



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Beneficio clínico del tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular CHA₂DS₂-VASc 1-2

Beneficio clínico do tratamento con anticoagulantes orais en pacientes con fibrilación auricular CHA₂DS₂-VASc 1-2

Clinical benefit of treatment with oral anticoagulants in patients with CHA₂DS₂-VASc 1-2 atrial fibrillation

Autor/a/es/as: Eduardo Domínguez González

Tutor/a: Emad Abu-Assi Alnakeeb

Cotutor/a: Sergio Raposeiras Roubín

Servicio de Cardiología del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo



Junio 2023

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina y Cirugía

Índice

Resumen	4
Introducción.....	5
1.1. Conceptos generales	5
1.2. Epidemiología.....	5
1.3. Fisiopatología de la fibrilación auricular.....	6
1.3.1. Mecanismos iniciadores.....	7
1.3.2. Mecanismos de mantenimiento.....	8
1.4. Complicaciones y pronóstico: Ictus cardioembólico.....	9
1.5. Estimación del riesgo de ictus: escala CHA2DS2-VASc.....	9
1.6. Limitaciones de la escala CHA2DS2-VASc	12
1.7. Prevención farmacológica del ICE en FA	13
1.8. Estrategia general para la prevención del ictus según la ESC.....	15
Objetivos.....	18
Material y métodos	19
Tipo de estudio	19
Metodología.....	19
Análisis estadístico	20
Resultados.....	21
Riesgo de ictus.....	21
Riesgo de sangrado.....	23
Discusión	25
Conclusiones.....	27
Referencias	30

Agradecimientos

Dar las gracias a mi familia, pues sin ellos no habría llegado hasta aquí.

A mi tutor y cotutor, por la oportunidad de hacer este trabajo y por su ayuda, mis más sinceros agradecimientos.

Resumen

Introducción y objetivos. La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común, y es, por tanto, un importante problema de salud pública. Dada su gran prevalencia en la población general, es una importante causa de morbilidad, mortalidad y consumo de recursos sanitarios. Una complicación importante de la FA es el ictus. Para estimar el riesgo de ictus y decidir si iniciar tratamiento con anticoagulantes orales se emplea la escala CHA2DS2-VASc. Dada la no existencia de ensayos clínicos aleatorizados que hayan investigado específicamente la necesidad de tratar con ACO a pacientes con puntuación CHA2DS2-VASc 1-2, el objetivo del presente trabajo es determinar qué ocurre con el tratamiento anticoagulante de los pacientes con una puntuación en la escala CHA2DS2-VASc 0 (hombres) o 1 (mujeres) cuando cumplen 65 años y aumentan en 1 punto su riesgo embólico. Además, se pretende analizar el riesgo de eventos tromboembólicos y el impacto de la terapia anticoagulante en estos pacientes.

Material y métodos. Se realiza un estudio observacional retrospectivo, cuya población a estudio es la cohorte de pacientes incluidos en el registro CardioCHUVI-AF. Se seleccionaron 389 pacientes para el estudio, debido a que su CHA2DS2-VASc pasó de 0 a 1 (o de 1 a 2 en el caso de mujeres) durante el seguimiento debido a la edad (> 65 años). Se registran eventos de ictus y sangrado mayor antes y después de los 65 años.

Resultados. Después de cumplir los 65 años se produce un incremento del 19.0% de la tasa de anticoagulación. En menores de 65 años no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tratamiento anticoagulante y la ocurrencia de ictus. En mayores de 65 años se encontró una relación estadísticamente significativa y favorable entre el tratamiento anticoagulante y la ocurrencia de ictus, pudiendo afirmar que en nuestra cohorte de pacientes el tratamiento con anticoagulantes en mayores de 65 años redujo el riesgo de ictus de forma significativa. En cuanto al sangrado mayor, en ambos subgrupos de edad no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tratamiento anticoagulante y la ocurrencia de hemorragia.

Conclusiones. En pacientes con CHA2DS2-VASc 0 puntos (hombres) o 1 puntos (mujeres) que cumplen 65 años, la anticoagulación se asocia a una reducción de la tasa de ictus isquémico sin incrementar el riesgo hemorrágico.

Introducción

1.1. Conceptos generales

La fibrilación auricular (FA) es un tipo de arritmia cardíaca supraventricular que se caracteriza por una activación eléctrica auricular desorganizada, rápida e irregular, lo que da lugar a la pérdida de la contracción mecánica auricular organizada. La frecuencia ventricular conducida es variable, lo que da como resultado una frecuencia ventricular irregular, por lo general rápida, que suele oscilar entre 110 y 160 latidos por minuto (lpm) en la mayoría de los casos (1).

La FA se produce porque el automatismo del nódulo sinusal se ve continuamente reemplazado por la actividad de múltiples focos auriculares ectópicos que actúan de forma simultánea emitiendo impulsos irregulares en frecuencia, que son propagados en distintas direcciones. Se podría decir que en la FA existe una generación no sincronizada de múltiples impulsos eléctricos ectópicos (2), y como consecuencia la mecánica auricular normal se ve sustituida por un patrón de contracción caótico, desorganizado y disfuncional.

1.2. Epidemiología

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común (3), y es, por tanto, un importante problema de salud pública (1). Dada su gran prevalencia en la población general, especialmente en pacientes de edad avanzada, es una importante causa de morbilidad, mortalidad y consumo de recursos sanitarios (4). En la figura 1 se muestra la prevalencia de FA en la población española según los estudios CARDIOTENS y OFRECE (5) (6).

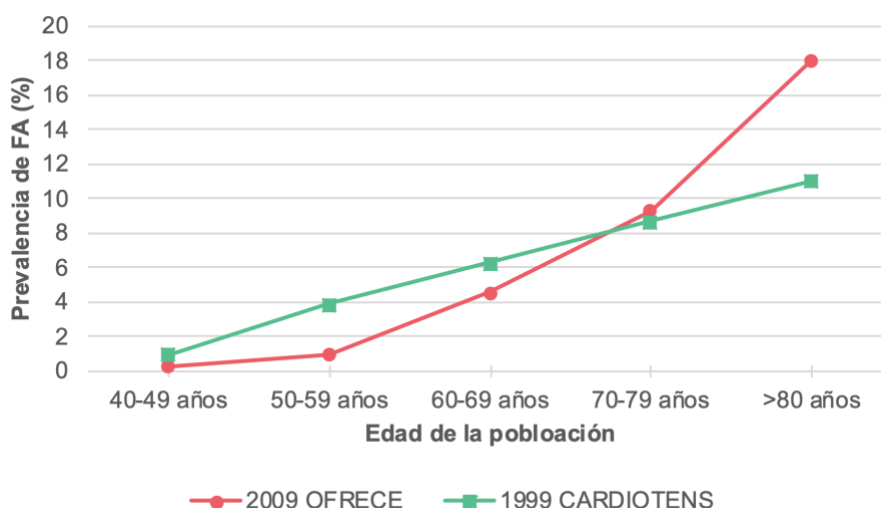


Figura 1. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española según los estudios OFRECE (6) y CARDIOTENS (5).

Los datos del “Estudio Framingham” indican que la incidencia anual de FA en menores de 64 años es de 0,31% en hombres y 0,19% en mujeres, aumentando bruscamente a aproximadamente 1,92% en personas de 65 a 74 años y 3,14%-3,8% en mayores de 75 años (7). La FA es poco común antes de los 60 años, pero su prevalencia aumenta paulatinamente a partir de entonces, afectando aproximadamente al 10% de la población a los 80 años. Tan solo en los EEUU 2.3 millones de personas presentan FA, y se espera que esta cifra aumente a los 5.6 millones para el año 2050, entre otros motivos, por el aumento de la esperanza de vida, lo que explicaría unas mayores cifras de prevalencia en la población general (8). En nuestro medio, la prevalencia de FA es del 4% en personas mayores de 55 años y alcanza el 15% entre los mayores de 70 años (9). El riesgo de presentar FA se incrementa a medida que aumenta la edad, pero aparte, este riesgo también aumenta en presencia de una enfermedad cardíaca subyacente, en particular la insuficiencia cardíaca congestiva y las enfermedades valvulares (3). Además, la prevalencia es mayor en hombre que en mujeres, aunque se desconoce el motivo exacto (8) (10).

La FA se asocia con un riesgo 5 veces mayor de accidente cerebrovascular y se estima que causa el 15 % de todos los accidentes cerebrovasculares (11). Las complicaciones derivadas de la presencia de FA son importantes causas de morbimortalidad, en particular el ictus de etiología cardioembólica. Y con todo, la propia FA puede ser sintomática e invalidante en muchos casos. Sin embargo, es muy frecuente la presencia de una FA completamente asintomática o silente, en particular en los ancianos (12). La FA silente es a menudo diagnosticada en la exploración física de rutina de otros procesos, particularmente frecuente en los estudios previos a la implantación de marcapasos en pacientes con bradicardia sin antecedentes de FA (13).

Por otra parte, la FA puede ser sintomática, y en estos casos los síntomas predominantes son: palpitaciones, disnea, intolerancia al ejercicio, dolor torácico y malestar general (3). El dolor torácico y las palpitaciones son particularmente comunes en los pacientes más jóvenes, mientras que la fatiga y la disnea se observan con mayor frecuencia en las personas mayores (14). Los síntomas se pueden explicar por la elevación de la frecuencia cardíaca (ya sea en reposo o cuando se exagera con el ejercicio) y, en menor grado, por la frecuencia ventricular irregular y la pérdida de la contribución auricular al gasto cardíaco (3).

1.3. Fisiopatología de la fibrilación auricular

Los avances en la comprensión de los mecanismos que subyacen a la FA han contribuido enormemente a condicionar la evaluación pronóstica y el manejo general de los pacientes. Hoy por hoy sabemos que los mecanismos que subyacen a una FA paroxística en un paciente joven son relativamente distintos a los mecanismos que subyacen en una FA permanente de larga evolución en un paciente de edad avanzada, y por tanto, las posibilidades terapéuticas y el pronóstico general son distintos. Por poner un ejemplo, existe la tendencia a recomendar la intervención temprana sobre los desencadenantes de la FA en pacientes jóvenes debido a que se conoce la naturaleza progresiva de la FA (15), esto viene a significar que interviniendo de forma precoz evitamos ciertos cambios fisiopatológicos que agravan y empeoran la clínica con el paso del tiempo.

La clasificación actual de la FA se centra en la presentación clínica, en relación con la duración de los episodios y el modo de terminación, clasificándose entonces en cuatro posibles tipos: FA de duración indeterminada, FA paroxística, FA persistente y FA permanente. Esta metodología de clasificación no refleja fielmente la gravedad de la enfermedad auricular de base (16), pero, sin embargo, se relaciona íntimamente con la complejidad de los mecanismos subyacentes (17).

