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011;106:528-538
43. Lip GY. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why?. *Eur Heart J*. 2013 Apr;34(14):1041-9.
44. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Huezey JY, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS, Smith SC Jr., Priori SG, Estes NA 3rd., Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WG, Tracy CM, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Tarkington LG, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of

the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123:e269-e367.

45. 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;107:1172-1179.
46. Dagres N, Nieuwlaat R, Vardas PE, et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):572-577.
47. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005;112(12):1687-1691.
48. Lane DA, Lip GYH. Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2009;101(5):802-805.
49. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038-1045.
50. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
51. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial Fibrillation:

National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care.
London: Royal College of Physicians, 2006.

52. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, vanStaa T. Chronicatrialfibrillation: 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: 57–64.
53. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ, American College of Chest Physicians. Anti- thrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl.): 546S–92S.
54. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al; Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J*. 2006;27(16):1979-2030.
55. Van Staa TP1, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk

stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost.* 2011 Jan;9(1):39-48.

56. Lip GY1, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane D, Levi M, Marín F, Palareti G, Kirchhof P; European Heart Rhythm Association. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011 Dec;106(6):997-1011
57. Hughes M, Lip GY; Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM.* 2007 Oct;100(10):599-607
58. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745–52.
59. Palareti G1, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – Who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost.* 2009 Aug;102(2):268-78
60. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004;35:2362–7.
61. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996; 156:409–16.
62. White HD, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007; 167: 239–245.

63. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009;40:235–40.
64. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in out-patients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144–152.
65. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91–99.
66. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713–719.
67. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130: 1390–1396.
68. Pisters R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100.
69. Olesen JB, et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1460–1467.
70. Lip GY1, 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 Jan

11;57(2):173-80.

71. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, Vicente V, Lip GY. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest*. 2013 Jan;143(1):179-84.
72. Smith JG1, Wieloch M, Koul S, Braun OÖ, Lumsden J, Rydell E, Ohman J, Scherstén F, Svensson PJ, van der Pals J. Triple antithrombotic therapy following an acute coronary syndrome: prevalence, outcomes and prognostic utility of the HAS-BLED score. *EuroIntervention*. 2012 Oct;8(6):672-8.
73. Camm AJ1, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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 Nov;33(21):2719-47.
74. Cairns JA, et al.; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian cardio-vascular society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27: 74–90.
75. Fang MC, 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: 395–401.
76. Singer DE1, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009 Sep 1;151(5):297-305.

77. Banerjee A1, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012 Mar;107(3):584-9.
78. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: Management of atrial fibrillation. <http://guidance.nice.org.uk/CG180>. Published June 2014. Accessed June 18. 2014
79. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 2;64(21):e1-76
80. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT²-R² score. *Chest.* 2013 Nov;144(5):1555-63
81. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vicent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803.2817.

82. Nieuwlaat R, Prins M, Le Heuzey JY, Vardas P, Aliot EE, Santini M, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1181-1189.
83. Benjamin E, Wolff P, D'Agostino R, Silbershatz H, Kannel W, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98: 946-952.
84. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005 Jun;36(6):1115-9.
85. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009; 373: 155-66.
86. Freestone B, Lip GYH. The endothelium and atrial fibrillation: the prothrombotic state revisited. *Hamostaseologie*. 2008; 28: 207-12.
87. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation*. 1991; 84: 223-31.
88. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, et al, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999; 30: 834-40.
89. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke* 1999; 30: 2019-24.
90. The Stroke Prevention In Atrial Fibrillation Investigators committee on echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of

thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639–47.

91. Ohara K, Hiari T, Fukuda N, Sakurai K, Nakagawa K, Nozawa T, et al. Relation of left atrial blood stasis to clinical risk factors in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2009; 132: 210-5.
92. Mondillo S, Sabatini L, Agricola E, et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000; 75: 227–32.
93. Roldán V, Marín F, García-Herola A, Lip GY. Correlation of plasma von Willebrand factor levels, an index of endothelial damage/ dysfunction, with two point-based stroke risk stratification scores in atrial fibrillation. *Thromb Res* 2005; 116: 321–25.
94. Vilchez JA¹, Roldán V, Hernández-Romero D, Valdés M, Lip GY, Marín F. Biomarkers in atrial fibrillation: an overview. *Int J Clin Pract*. 2014 Apr;68(4):434-43.
95. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:1342-9.
96. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2538–47. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2538–47.

97. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003; 108: 833–8.
98. Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation* 2006; 113: 1071–8.
99. van den Bos EJ, Constantinescu AA, van Domburg RT, Akin S, Jordaens LJ, Kofflard MJ. Minor elevations in troponin I are associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2011; 32: 611–7.
100. 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: 1605–16.
101. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, Gersh BJ, Hanna M, Harjola VP, Horowitz JD, Husted S, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Granger CB; ARISTOTLE Investigators. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:52-61
102. Roldán V, Marin F, Diaz J, Gallego P, Jover E, Romera M, et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1500–7.

103. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357–68.
104. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1943–1950.
105. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108:275–281.
106. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:666–675
107. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350:655–663.
108. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009; 120: 1768–74.
109. 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: 2274–84.

110. Roldán V, Vilchez JA, Manzano-Fernández S, Jover E, Gálvez J, Puche CM, Valdés M, Vicente V, Lip GY, Marín F. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide levels for stroke risk prediction in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2014; 45:696-701.

111. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159: 1102–7.

112. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Aoki J, Terasawa Y, Sakai K, et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1056–9.

113. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009; 119: 1363–9

114. Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, et al. Renal impairment in a “real-life” cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol* 2013; 111(8): 1159–64

115. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal

- function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33(22): 2821–30
116. Orenes-Pinero E, Manzano-Fernandez S, Lopez-Cuenca A, Marin F, Valdes M, Januzzi JL. Beta-trace protein: from GFR marker to cardiovascular risk predictor. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 873–81
117. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Fernandez H, Gallego P, Valdes M, et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2013; 109: 956–60
118. Orenes-Pinero E, Manzano-Fernandez S, Lopez-Cuenca A, Marin F, Valdes M, Januzzi JL. Beta-trace protein: from GFR marker to cardiovascular risk predictor. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 873–81.
119. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699–707
120. Vílchez JA, Roldán V, Manzano-Fernández S, Fernández H, Avilés-Plaza F, Martínez-Hernández P, Vicente V, Valdés M, Marín F, Lip GY. β -Trace protein and prognosis in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation treatment. *Chest* 2013; 144:1564-70
121. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006; 27:136–49.
122. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2263–70.

123. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem* 2009;55(2): 229–38
124. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004; 148(3): 462–6.
125. Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke* 2007; 38(4): 1229–37.
126. Hermida J, Lopez FL, Montes R, Matsushita K, Astor BC, Alonso A. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein to predict mortality in patients with atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol* 2012; 109(1): 95–9.
127. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol* 2001; 115(1): 3–12.
128. Roldan V, Marin F, Blann AD, Garcia A, Marco P, Sogorb F, et al. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003; 24(14): 1373–80
129. Roldán V, Marin F, Diaz J, Gallego P, Jover E, Romera M, et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1500

130. Vene N, Mavri A, Kosmelj K, Stegnar M. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 2003; 90(6): 1163–72.
131. Nozawa T, Inoue H, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee JD, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2006; 109(1): 59–65.
132. Roldan V, Marin F, Muina B, Torregrosa JM, Hernandez-Romero D, Valdes M, et al. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(25): 2496–504
133. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013; 34: 1475–80.
134. Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2008 Mar 18;117(11):1449-59.
135. Blann AD, Lip GYH. The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and clinical implications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:297–306.
136. Conway DS, Chin BS, Pearce LA, Hart RG, Lip GY. Plasma von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation* 2002;106:1962–7.
137. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation.

Circulation 2003;107:3141–5.

138. Lip GY, Lane D, van Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:2294–300.
139. Schulman S1, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):692-4.
140. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157–207.
141. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994 Mar 16;271(11):840-4.
142. Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, et al. The CHADS2 score predicts adverse cardiovascular outcome in atherothrombotic patients without atrial fibrillation: insights from the European REACH registry (abstr). *Eur Heart J* 2009;30 Suppl:311.
143. Depta JP1, Bhatt DL. Atherothrombosis and atrial fibrillation: Important and often overlapping clinical syndromes. *Thromb Haemost.* 2010 Oct;104(4):657-63.
144. Polimeli 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;5:91– 4.