Estos mecanismos son sumamente complejos y variables entre los pacientes que padecen esta arritmia (18). Esta variabilidad en los mecanismos fisiopatológicos de la que se habla se puede entender fácilmente si se compara un paciente joven con una FA paroxística que se cardiovierte espontáneamente, con un paciente de edad avanzada con una FA permanente durante años. Es lógico pensar que los mecanismos que subyacen entre ambos pacientes deben ser relativamente diferentes. Es por esto por lo que se debe distinguir entre los mecanismos iniciadores y mecanismos de mantenimiento. Un paciente con una FA paroxística, es decir, que se inicia espontáneamente pero no se mantiene en el tiempo, presenta mecanismos iniciadores en su fisiopatología, pero carece de mecanismos de mantenimiento que la hagan persistir en el tiempo. Esta distinción es importante, pues la presencia en mayor o menor grado de estos mecanismos presenta implicaciones pronósticas y terapéuticas muy relevantes.

La distinción entre mecanismos iniciadores y de mantenimiento comenzó a ser ampliamente aceptada tras el trabajo de Haïssaguerre *et col.* (19). Esta publicación supuso un avance importante en la caracterización de los mecanismos iniciadores de la FA, al demostrar que se puede iniciar por extrasístoles que se originan en los manguitos miocárdicos de las venas pulmonares (VP). De hecho, el aislamiento de las VP sigue siendo la piedra angular de los procedimientos de ablación con catéter para la FA, aunque las tasas de éxito a largo plazo en pacientes con remodelado auricular más avanzado siguen siendo subóptimas (16) (20). Es por esto, que en una FA donde predominen los mecanismos iniciadores o solo estos estén presentes, el aislamiento de las VP, entre otros procedimientos y terapias, puede disminuir o incluso eliminar completamente los episodios de FA. Sin embargo, en formas permanentes, con años de evolución, donde subyacen cambios más profundos en el funcionamiento de las aurículas, eliminar los mecanismos iniciadores no elimina la enfermedad.

1.3.1. Mecanismos iniciadores

En líneas generales, existen dos mecanismos electrofisiológicos iniciadores de FA: la presencia de focos ectópicos y los circuitos de reentrada (4). Un foco ectópico es un grupo de células del tejido de conducción cardíaco específico, y excepcionalmente, del miocardio contráctil, que desarrolla un automatismo superior al del nódulo sinusal, lo que desplaza al nódulo sinusal a un segundo plano en la función de marcapasos cardíaco. Estos focos ectópicos son múltiples y persistentes, y emiten impulsos sucesivos. Cada impulso generado en los focos ectópicos solamente alcanza a despolarizar una porción limitada del miocardio auricular, y de esta despolarización limitada surge una onda de amplitud variable que denominamos como “onda f” (de fibrilación). El conjunto de todas las ondas f se manifiesta en un electrocardiograma (ECG) como oscilaciones de baja amplitud de la línea isoeletrica (2), sustituyendo así a la onda P. Las ondas f, de 300 a 600 latidos por minuto (lpm), son variables en amplitud, forma y presentación en el tiempo (4).

Por otra parte, en la FA se cree que se producen circuitos de reentrada, es decir, la circulación de una onda de activación alrededor de un obstáculo no excitable, por ejemplo, una pequeña área de fibrosis (1). Para que se produzca la reentrada, es un requisito imprescindible la existencia de dos vías electrofisiológicamente distintas (una rápida y otra lenta) que se originan en un mismo punto y que confluyen en otro mismo punto, rodeando una región no excitable eléctricamente. En condiciones normales, la vía rápida suprime la conducción de la vía lenta, pero la existencia de un bloqueo unidireccional en la vía rápida permite que los estímulos de la vía lenta restablezcan la propagación en el circuito de forma retrógrada. Las reentradas funcionales, que se cree que están muy implicadas en el origen de la FA, carecen de un circuito de reentrada anatómico constante, por lo tanto, no son susceptibles a la ablación para su resolución.

La presencia de focos ectópicos y circuitos de reentrada en la aurícula generan una gran cantidad de impulsos eléctricos que se propagan en todas direcciones por las aurículas. Sin embargo, a pesar de los múltiples impulsos generados a nivel auricular, el nódulo auriculo-ventricular (NAV) ejerce en este caso de “filtro” de la elevada actividad eléctrica ventricular (2), y deja pasar hacia los ventrículos solo alguno de los múltiples impulsos eléctricos que recibe. No necesariamente pasan impulsos por el NAV a intervalos regulares, lo que se traduce en una sucesión de complejos QRS normales en forma y amplitud, pero completamente irregulares en frecuencia, es decir, intervalos R-R completamente irregulares entre sí.

El origen de estos mecanismos iniciadores puede sobrevenir a una enfermedad cardíaca subyacente, siendo la cardiopatía hipertensiva y la enfermedad coronaria (EC) las enfermedades crónicas que más frecuentemente se relacionan con el origen de la FA en países desarrollados (21).

1.3.2. Mecanismos de mantenimiento

Una vez se inicia la FA, se producen modificaciones en el miocardio auricular, modificaciones que con el tiempo autoperpetúan la propia enfermedad. Los mecanismos de mantenimiento de la FA fueron estudiados con detenimiento en un estudio experimental realizado por Wiffels *et col* en el año 1995 (22). Planteaban que la FA produce un remodelado metabólico y eléctrico, disminuyendo el periodo refractario de los miocitos, facilitando los fenómenos de reentrada. Esto genera daño sarcoplásmico y mitocondrial, que afecta a la función contráctil de los miocitos de la aurícula. Esto, a su vez, genera un remodelado contráctil, que se ve facilitado por la sobrecarga de volumen y las altas presiones en la aurícula (por hipertensión y valvulopatías respectivamente). Cuando la aurícula ya es disfuncionalmente contráctil y está dilatada se produce daño extracelular: necrosis, fibrosis y otras anomalías estructurales. Las anomalías estructurales como la dilatación auricular, la fibrosis, la infiltración grasa y la inflamación contribuyen a las alteraciones de la conducción local y al bloqueo de la conducción que se sabe que facilitan la reentrada y el sustento de la FA (23). Es por todo esto, que el daño miocárdico que se produce en el curso de la FA genera a su vez alteraciones que retroalimentan y autoperpetúan la fisiopatología de la FA.

Esta explicación sobre los mecanismos de mantenimiento de la FA también permite explicar el hecho de que la incidencia de FA aumente con el envejecimiento. Este hecho se puede explicar por la aparición de anomalías cardíacas asociadas al envejecimiento: fibrosis, dilatación auricular y depósito de amiloide (24), que facilitan o favorecen el mantenimiento y progresión de la enfermedad.

Tras revisar la fisiopatología de la FA, podemos comprender que la importancia clínica de esta patología radica en la pérdida de contractilidad auricular, consecuentemente se produce una alteración en el vaciamiento de las orejuelas auriculares, estasis sanguínea y trombosis, que pueden generar eventos tromboembólicos de origen cardioembólico. Es especialmente preocupante el ictus cardioembólico secundario a FA.

1.4. Complicaciones y pronóstico: Ictus cardioembólico

Como indicamos previamente, la complicación más preocupante de la FA es un subtipo de ictus o infarto cerebral isquémico, el infarto cerebral cardioembólico (ICE). La FA adquiere mucha importancia en la etiopatogenia del ictus a medida que el individuo envejece, pues al aumentar la incidencia y prevalencia de FA con la edad, el riesgo de ICE se incrementa proporcionalmente (25). En la actualidad, debido a la disminución de la prevalencia de cardiopatía valvular reumática, la FA no valvular es la causa más frecuente de los ICE (26). El riesgo de ictus en los pacientes con FA es 5 veces superior que el de la población similar sin esta arritmia. Se estima que la FA es causa del 15 % de todos los accidentes cerebrovasculares independientemente de la etiología (11).

El ICE secundario a FA se produce como consecuencia de la obstrucción de una arteria cerebral por un émbolo procedente del corazón, como resultado de una alteración local de la hemostasia a nivel auricular por estasis circulatoria sanguínea (27). Los émbolos provenientes de las aurículas son frecuentemente de gran tamaño, y consecuentemente producen infartos cerebrales de gran tamaño. Es por esto, que los ICE son habitualmente más graves que los de otras etiologías y conllevan un peor pronóstico (25). Los émbolos de origen cardíaco tienen tendencia a enclavarse en bifurcaciones arteriales, siendo las localizaciones más frecuentes los troncos superior e inferior de la arteria cerebral media (28).

En cuanto al riesgo atribuible a los distintos tipos de FA, parece ser que el tipo de FA no juega un papel determinante en el riesgo. En el estudio "ACTIVE-W", el riesgo anualizado de embolismo cerebral o sistémico de la FA paroxística fue similar al de la FA permanente. La FA paroxística parece tener el mismo riesgo de embolismo que la FA permanente. Una posible explicación podría ser que los pacientes con FA paroxística tienen un amplio rango de frecuencia de duración de eventos de FA, en algunos casos, tan breves como menos de 30 segundos, lo cual hace más difícil su detección y, por tanto, es más difícil tomar medidas preventivas (29).

1.5. Estimación del riesgo de ictus: escala CHA₂DS₂-VASc

Para estimar el riesgo de ictus y decidir si iniciar tratamiento con anticoagulantes orales se vienen empleando distintos mecanismos de estimación de riesgo. Uno de estos mecanismos es la escala CHA₂DS₂-VASc, una escala que permite estimar el riesgo de

ictus en pacientes con FA en base a la presencia o no de determinados factores de riesgo. La escala CHA2DS2-VASc es una modificación de la escala CHADS2. Esta modificación incluye en la estimación del riesgo de ictus tres criterios menores: edad entre 65-74 años, sexo femenino e historia de enfermedad vascular. Esto ha contribuido a aumentar el poder predictivo de la estratificación del riesgo frente a la escala anterior (30) (31) y detectar especialmente a aquellos pacientes de bajo riesgo. En un estudio de validación realizado sobre una cohorte nacional en Dinamarca, donde se aplicaron las escalas CHADS2 y CHA2DS2-VASc a pacientes con FA no valvular no tratados con ACO, se vio que la escala CHA2DS2-VASc parece ser más sensible para detectar a los pacientes de bajo riesgo. En dicho estudio, en ambas escalas una puntuación de “0” era considerada como “bajo riesgo”. La incidencia de ICE por 100 personas/año con CHADS2 de “0” fue de 1.67 (IC 95%: 1.47-1.89) y con CHA2DS2-VASc de “0” fue de 0.78 (IC 95%: 0.58-1.04). El riesgo fue claramente más bajo con la aplicación de la escala CHA2DS2-VASc, lo que la haría más sensible para detectar el riesgo bajo (32).