145. Goto S, Bhatt DL, Röther J, et al., REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008;156: 855– 63.
146. Roldán V1, Marín F, Muiña B, Torregrosa JM, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, Lip GY. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jun 21;57(25):2496-504.
147. Morange PE, Simon C, Alessi MC, Luc G, Arveiler D, Ferrieres J, 80. Amouyel P, Evans A, Ducimetiere P, Juhan-Vague I. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epide- miological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation.* 2004;109:1343–1348.
148. Lip GYH, Lowe GD, Rumley A, et al. Increased markers of thrombo- genesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J.* 1995;73:527– 533.
149. Albersen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2013 May;44(5):1329- 36.
150. Lane DA, Lip GYH. Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2009;101(5):802-805.
151. Krishnamoorthy S, Khoo CW, Lim HS, Lane DA, Pignatelli P, Basili S, Violi F, Lip GY. Prognostic role of plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin

- levels for future cardiovascular events in a 'real-world' community cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest*. 2013 Oct;43(10):1032-8
152. Lind M, Boman K, Johansson L, Nilsson TK, Järholm LS, Jansson JH. Von Willebrand factor predicts major bleeding and mortality during oral anticoagulant treatment. *J Intern Med*. 2012 Mar;271(3):239-46.
153. Roldán V, Marín F, García-Herola A, Lip GY. Correlation of plasma von Willebrand factor levels, an index of endothelial damage/ dysfunction, with two point-based stroke risk stratification scores in atrial fibrillation. *Thromb Res* 2005;116:321–6.
154. Jover E , Roldán V, Gallego P, Hernández-Romero D, Valdés M, Vicente V, Lip GYH , Marín F. Valor predictivo de la escala CHA₂DS₂-VASc en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo embólico en tratamiento anticoagulante. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(7):627–633
155. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 343–9.
156. Sugimoto M, Matsui H, Mizuno T et al. Mural thrombus generation in type 2A and 2B von Willebrand disease under flow conditions. *Blood* 2003; 101: 915–20.
157. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use – A prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1414–1419.
158. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000;160:41–6.
159. Choudhry NK, Anderson GM, Laupacis A, et al. Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis.

- Br Med J 2006; 332: 141–143.
160. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115: 2689–96.
161. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN, for the American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th edition. *Chest* 2008;133 Suppl 6:257S–98S.
162. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:999–1002.
163. Dlott JS1, George RA, Huang X, Odeh M, Kaufman HW, Ansell J, Hylek EM. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2014 Apr 1;129(13):1407-14.
164. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G; Italian Federation of Anticoagulation Clinics. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation*. 2011 Aug 16;124(7):824-9
165. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, Koudstaal PJ, Petersen P, Perez-Gomez F, Knottnerus JA, Boode B, Ezekowitz MD, Singer DE. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410-1416.
166. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J*

Am Coll Cardiol. 2011 Mar 22;57(12):1339-48.

167. Manzano-Fernández S, Marín F, Pastor-Pérez FJ, et al. Impact of chronic kidney disease on major bleeding complications and mortality in patients with indication for oral anticoagulation undergoing coronary stenting. *Chest* 2009;135:983–90.
168. Poli D, Antonucci E, Marcucci R, et al. Risk of bleeding in very old atrial fibrillation patients on warfarin: relationship with ageing and CHADS2 score. *Thromb Res* 2007;121:347–52.
169. Healey JS, Hart RG, Pogue J, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008;39:1482–6.
170. 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 non-warfarin anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:386–7.
171. Roldán V1, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vélchez JA, Valdés M, Vicente V, Lip GY. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 10;62(23):2199-204.
172. Gallego P1, Roldán V, Torregrosa JM, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, Lip GY. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Apr;5(2):312-8

173. Marín F, Roldán V. Biomarkers: GDF-15 and risk stratification in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Jan;12(1):8-9.
174. Lip GY, Lane D, van Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:2294–300.
175. Roldán V, Vílchez JA, Manzano-Fernández S, Jover E, Gálvez J, Puche CM, Valdés M, Vicente V, Lip GY, Marín F. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide levels for stroke risk prediction in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2014 Mar;45(3):696-701
176. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, Horowitz JD, Hylek EM, Lopes RD, Asberg S, Granger CB, Siegbahn A; ARISTOTLE Investigators- 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 Nov 18;130(21):1847-58.