La escala CHA2DS2-VASc toma en consideración los datos de insuficiencia cardíaca o disfunción del ventrículo izquierdo, la presencia de hipertensión, la edad, la existencia de diabetes, historia de un ictus o AIT previo, la presencia de enfermedad vascular y el sexo. A cada uno de estos ítems se le otorga una puntuación (tabla 1).

Tabla 1. Componentes de la escala CHA2DS2-VASc (46)

Escala CHA2DS2-VASc	
Característica	Puntuación
C. Insuficiencia cardíaca/Disfunción del ventrículo izquierdo	1
H. Hipertensión arterial	1
A2. Edad > 75 años	2
D. Diabetes	1
S. Ictus o AIT previo	2
V. Enfermedad vascular	1
A. Edad 65-74 años	1
Sc. Sexo femenino	1

De entre todos los factores de riesgo incluidos en la escala, no todos presentan el mismo riesgo de tromboembolismo. De hecho, la edad avanzada es el factor que más riesgo presenta, incluso más que antecedentes previos de ictus o AIT (33). En la *figura 2* se puede ver como la edad avanzada es el factor de riesgo más importante en la población de un estudio realizado por *Svensen JH et al.* (33).

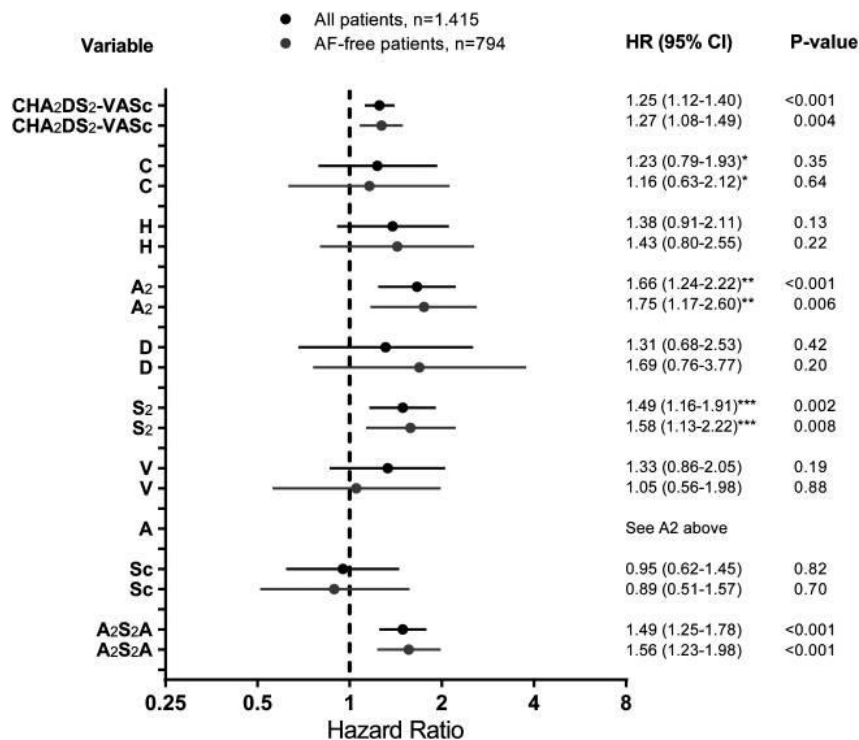
La escala CHA2DS2-VASc marca las directrices de la prevención de ICE en pacientes con FA, al seleccionar los pacientes que se puedan beneficiar de tratamiento con anticoagulantes orales (ACO). Se demostró que la terapia con ACO en la FA es eficaz en la prevención del ICE, a través de los primeros ensayos clínicos de esta temática, que aparecen en la década de 1980-90 (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA y SPINAF) (34) (35) (36) (37) (38). La terapia con ACO implica una reducción general del 70% del riesgo de ICE en pacientes con FA (39) (40). El punto clave del tratamiento con ACO reside en la elección de los pacientes que puedan beneficiarse de dicho tratamiento, a expensas de un incremento del riesgo de sangrado que conlleva el tratamiento crónico con ACO.

El umbral para iniciar anticoagulación oral en la prevención del ictus se ha establecido en la tasa de incidencia anual de ictus de 1,7% para los dicumarínicos, y de 0,9% para los NACO (41). Estos umbrales existen, puesto que la terapia con ACO no está

exenta de complicaciones, y es a partir de estos umbrales donde los fármacos resultan beneficiosos. El umbral de los dicumarínicos podría ser incluso más bajo, si se establece un estricto y adecuado control de la anticoagulación.

Por otra parte, la presencia de un factor de riesgo (CHA2DS2-VASc = 1 [hombre], = 2 [mujer]) entre los pacientes no tratados con ACO aumenta significativamente el riesgo de ictus. En un estudio realizado en Dinamarca sobre una cohorte de 39.400 pacientes con FA no valvular, la tasa de incidencia anual de ictus en pacientes con un factor de riesgo y ausencia de tratamiento con ACO fue 1,55 por 100 personas-año, lo que representa un incremento del riesgo de 3,01 veces en comparación con los pacientes sin factor de riesgo adicional (42). En otras palabras, la presencia de un factor de riesgo adicional aumenta significativamente la probabilidad de sufrir un accidente cerebrovascular en pacientes que no reciben tratamiento. Otros estudios muestran resultados concluyentes, con cifras cercanas al umbral de 1,7%. Sin embargo, otros estudios presentan cifras de incidencia que superan dicho umbral (43) (44) (45). En cualquier caso, la heterogeneidad entre los diversos estudios sigue siendo muy grande, lo que impide obtener conclusiones sólidas.

Figura 2. Figura obtenida del estudio de *Svensden JH et al.* (33). Se muestra el HR de las variables de la escala CHA2DS2-VASc y su asociación con el riesgo de ictus en todos los pacientes y en pacientes sin antecedentes de FA al inicio del estudio (pacientes libres de FA). Nótese que la edad avanzada (A₂) se asocia con el riesgo absoluto más alto en rango de significación estadística.



La escala CHA2DS2-VASc presenta un discreto rendimiento a la hora de identificar a los pacientes de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas. Sin embargo, los pacientes clasificados como bajo riesgo (puntuación 0 en varones, puntuación 1 en mujeres) se corresponden de forma consistente con bajas tasa de ictus isquémico o mortalidad, y no requieren, por lo general, tratamiento para la prevención del ictus (46).

En cuanto al sexo femenino, a pesar de que viene incluido en la escala como “factor de riesgo”, lo deberíamos considerar como un “modificador de riesgo” dependiente de la edad (47). El riesgo de ictus atribuible en mujeres sin factores de riesgo (puntuación de

1) es de bajo riesgo, equivalente al riesgo en varones de bajo riesgo (puntuación de 0). A efectos prácticos, determinamos como *bajo riesgo* en la escala las puntuaciones de 0 en varones, y de 1 en mujeres. Una simplificación de la escala que elimina la variable *Sc* (CHA2DS2-VA) tendería a subestimar el riesgo de ictus en mujeres con FA (48). En presencia de un factor de riesgo no relacionado con el sexo en mujeres, se incrementa significativamente el riesgo de ictus frente a los varones (48).

Por otra parte, al hablar de *riesgo intermedio*, nos referimos a los pacientes que ya presentan 1 factor de riesgo no relacionado con el sexo, es decir, al menos 1 punto en varones y 2 en mujeres. Existen ciertas limitaciones para este subgrupo derivadas de la metodología de los estudios realizados, pues no hay, hasta la fecha, ensayos clínicos aleatorizados que hayan investigado específicamente la necesidad de tratar con ACO a

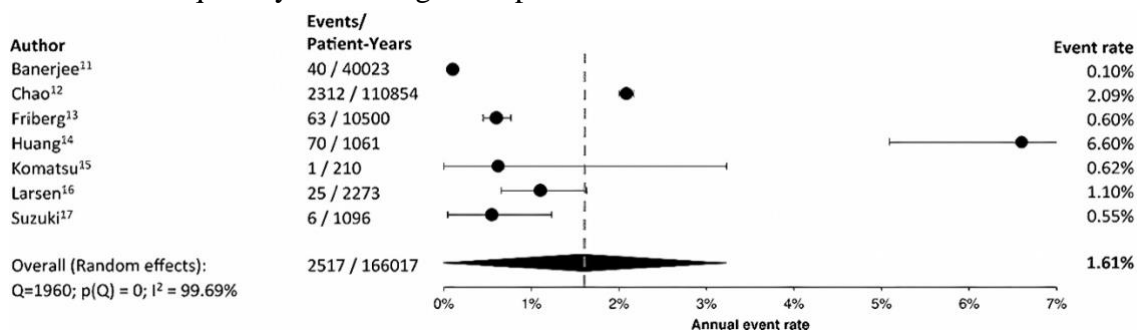


Figura 3. Metaanálisis que muestra la tasa de ictus por cada 100 pacientes-año para una puntuación de CHA2DS2-VASc de 1 (43).

pacientes con 1 solo factor de riesgo no relacionado con el sexo de la escala CHA2DS2-VASc. Los estudios sobre anticoagulación se realizan por lo general con pacientes de alto riesgo, lo que permite a los investigadores obtener tasas elevadas de eventos y reducir el tiempo del estudio (46). Sin embargo, estudios observacionales sobre este subgrupo apuntan a que la terapia con ACO presenta un beneficio neto clínico positivo, sopesando el riesgo hemorrágico, es decir, que los pacientes con CHA2DS2-VASc 1 en varones y 2 en mujeres parecen beneficiarse del tratamiento con ACO de cara a la prevención del ictus y otros eventos tromboembólicos (49), aunque el nivel de evidencia es todavía subóptimo.

La falta de consenso en cuanto al manejo de este subgrupo de pacientes provoca que la decisión de anticoagular quede subrogada a la individualización, donde el médico sopesa junto con el paciente el beneficio de iniciar tratamiento con ACO. Las guías europeas establecen en este punto que la terapia con ACO debe ser “considerada”, pero no está claramente indicada.

1.6. Limitaciones de la escala CHA2DS2-VASc

A pesar de que el sistema de puntuación CHA2DS2-VASc como sistema de estratificación de riesgo es altamente válido para identificar pacientes con FA que tienen un perfil de TE (tromboembolismo) elevado y requieren anticoagulación oral crónica, es importante hacer énfasis en sus importantes limitaciones.

En primer lugar, la mayoría de las variables incluidas en la escala son continuas y, sin embargo, se presentan como dicotómicas, lo que, si bien facilita la aplicación,

disminuye en gran medida su valor predictivo. Por ejemplo, aunque la puntuación que se otorga es la misma, es lógico pensar que no tienen el mismo riesgo de ictus un paciente de 74 años que uno de 65 años. De hecho, según el esquema de tratamiento, sin tener ningún otro factor de riesgo, un paciente de 74 años y 11 meses no tendrá indicación absoluta de anticoagulación, pero 1 mes después indiscutiblemente habría que anticoagularlo. Lo mismo ocurre con el resto de variables clínicas que abarca la escala, por ejemplo, un paciente diabético de 20 años de evolución frente a uno de reciente aparición. En el primero el riesgo de ictus será mayor que en el segundo, y sin embargo puntúan lo mismo.

Pero no menos importante es el hecho de que la escala no incluya variables no clínicas como fibrosis y función auricular, la morfología de la aurícula izquierda, los marcadores electrocardiográficos y biomarcadores, que se saben, contribuyen al riesgo elevado de TE (50) (51).

Es importante destacar que la escala CHA2DS2-VASc ha sido una mejora significativa en comparación con los sistemas de estratificación de riesgo anteriores o alternativos. Sin embargo, también es importante reconocer sus limitaciones y buscar formas de mejorar la estratificación de riesgo para los pacientes con fibrilación auricular. La combinación de variables clínicas y no clínicas puede ser una forma de lograr una mejor precisión en la identificación de pacientes con alto riesgo de tromboembolismo y reducir la necesidad de anticoagulación innecesaria en pacientes con bajo riesgo. En última instancia, la decisión de anticoagular a un paciente debería basarse en una evaluación cuidadosa del riesgo individual de ese paciente y en una discusión informada con el paciente sobre los beneficios y riesgos de la anticoagulación.

1.7. Prevención farmacológica del ICE en FA

El uso de anticoagulantes orales es fundamental en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) como el acenocumarol y la warfarina reducen el riesgo de ictus en un 64% y la mortalidad en un 26% (52), pero tienen limitaciones como un estrecho margen terapéutico y múltiples interacciones con fármacos y dieta. Por otro lado, los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), o también conocidos como “nuevos anticoagulantes orales” (NACO), como el dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), apixabán, edoxabán y rivaroxabán (inhibidores del factor Xa), tienen un efecto predecible y permiten la dosificación sin necesidad de una monitorización regular de la anticoagulación. Estudios comparativos han demostrado que los ACOD disminuyen el riesgo de ictus, hemorragia intracraneal y mortalidad en comparación con los AVK, con un riesgo de sangrado similar (53). En el caso de dabigatrán, la posología habitual es 150 mg cada 12 horas, y es preciso reducir la dosis en algunos casos. En el estudio RE-LY, el dabigatrán a dosis de 150mg redujo la tasa de ACV y embolia sistémica en un 35% comparado con warfarina, y la dosis de 110 mg fue similar a la warfarina para la prevención de ACV y embolia sistémica, pero con un 20% menos de complicaciones de sangrado mayor (54). En cuanto a rivaroxabán, la dosis habitual es una dosis única diaria de 20 mg al día, con ajuste de dosis a 15 mg al día en pacientes con FG entre 15-49 ml/min. El estudio ROCKET-AF (55) mostró que rivaroxabán fue similar a la warfarina para la prevención combinada de ACV y embolia sistémica, y alcanzó superioridad estadística en algunos análisis, aunque no redujo las tasas de mortalidad, ACV isquémico o complicaciones de sangrado mayor.

El apixabán, con una posología indicada de 5 mg cada 12 horas, en el estudio ARISTOTLE redujo la tasa de ACV y embolia sistémica en un 21% comparado con warfarina, combinado con una reducción del 31% en sangrados mayores y del 11% en la mortalidad por todas las causas (56). El edoxabán en el estudio ENGAGE a dosis tanto de 60 mg como 30 mg demostraron no inferioridad respecto a warfarina en la prevención de ictus y embolia sistémica, y se asociaron a una disminución significativa del riesgo de sangrado y de muerte por causa cardiovascular (57).

La contribución al riesgo de sangrado en pacientes con tratamiento anticoagulante no solo se debe a la anticoagulación en sí misma, sino que también está influenciada por diversos factores de riesgo. Así, los factores de riesgo hemorrágico en pacientes que toman anticoagulantes orales pueden ser clasificados en tres categorías: no modificables, potencialmente modificables y modificables. Los factores no modificables incluyen la edad mayor a 65 años, sangrado mayor previo, insuficiencia renal grave, disfunción hepática grave, malignidad, factores genéticos, diabetes mellitus, deterioro cognitivo/demencia y antecedentes de ictus o enfermedad de vasos pequeños. Los factores potencialmente modificables incluyen anemia, recuento o función plaquetaria reducida, insuficiencia renal moderada e hipertensión. Los factores modificables incluyen el tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios y AINE, ingesta excesiva de alcohol, falta de adherencia a los ACO, tratamiento puente con heparina, mal control de la INR y adecuada selección de ACO y posología (46). Los factores de riesgo no modificables o parcialmente modificables son desencadenantes importantes de complicaciones hemorrágicas que, en sinergia con los factores de riesgo modificables, contribuyen significativamente a su aparición (58).

Además, la presencia elevada de ciertos biomarcadores, como GDF-15, cistatina C/CKD-EPI, cTnT-hs y factor de von Willebrand, puede conllevar un riesgo hemorrágico aumentado en estos pacientes (59).

Considerando que el tratamiento anticoagulante conlleva riesgo de complicaciones hemorrágicas, es importante evaluar el riesgo hemorrágico antes de iniciar el tratamiento. Se han propuesto diferentes escalas de riesgo hemorrágico para predecir complicaciones hemorrágicas. La escala de riesgo hemorrágico ABC basada en biomarcadores (edad, GDF-15, hs-cTnT, hemoglobina e historia clínica) se ha demostrado superior a las escalas clínicas en algunos estudios (59)(60), aunque en otros no se ha observado una ventaja a largo plazo (61). Sin embargo, la HAS-BLED es la escala con mayor evidencia para la predicción del riesgo hemorrágico, la cual se demostró especialmente eficaz en la identificación de pacientes con riesgo hemorrágico bajo (HAS-BLED 0-2 puntos) (61). Sin embargo, en los pacientes con riesgo hemorrágico alto según la misma escala no deben considerarse como contraindicada la anticoagulación oral, ya que el beneficio clínico neto de la anticoagulación sigue siendo positivo en esta población de pacientes (58). Para evaluar entonces el riesgo hemorrágico es preferible una evaluación formal mediante escalas de riesgo hemorrágico, centrándose especialmente en identificar factores de riesgo modificables para tratarlos y reevaluarlos, así como en identificar pacientes de alto riesgo para establecer revisiones médicas más frecuentes (62).

Por supuesto existen contraindicaciones absolutas a la anticoagulación en pacientes con FA, como un sangrado activo grave, comorbilidades asociadas como trombocitopenia o anemia graves, así como eventos hemorrágicos recientes de alto riesgo.

1.8. Estrategia general para la prevención del ictus según la ESC

Existen importantes limitaciones en las escalas de riesgo clínicas, lo que hace que estas escalas no sean lo suficientemente precisas para dictar por sí solas el manejo de los pacientes. Además, los pacientes con FA y al menos un factor de riesgo no relacionado con el sexo tienen un mayor riesgo de ictus y muerte, por lo que el manejo general de estos pacientes debe incluir la prevención del ictus.

Teniendo esto en cuenta, y siguiendo las recomendaciones que la ESC plantea en las guías de 2020, se viene recomendando seguir una estrategia basada en los factores de riesgo para la prevención del ictus, en lugar de enfocarse en la definición artificial de "pacientes con riesgo alto". Para tomar decisiones sobre la administración de anticoagulación oral (ACO), se recomienda utilizar la escala CHA₂DS₂-VASc de manera reduccionista, es decir, que el primer paso en la toma de decisiones consiste en identificar a los pacientes con riesgo bajo que no requieran tratamiento antitrombótico.

El segundo paso consiste en ofrecer tratamiento para la prevención del ictus (ACO) a los pacientes con al menos un factor de riesgo no relacionado con el sexo. La evidencia de la eficacia de la ACO varía para pacientes con dos o más factores de riesgo de ictus y para pacientes con un solo factor de riesgo de ictus no relacionado con el sexo. Para la prevención del ictus en pacientes con FA y una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 para hombres o ≥ 3 para mujeres recomiendan la administración de anticoagulantes orales (ACO), sin embargo, indican que "se debe considerar" la administración de ACO para la prevención del ictus en pacientes con FA y CHA₂DS₂-VASc de 1 punto para hombres o 2 puntos para mujeres. En esta línea, el tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta el beneficio clínico neto y las preferencias del paciente.

Finalmente, se debe elegir un fármaco anticoagulante oral, a elegir entre ACOD y AVK. Los ACOD (anticoagulantes orales directos), son relativamente más eficaces y seguros que los AVK (antagonistas de la vitamina K), por lo que son generalmente la primera opción. Dado el nivel de evidencia, se recomienda el uso de un anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K (NACO) en lugar de un antagonista de la vitamina K (AVK) para la prevención del ictus en pacientes con FA elegibles para tratamiento anticoagulante, excepto en pacientes con válvulas mecánicas o estenosis mitral de moderada a grave. Los AVK cuando se aplique un tiempo de rango terapéutico adecuado ($\geq 70\%$) y con INR adecuado son también fármacos útiles y eficaces en la prevención. Es radicalmente importante destacar el enfoque personalizado necesario para la prevención del ictus en pacientes con FA, basado en sus factores de riesgo individuales.

En cuanto al riesgo hemorrágico recomiendan evaluar dicho riesgo utilizando la escala formal HAS-BLED y tratar los factores de riesgo modificables. Los riesgos de ictus y sangrado se deben reevaluar a intervalos regulares para modificar decisiones sobre el tratamiento y tratar factores de riesgo hemorrágico potencialmente modificables.

Otras recomendaciones planteadas incluyen el no administrar tratamiento antiagregante plaquetario para la prevención del ictus en la FA, que el patrón clínico de la FA no debe condicionar la indicación de trombopprofilaxis, y que se puede considerar la oclusión de la aurícula izquierda para la prevención del ictus en pacientes con FA y contraindicaciones a la anticoagulación oral indefinida.

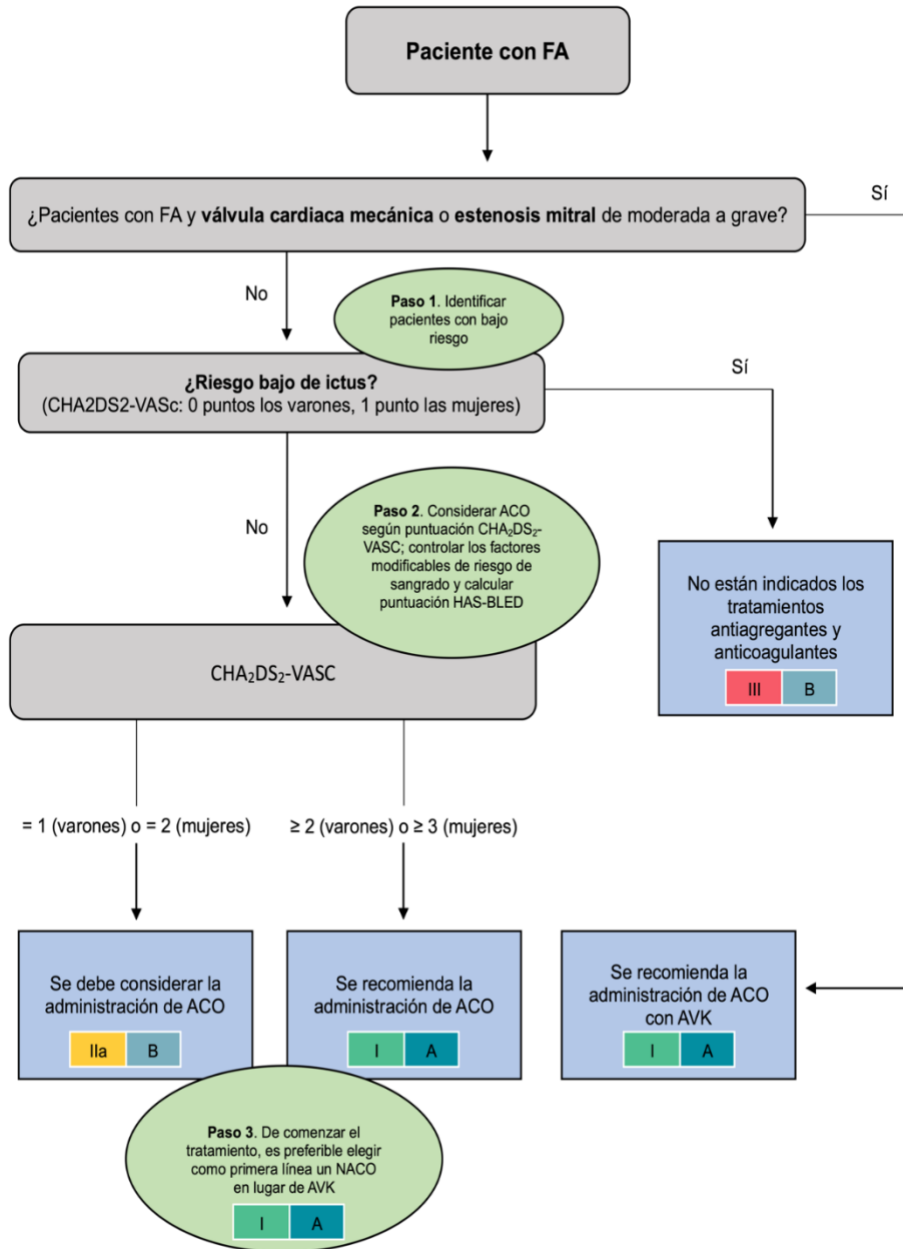


Figura 4. Estrategia en 3 pasos para la estratificación del riesgo de ictus y la toma de decisiones para la atención de pacientes con FA

Tabla 2. Recomendaciones para la prevención de eventos tromboembólicos en la FA (46)

Recomendaciones	Clase	Nivel
Para la prevención del ictus en pacientes con FA que son elegibles para ACO, se recomienda el uso de un NACO en lugar de un AVK (excepto para pacientes con válvulas mecánicas o estenosis mitral de moderada a grave)	I	A
Para la evaluación del riesgo de ictus, se recomienda una estrategia basada en la evaluación de los factores de riesgo mediante la escala clínica CHA2DS2-VASc para identificar inicialmente a los pacientes con «riesgo de ictus bajo» (CHA2DS2-VASc de 0 puntos los varones y 1 punto las mujeres), a los que no se debe ofrecer tratamiento antitrombótico	I	A
Se recomienda la administración de ACO para la prevención del ictus en pacientes con FA y una puntuación CHA2DS2-VASc ≥ 2 los varones o ≥ 3 las mujeres	I	A
Se debe considerar la administración de ACO para la prevención del ictus en pacientes con FA y CHA2DS2-VASc de 1 punto los varones o 2 puntos las mujeres El tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta el beneficio clínico neto y los valores y las preferencias de los pacientes	Ila	B
Se recomienda evaluar el riesgo hemorrágico de manera estructurada mediante una escala formal de riesgo para identificar los factores de riesgo hemorrágico no modificables y tratar los factores de riesgo modificables de todos los pacientes con FA e identificar a los pacientes con un riesgo potencialmente alto para planificar con prontitud y mayor frecuencia las revisiones clínicas y el seguimiento	I	B
Para la evaluación formal del riesgo hemorrágico, se debe considerar el uso de la escala HAS-BLED, que puede ayudar a mejorar los factores de riesgo modificables e identificar a los pacientes con riesgo hemorrágico alto (HAS-BLED ≥ 3) para realizar revisiones clínicas y seguimiento más tempranos y frecuentes	Ila	B
Se recomienda reevaluar los riesgos de ictus y sangrado a intervalos regulares para informar las decisiones sobre el tratamiento (p. ej., inicio de ACO en pacientes cuyo riesgo de ictus aumenta de bajo a moderado o alto) y tratar factores de riesgo hemorrágico potencialmente modificables	I	B
En pacientes con FA y riesgo de ictus inicialmente bajo, la primera reevaluación del riesgo de ictus debe realizarse a los 4-6 meses de la evaluación índice	Ila	B
Cuando se administre un AVK, se recomienda un INR de 2,0-3,0, con un TRT individual $\geq 70\%$	I	B
Para pacientes tratados con AVK y con un TRT corto (p. ej., TRT < 70%), las opciones recomendadas son:		
- Cambiar a un NACO, siempre que se asegure una buena adherencia y continuidad del tratamiento	I	B
- Realizar esfuerzos para mejorar el TRT (p. ej., instruyendo y asesorando al paciente, con controles más frecuentes de la INR)	Ila	B
El tratamiento antiagregante plaquetario solo (monoterapia o AAS combinado con clopidogrel) no está recomendado para la prevención del ictus en la FA	III	A
En ausencia de contraindicaciones absolutas para los ACO, el riesgo hemorrágico estimado no debe guiar por sí solo las decisiones sobre el uso de ACO para la prevención del ictus	III	A
El patrón clínico de la FA (diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración o permanente) no debe condicionar la indicación de tromboprolifaxis	III	B
Recomendaciones para la oclusión o exclusión de la OI		
Puede considerarse la oclusión de la OI para la prevención del ictus en pacientes con FA y contraindicaciones a la anticoagulación oral indefinidamente (p. ej., HIC sin una causa reversible)	Ila	B
Puede considerarse la oclusión o exclusión quirúrgica de la OI para la prevención del ictus en pacientes con FA programados para cirugía	Ila	C

© ESC 2020

Objetivos

La toma en consideración de criterios menores (sexo femenino, edad y enfermedad vascular) en la escala CHA2DS2-VASc frente a la predecesora CHAD2 ha aumentado el poder predictivo de eventos embólicos. Sin embargo, sentar la indicación de anticoagular en base a criterios menores en ausencia de algún criterio mayor implica anticoagular a muchos pacientes de muy bajo riesgo embólico sin tener en cuenta el beneficio clínico neto (riesgo de ictus vs riesgo hemorrágico).

Teniendo esto en consideración, el objetivo del presente trabajo es determinar qué ocurre con el tratamiento anticoagulante de los pacientes con una puntuación en la escala CHA2DS2-VASc 0 (hombres) o 1 (mujeres) cuando cumplen 65 años y aumentan en 1 punto su riesgo embólico. Este grupo de pacientes carecen de factores de riesgo para ictus según la escala hasta cumplir los 65 años, donde la propia edad constituye un factor de riesgo. Además, se pretende analizar el riesgo de eventos tromboembólicos y el impacto de la terapia anticoagulante en estos pacientes.

Material y métodos

Tipo de estudio

Se realiza un estudio observacional retrospectivo, cuya población a estudio es la cohorte de pacientes incluidos en el registro CardioCHUVI-AF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04364516), en el que se incluyen pacientes del área sanitaria de Vigo con diagnóstico de FA entre 2014 y 2018. El registro de pacientes empleado para el estudio cuenta con el dictamen favorable del comité ético local (Anexo 1. Comité Autónomo de Ética en Investigación de Galicia, código HAC-ACO-2018-01, registro 2018/258).

Metodología

A partir del registro CardioCHUVI-AF se seleccionaron los pacientes que tuvieran una puntuación de CHA2DS2-VASc de 0 en varones y de 1 en mujeres, con menos de 65 años al momento de ingresar en el registro. De los más de 16.000 pacientes incluidos en el registro se seleccionan 861 pacientes que cumplen con estos criterios. De estos 861 pacientes se excluyeron del estudio aquellos pacientes con diagnóstico de miocardiopatía dilatada o estenosis mitral, y aquellos intervenidos de sustitución valvular por prótesis mecánica, debido a que en estos casos la indicación de anticoagular es independiente de la puntuación CHA2DS2-VASc. Finalmente, de estos se seleccionaron aquellos pacientes que alcanzan más de 65 años durante el seguimiento, dando un total de 389 pacientes incluidos a estudio, 149 mujeres y 240 varones.

Los datos clínicos y terapéuticos de estos pacientes fueron recompilados en una base de datos codificada. En dicha base de datos vienen recogidos diferentes parámetros, que incluyen: edad, sexo, puntuación CHA2DS2-VASc inicial, uso de ACO, uso de antiagregantes, presencia de eventos embólicos y presencia de eventos hemorrágicos. En primer lugar, los pacientes vienen registrados por identificadores numéricos únicos del registro CardioCHUVI-AF, de tal forma que se puede comprobar la ausencia de pacientes duplicados en la cohorte, y al mismo tiempo, mantener la base anonimizada. En segundo lugar, en cada paciente de la base viene registrada la edad y la fecha del momento en el que se incluyeron en el registro CardioCHUVI-AF, así como la puntuación CHA2DS2-VASc del mismo momento. Todo esto permite estimar la edad en el momento actual, y determinar la cantidad de pacientes que han cumplido más de 65 años durante el seguimiento, de tal forma que adquieren, por lo menos, una puntuación CHA2DS2-VASc igual a 1 si son varones o 2 si son mujeres. Además de esto, la base de datos incluye el registro del tratamiento o no con ACO, y en caso afirmativo, la fecha de inicio del tratamiento. Para asegurar el principio de continuidad del tratamiento, se registran también cambios de fármacos y fechas de suspensión del tratamiento. Por último, la base registra la existencia de eventos tromboembólicos y/o sangrados mayores, el tipo y la fecha. Con todo esto, es posible saber si un paciente con FA sin factores de riesgo ha cumplido más de 65 años y ha pasado a una puntuación de 1 (2 en mujeres) en la escala CHA2DS2-VASc, si ha recibido tratamiento ACO por este motivo, y si ha tenido algún evento tromboembólico/hemorrágico en el transcurso del seguimiento.

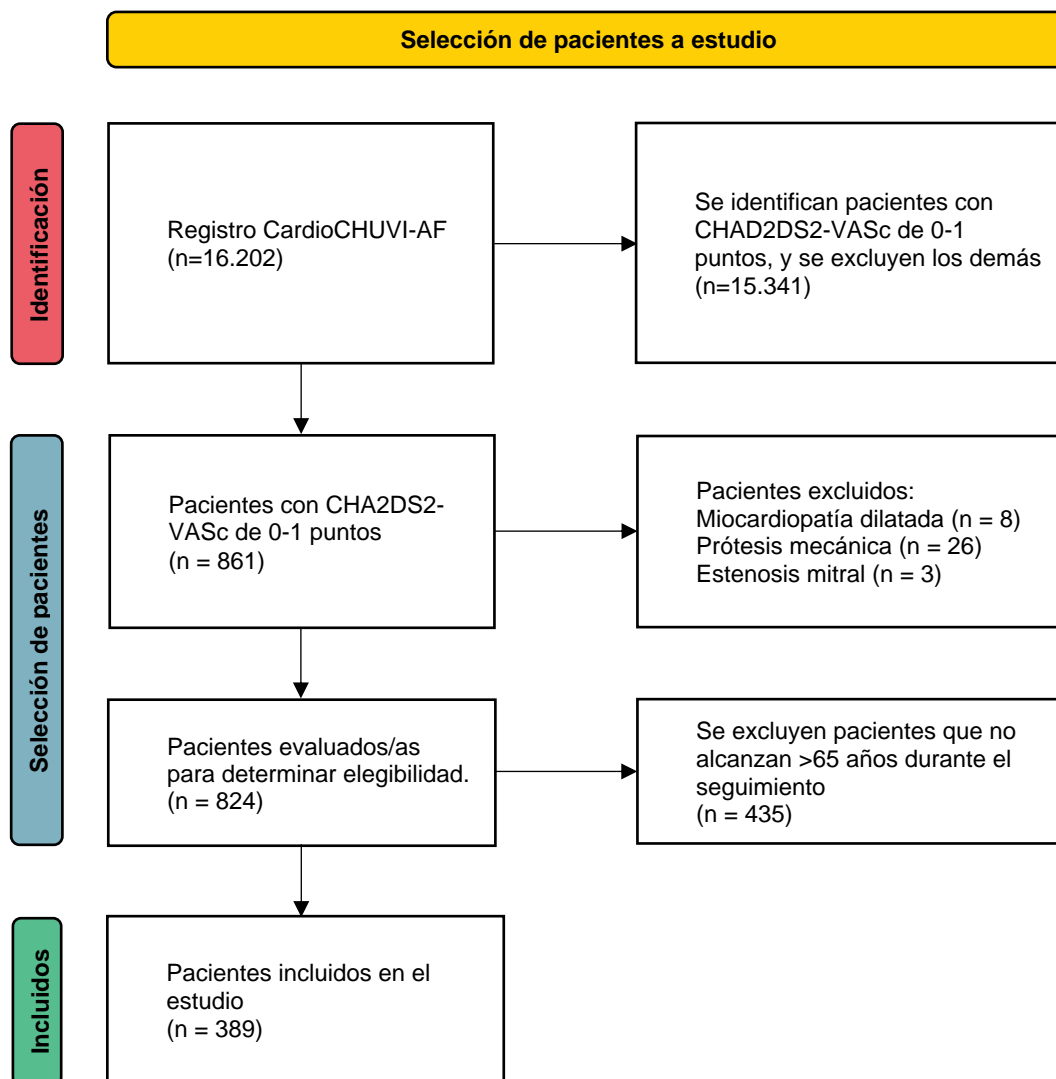


Figura 5. Diagrama de flujo de la selección de pacientes a estudio.

Análisis estadístico

En el análisis de las características de la población a estudio, las variables numéricas se presentan en términos de media \pm desviación estándar y se comparan mediante pruebas t-student para datos no apareados. Las variables categóricas se presentan en términos de frecuencias y porcentajes y se comparan mediante pruebas de chi-cuadrado. El análisis de supervivencia se realiza con el método no paramétrico de Kaplan-Meier. Los resultados se representan gráficamente en gráficas de función de riesgo. Para estimar la relación del riesgo de ictus y hemorragia entre los grupos de comparación, y proporcionar una estimación del *hazard ratio* se realiza un análisis de regresión multivariable utilizando el modelo de regresión de Cox. Para estimar la significación estadística se realizan pruebas de contraste de hipótesis, empleando el test de razón de verosimilitudes, el test de Wald y test de Mantel-Cox Log rank. Un p-valor de <0.05 es considerado como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó con diversos programas informáticos: R versión 4.2.2 (63) empleando la librería *survival* (64) (65), IBM SPSS y STATA versión 17.

Resultados

Los resultados observados en el estudio se han desarrollado sobre un total de 861 pacientes del registro CardioCHUVI-AF, de los cuales se seleccionaron 389 pacientes para el estudio, debido a que su CHA2DS2-VASC pasó de 0 a 1 (o de 1 a 2 en el caso de mujeres) durante el seguimiento debido a la edad (> 65 años).

Tabla 3. Tabla de eventos registrados.

	Total (N=389)	Hasta los 65 años		P-valor	Después de los 65 años		P-valor
		ACO (N=187)	No ACO (N=202)		ACO (N=261)	No ACO (N=128)	
Ictus							
Si	22 (6%)	7 (4%)	6 (3%)	0.672	3 (1%)	6 (5%)	0.029
No	367 (94%)	180 (96%)	196 (97%)		258 (99%)	122 (95%)	
Hemorragia							
Si	32 (8%)	7 (4%)	7 (3%)	0.883	12 (5%)	6 (5%)	0.968
No	357 (92%)	180 (96%)	195 (97%)		249 (95%)	122 (95%)	

De los 389 pacientes, 149 (38.3%) eran mujeres y 240 (61.7%) eran hombres. La edad media de los pacientes al inicio del seguimiento fue de 60.9 ± 2.7 años, mientras que la edad media al final del seguimiento fue de 69.3 ± 2.6 años. Antes de cumplir los 65 años, 187 pacientes (48.1%) estaban anticoagulados y 202 pacientes (51.9%) no estaban anticoagulados. Después de cumplir los 65 años, 261 pacientes (67.1%) pasaron a anticoagularse, y 128 pacientes (32.9%) no llegaron a anticoagularse. Esto indica un incremento del 19.0% de la tasa de anticoagulación al cumplir los 65 años.

Se observó si se producían casos de ictus o sangrados mayores en dos períodos de tiempo distintos: en primer lugar, desde que el paciente ingresa en el registro hasta que cumple 65 años, y en segundo lugar, desde que cumple 65 años hasta el momento actual. Los pacientes en ambos períodos son divididos en dos grupos de comparación: pacientes anticoagulados y pacientes no anticoagulados.

Riesgo de ictus

En la figura 6 se puede ver el seguimiento de los pacientes hasta los 65 años, en donde se registra por una parte la ocurrencia de eventos de ictus en pacientes que no reciben anticoagulantes y pacientes que si reciben anticoagulantes. Se registraron 13 casos de ictus, 6 de ellos en pacientes no anticoagulados y 7 en pacientes anticoagulados. Al realizar el análisis de regresión de Cox se obtiene un Hazard Ratio de 1.2225, lo que indicaría que, en promedio, los pacientes de menos de 65 años que reciben tratamiento anticoagulante tienen una tasa de riesgo instantáneo de experimentar un ictus mayor que aquellos que no reciben tratamiento anticoagulante. Sin embargo, con un p-valor de

0.718, no se puede realizar dicha afirmación, al no existir evidencia estadísticamente significativa.

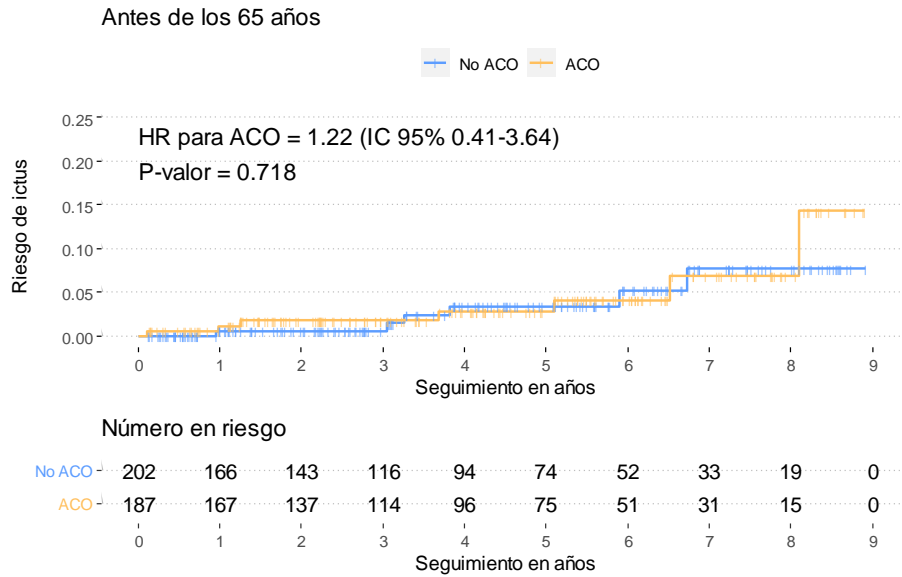


Figura 6. Riesgo de ictus antes de los 65 años

Al contrario que en el caso anterior, en el seguimiento después de los 65 años (figura 7), se registraron 9 casos de ictus, 6 en pacientes no anticoagulados y 3 en pacientes anticoagulados, y el análisis por regresión de Cox estima un Hazard Ratio de 0.1921 para la anticoagulación, con un p-valor de 0.02. Por lo tanto podemos afirmar que en pacientes con CHA2DS2-VASc 0 puntos (hombres) o 1 puntos (mujeres) que cumplen 65 años, la anticoagulación se asocia a una reducción de la tasa de ictus isquémico frente a pacientes de la misma edad no anticoagulados.

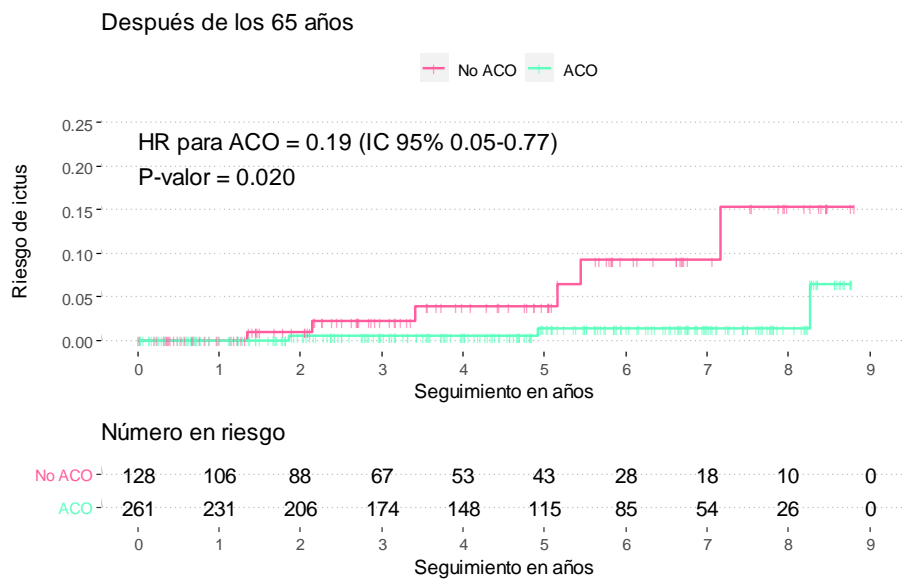


Figura 7. Riesgo de ictus después de los 65 años

Riesgo de sangrado

Por otra parte, durante el seguimiento hasta los 65 años (figura 8) se registraron 14 casos de sangrado mayor, 7 de ellos en pacientes no anticoagulados y 7 en pacientes anticoagulados, obteniéndose un HR de 1.03518, con un p-valor de 0.949.

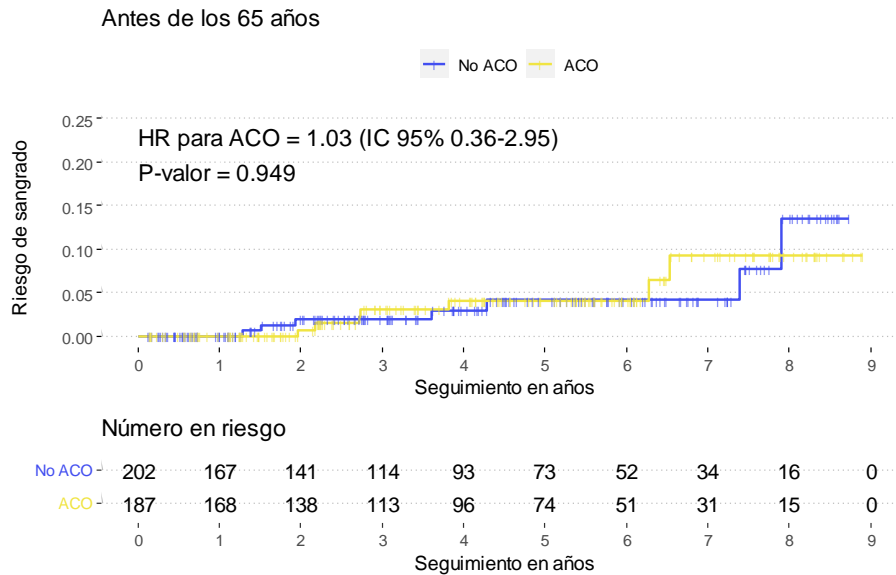


Figura 8. Riesgo de sangrado antes de los 65 años

En el seguimiento después de los 65 años (figura 9) se registraron 18 casos de sangrado mayor, 6 en pacientes no anticoagulados y 12 en pacientes anticoagulados. Se obtiene un HR de 0.8498, con un p-valor de 0.745.

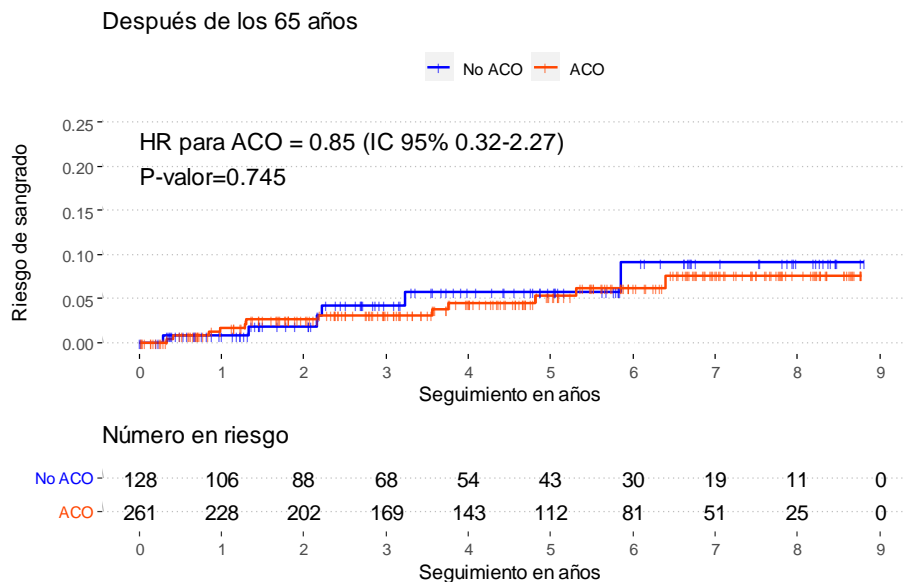


Figura 9. Riesgo de sangrado después de los 65 años

Esto implica que en ambos casos no se puede afirmar que la anticoagulación se asocie con mayor riesgo de eventos hemorrágicos al no existir evidencia estadísticamente significativa.

Tabla 4. Resultados de la regresión de Cox

	P-valor	Hazard Ratio	95% IC para HR		
			Bajo	-	Alto
Ictus					
<65 años (N=13)	0.718	1.22	0.41	-	3.64
>65 años (N=9)	0.020	0.19	0.05	-	0.77
Hemorragia					
<65 años (N=14)	0.948	1.03	0.36	-	2.95
>65 años (N=18)	0.745	0.85	0.32	-	2.27

La tabla 4 presenta los resultados del análisis de regresión de Cox para los cuatro subgrupos de pacientes que muestra el p-valor, el hazard ratio (HR) y el intervalo de confianza del 95% (IC) para el HR en cada subgrupo.

En el subgrupo de pacientes menores de 65 años que experimentaron un ictus, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tratamiento anticoagulante y la ocurrencia de ictus. En el subgrupo de pacientes mayores de 65 años que experimentaron un ictus, se encontró una relación estadísticamente significativa y favorable entre el tratamiento anticoagulante y la ocurrencia de ictus, pudiendo afirmar que en nuestra cohorte de pacientes el tratamiento con anticoagulantes en mayores de 65 años redujo el riesgo de ictus de forma significativa.

En cuanto a la hemorragia, en ambos subgrupos de edad no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tratamiento anticoagulante y la ocurrencia de hemorragia.

Discusión

Como se ha mencionado previamente, la edad juega un papel fundamental en el riesgo de ictus en los pacientes con FA. Es por ello que la principal motivación de este estudio no es otra que observar que ocurre con aquellos pacientes con FA a medida que van cumpliendo años. Empleando el registro CardioCHUVI-AF, hemos podido seleccionar 389 pacientes que adquieren una nueva puntuación CHA2DS2-VASc al cumplir más de 65 años y analizar las pautas de anticoagulación y las cifras de eventos de ictus y sangrado. Sin embargo, con esto se nos presenta una de las grandes limitaciones de este estudio, ya que no se ha revisado en el transcurso del tiempo si estos pacientes adquieren algún factor de riesgo incluido en la escala, por ejemplo, que sean diagnosticados de diabetes o HTA. Con lo cual, asumimos que con el paso del tiempo, los pacientes de esta cohorte están libres de factores de riesgo aunque en realidad no tiene por qué ser así. Esta no es la única limitación con la que nos enfrentamos: en primer lugar, estamos ante un estudio retrospectivo y observacional, lo que implica que no se puede establecer una relación causal entre la anticoagulación y los eventos de ictus o sangrado mayor. Además, la muestra del estudio fue relativamente pequeña y provino de un único registro de una misma zona geográfica relativamente pequeña (área sanitaria de Vigo), lo que podría limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones. Además, se basó en un registro de datos recopilados de registros médicos, por múltiples investigadores distintos y a lo largo de mucho tiempo, lo que podría estar sujeto a errores de registro o sesgos de selección. Otra limitación importante radica en que no podemos asegurar un estricto cumplimiento de las pautas de anticoagulación por parte de los pacientes de esta cohorte, y tampoco podemos descartar la existencia de otros factores que puedan influir en la ocurrencia de ictus y sangrados en estos pacientes.

A sabiendas de las importantes limitaciones del estudio, la finalidad última de este estudio, bajo ningún concepto, pretende servir de fuente de evidencia que dicte el manejo general de los pacientes con FA. Dada la falta de evidencia y la absoluta escasez de ensayos clínicos aleatorizados que hayan investigado específicamente la necesidad de tratar con ACO a pacientes con CHA2DS2-VASc de 1-2 (hombres y mujeres respectivamente) por criterio de edad, este estudio pretende ser un más bien un generador de una hipótesis, hipótesis que debe ser ampliamente confirmada o refutada con estudios más exhaustivos y con una metodología más robusta.

Dicho esto, los resultados de este estudio muestran que la edad es un factor determinante en la anticoagulación de los pacientes, ya que aquellos que pasaron de tener un CHA2DS2-VASC de 0 a 1 (o de 1 a 2 en el caso de mujeres) durante el seguimiento debido a la edad (> 65 años) mostraron un incremento del 19.0% en la tasa de anticoagulación al cumplir los 65 años.

En cuanto al riesgo de ictus, se observaron resultados contradictorios. En el seguimiento hasta los 65 años, no se encontró evidencia estadísticamente significativa que indique que la anticoagulación se asocie con un menor riesgo de ictus en pacientes menores de 65 años. Es decir, que en pacientes con bajo riesgo embólico (CHA2DS2-VASC 0 puntos en hombres y 1 en mujeres), la anticoagulación no reduce la aparición de ictus. Sin embargo, en el seguimiento después de los 65 años, se encontró que la anticoagulación se asoció con una reducción de la tasa de ictus isquémico en comparación

con los pacientes de la misma edad no anticoagulados, con un p-valor menor de 0.05, lo que indica una asociación estadísticamente significativa.

Por otro lado, en cuanto al riesgo de sangrado, no se encontró evidencia estadísticamente significativa que indique que la anticoagulación se asocie con un mayor riesgo de eventos hemorrágicos, tanto en el seguimiento hasta los 65 años como en el seguimiento después de los 65 años. Los resultados de la regresión de Cox no mostraron diferencias significativas en los HR y los p-valores fueron mayores a 0.05, lo que indica que no hay una asociación significativa entre la anticoagulación y el riesgo de sangrado en los pacientes analizados.

Dicho esto, podemos afirmar que en pacientes con CHA₂DS₂-VASC 0 puntos (hombres) o 1 punto (mujeres) que cumplen 65 años, la anticoagulación se asocia a una reducción de la tasa de ictus isquémico sin incrementar el riesgo hemorrágico. Es por ello por lo que subrayamos la importancia de revalorar el riesgo de ictus a medida que los pacientes con FA van envejeciendo.

Como apunte final, podemos afirmar que los resultados de este estudio sugieren que la anticoagulación puede tener un efecto beneficioso en la prevención de ictus isquémico en pacientes mayores de 65 años con CHA₂DS₂-VASC de 1-2 (1 en varones y 2 en mujeres). Sin embargo, no se encontró evidencia estadísticamente significativa que indique que la anticoagulación se asocie con un mayor riesgo de eventos hemorrágicos en los pacientes analizados. Es importante volver a recalcar que se deben tener en cuenta las limitaciones del estudio y la necesidad de realizar estudios prospectivos y de mayor tamaño muestral para confirmar estos hallazgos.

Conclusiones

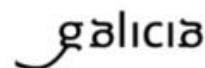
- Al cumplir los 65 años se anticoagula a un 19.0% más de pacientes (1 de cada 5 pacientes).
- Pese a cumplir 65 años, hasta un 32.9% de los pacientes se dejan sin anticoagular (1 de cada 3)
- En pacientes con bajo riesgo embólico (CHA2DS2-VASC 0 puntos en hombres y 1 en mujeres), la anticoagulación no reduce embolias.
- En pacientes con CHA2DS2-VASc 0 puntos (hombres) o 1 puntos (mujeres) que cumplen 65 años, la anticoagulación se asocia a una reducción de la tasa de ictus isquémico sin incrementar el riesgo hemorrágico.
- Como consecuencia de todo esto, destacar la importancia de revalorar riesgos con la edad.

Anexo

Anexo 1. Comité Autónomo de Ética en Investigación de Galicia, código HAC-ACO-2018-01, registro 2018/258



Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 88 154 6425
ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Autónomo de Ética de la Investigación de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 12/06/18 :

Título: Registro observacional retrospectivo de pacientes con Fibrilación Auricular del Área de Vigo. CardioCHUVI-FA
Promotor: Sergio Raposeiras Roubín
Tipo de estudio: EPA OD
Version: versión 1.5 de 17 de mayo de 2018
Código del Promotor: HAC-ACO-2018-01
Código de Registro: 2018/258

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
Hospital Álvaro Cunqueiro	Sergio Raposeiras Roubín



Documento firmado digitalmente por:
López Vázquez, Paula: 14/06/2018 13:54
WIC4-BOAH-DFG2-915-2897-7267-695



Y HACE CONSTAR QUE:

- 1 El CAEIG cumple los requisitos legales vigentes (R.D 1090/2015 y la Ley 14/2007)
- 2 El CAEIG tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
- 3 La composición actual del CAEIG es:

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.
Irene Zarra Ferro (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.
Paula Mª López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Juan Vázquez Lago (Secretario Suplente). Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Jesús Alberdi Sudupe. Médico especialista en Psiquiatría.
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
Nuria Carballeda Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.
Juana Mª Cruz del Río. Trabajadora Social.
Ana Belen Cruz Valiño. Licenciada en Derecho.
Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
Mª José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.
Pilar Gayoso Diz. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
Manuel Portela Romero. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.
Mª Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica

En Santiago de Compostela, a 14 de junio de 2018



Documento firmado digitalmente por:
López Vázquez, Paula: 14/06/2018 13:54
W4G4-BOAH-OFG2-PJ15-2897-7267-695

Referencias

- (1) Sauer WH, Zei PC. Fibrilación auricular. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022.
- (2) Guzman FJL. Introducción a la Medicina Clínica. : Elsevier Health Sciences; 2020.
- (3) Zimetbaum P. Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2017 Mar 7;166(5):ITC33-ITC48.
- (4) edited by Douglas L Mann, Douglas P Zipes, Peter Libby, Robert O Bonow, founding editor and online editor, Eugene Braunwald. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. : Tenth edition. Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2015] ©2015; 2015.
- (5) García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, González Maqueda I, Listerri JL. Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999. *Rev Esp Cardiol* 2002 Sep;55(9):943-952.
- (6) Resultados del Estudio OFRECE - Sociedad Española de Cardiología. Available at: <https://secardiologia.es/institucional/537-e-learning/webinars/4508-resultados-del-estudio-ofrece>. Accessed Mar 16, 2023.
- (7) 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):840-844.
- (8) Kannel WB, Benjamin EJ. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2009 Feb;27(1):13-24, vii.
- (9) Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno J, Cañadas V. Atrial fibrillation ablation in the real world: the less we know, the more we ablate? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012 Jul;65 Suppl 2:22-28.
- (10) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998 Oct 16;82(8A):2N-9N.
- (11) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999 Oct 5;131(7):492-501.
- (12) Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994 Jan;89(1):224-227.

- (13) Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012 Jan 12;366(2):120-129.
- (14) Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J* 2006 Dec;152(6):1097-1103.
- (15) Nattel S, Guasch E, Savelieva I, Cosio FG, Valverde I, Halperin JL, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J* 2014 Jun 7;35(22):1448-1456.
- (16) Lau DH, Linz D, Schotten U, Mahajan R, Sanders P, Kalman JM. Pathophysiology of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Rotors, Foci and Fibrosis. *Heart Lung Circ* 2017 Sep;26(9):887-893.
- (17) Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 2011 Nov 15;124(20):2264-2274.
- (18) Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011 Jan;91(1):265-325.
- (19) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998 Sep 3;339(10):659-666.
- (20) Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm* 2010 Jun;7(6):835-846.
- (21) Marzal Martín D, Rodríguez Padial L. Etiología y prevención de la fibrilación auricular. *Revista Española de Cardiología* 2016;16:8-11.
- (22) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995 Oct 1;92(7):1954-1968.
- (23) Lau DH, Linz D, Sanders P. New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms. *Card Electrophysiol Clin* 2019 Dec;11(4):563-571.
- (24) Manyari DE, Patterson C, Johnson D, Melendez L, Kostuk WJ, Cape RD. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 1990 May;119(5):1069-1076.
- (25) Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Alvarez-Suero J. Cardioembolic stroke. *Rev Clin Esp* 2010 Mar;210(3):127-132.

(26) Weir NU. An update on cardioembolic stroke. *Postgrad Med J* 2008 Mar;84(989):133-40.

(27) Soldevila JG, Martínez Ruíz MD, Robert ID, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. *Revista Española de Cardiología Suplementos* 2013;13:9-13.

(28) Irimia P, Lázaro D, Zubiri F, Martínez-Vila E. Ictus cardioembólico. *An Sist Sanit Navar* 2009;23(0):119-128.

(29) Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007 Nov 27;50(22):2156-2161.

(30) Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GYH, Dorian P, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J* 2013;34(3):170-176.

(31) Pueo E, Campos B, Anguita M, Worner F. ¿La clasificación CHA2DS2-VASc selecciona a los pacientes que más van a beneficiarse de la anticoagulación? *Revista Española de Cardiología* 2014;67(5):417-418.

(32) Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011 Jan 31;342:d124.

(33) Svendsen JH, Nielsen JC, Darkner S, Jensen GVH, Mortensen LS, Andersen HR, et al. CHADS2 and CHA2DS2-VASc score to assess risk of stroke and death in patients paced for sick sinus syndrome. *Heart* 2013 Jun;99(12):843-848.

(34) Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989 Jan 28;1(8631):175-179.

(35) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991 Aug;84(2):527-539.

(36) Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators, Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, et al. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990 Nov 29;323(22):1505-1511.

(37) Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991 Aug;18(2):349-355.

(38) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992 Nov 12;327(20):1406-1412.

(39) Waldo AL. Anticoagulation: stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2009 Feb;27(1):125-35, ix.

(40) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007 Jun 19;146(12):857-867.

(41) Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011 Jan 1;4(1):14-21.

(42) Lip GYH, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015 Apr 14;65(14):1385-1394.

(43) Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016 May;47(5):1364-1367.

(44) Bai Y, Shantsila A, Lip GYH. Ischemic stroke risk in East Asian patients with CHA(2)DS(2)-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017 Feb;15(2):145-150.

(45) Noubiap JJ, Feteh VF, Middeldorp ME, Fitzgerald JL, Thomas G, Kleinig T, et al. A meta-analysis of clinical risk factors for stroke in anticoagulant-naïve patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021 Oct 9;23(10):1528-1538.

(46) Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021 Feb 1;42(5):373-498.

(47) Wu VC, Wu M, Aboyans V, Chang S, Chen S, Chen M, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2020;106(7):534-540.

(48) Nielsen PB, Overvad TF. Female Sex as a Risk Modifier for Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Using CHA2DS2-VASc versus CHA2DS2-VA for Stroke Risk

Stratification in Atrial Fibrillation: A Note of Caution. *Thromb Haemost* 2020 Jun;120(6):894-898.

(49) Fauchier L, Clementy N, Bisson A, Ivanes F, Angoulvant D, Babuty D, et al. Should Atrial Fibrillation Patients With Only 1 Nongender-Related CHA₂DS₂-VASC Risk Factor Be Anticoagulated? *Stroke* 2016 Jul;47(7):1831-1836.

(50) Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019 Dec 17;74(24):3050-3065.

(51) Akoum N, Marrouche N. Assessment and impact of cardiac fibrosis on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2014 Aug;16(8):518-z.

(52) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007 Jun 19;146(12):857-867.

(53) Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, Doherty JU, Birtcher KK, Cuker A, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015 Apr 7;65(13):1340-1360.

(54) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-1151.

(55) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-891.

(56) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-992.

(57) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-2104.

(58) Chao T, Lip GYH, Lin Y, Chang S, Lo L, Hu Y, et al. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost* 2018 Apr;118(4):768-777.

(59) Hijazi Z, Lindahl B, Oldgren J, Andersson U, Lindbäck J, Granger CB, et al. Repeated Measurements of Cardiac Biomarkers in Atrial Fibrillation and Validation of the ABC Stroke Score Over Time. *J Am Heart Assoc* 2017 Jun 23;6(6):e004851. doi: 10.1161/JAHA.116.004851.

(60) Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation* 2019 Feb 5;139(6):760-771.

(61) Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdés M, Marín F, et al. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost* 2017 Oct 5;117(10):1848-1858.

(62) Lip GYH, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost* 2016 Sep;14(9):1711-1714.

(63) R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. 2022.

(64) Terry M. Therneau. *A Package for Survival Analysis in R*. 2023;R package version 3.5-3.

(65) Grambsch PM, Therneau TM. *Modeling survival data extending the cox model*. 2. print. ed. New York, NY: Springer; 2000.