

Fibrilación auricular

Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular

Javier Pérez-Copete^a, María Asunción Esteve-Pastor^a, Vanessa Roldán^b, Mariano Valdés^a
y Francisco Marín^{a,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB Arrixaca), El Palmar, Murcia, España

^bServicio de Hematología, Hospital Morales Meseguer, Murcia, España

Palabras clave:

Fibrilación auricular
Estratificación del riesgo
Ictus isquémico
Hemorragia intracraneal
Función renal
Biomarcadores
CHA₂DS₂-VASc
HAS-BLED
Beneficio clínico neto

RESUMEN

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más prevalente en la población general y su presencia aumenta 5 veces el riesgo de que se produzcan fenómenos tromboembólicos. El tratamiento antitrombótico disminuye ese riesgo, pero aumenta la posibilidad de fenómenos hemorrágicos, y la hemorragia intracraneal es la complicación más temida. El riesgo no es homogéneo en todos los pacientes; por ello, en los últimos años se han desarrollado diferentes escalas de riesgo tromboembólico (las escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y ATRIA); la escala CHA₂DS₂-VASc es la recomendada por las guías de práctica clínica para optimizar la terapia antitrombótica de los pacientes con fibrilación auricular. Las mismas guías recomiendan valorar no solo el riesgo tromboembólico, sino también el hemorrágico. Se han propuesto distintos esquemas de riesgo que valoran el riesgo hemorrágico del paciente (HEMORR₂HAGES, HAS-BLED, ATRIA y ORBIT), pero la escala HAS-BLED es la que recomiendan actualmente la mayoría de las guías. Con todo ello, es fundamental evaluar el beneficio clínico neto de la terapia anticoagulante, que el beneficio esperado con la terapia anticoagulante exceda el daño esperado por un posible sangrado. Sin embargo, tanto los esquemas de riesgo tromboembólico como de riesgo hemorrágico tienen un poder predictivo de eventos solo moderado. Por ello, diferentes estrategias, como el uso de los biomarcadores (dímero D, factor de von Willebrand o GDF-15), pueden ayudar en la evaluación del riesgo tromboembólico individual de los pacientes con fibrilación auricular.

Thromboembolic and Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most prevalent cardiac arrhythmia in the general population. Its presence increases the risk of thromboembolic events five-fold. Antithrombotic therapy reduces this risk, but increases the risk of bleeding, with intracranial bleeding being the most feared complication. However, the risk varies between patients and, as a result, various thromboembolic risk scores have been developed in recent years (e.g. the CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and ATRIA scores). The CHA₂DS₂-VASc score is recommended by clinical practice guidelines to help optimize antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. In addition, these guidelines also recommend that both thromboembolic risk and the risk of bleeding should be assessed. A number of risk models have been proposed for assessing the bleeding risk in these patients (e.g. the HEMORR₂HAGES, HAS-BLED, ATRIA and ORBIT-AF scores), but currently the majority of guidelines recommend the HAS-BLED score. Above all, it is essential that the net clinical benefit of antithrombotic therapy is assessed: the expected benefit of anticoagulation therapy should outweigh the expected harm caused by possible bleeding. Nevertheless, the ability of both thromboembolic and bleeding risk scores to predict clinical events is only moderate. Consequently, alternative approaches, such as the use of biomarkers (e.g. D-dimer, von Willebrand factor and GDF-15), could help evaluate the thromboembolic risk in individual patients with atrial fibrillation.

Keywords:

Atrial fibrillation
Risk stratification
Ischemic stroke
Intracranial bleeding
Renal function
Biomarkers
CHA₂DS₂-VASc
HAS-BLED
Net clinical benefit

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra. Madrid-Cartagena s/n, 30120 El Palmar, Murcia, España.

Correo electrónico: fcomarino@hotmail.com (F. Marín).

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en nuestro medio, y su prevalencia en España se sitúa, según los últimos datos del estudio OFRECE¹, en el 4,4% de la población mayor de 40 años. La presencia de FA se asocia con un aumento de hasta 5 veces del riesgo de ictus y eventos tromboembólicos², con el incremento de la mortalidad y morbilidad que conlleva.

El tratamiento antitrombótico disminuye la tasa de eventos tromboembólicos, con una reducción del 64% en la tasa de ictus y un 26% en la de mortalidad en comparación con placebo³. Sin embargo, el tratamiento anticoagulante está asociado a un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas; como complicación mortal, destaca el incremento de la tasa de hemorragia intracraneal. Dado que el riesgo embólico y hemorrágico no es homogéneo en todos los pacientes, es fundamental evaluar individualmente el beneficio de la reducción del riesgo tromboembólico frente al aumento del riesgo hemorrágico de los pacientes con FA y seleccionar así el inicio del tratamiento antitrombótico más adecuado.

EVALUACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO

Hay un gran número de factores que se asocian con el riesgo tromboembólico de los pacientes con FA. La combinación de estos factores de riesgo se ha utilizado para generar escalas de estratificación de riesgo tromboembólico con el objetivo inicial de identificar a los pacientes candidatos a iniciar terapia anticoagulante^{4,5}.

La escala de riesgo CHADS₂ (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus e ictus [doble]) es una de las más

simples y se ha usado habitualmente para guiar la terapia antitrombótica desde que fue propuesta y validada en 2001 en los estudios AFI⁶ y SPAF⁷. Esta escala CHADS₂ asigna 1 punto si el paciente tiene insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad ≥ 75 años o diabetes mellitus, y 2 puntos si hay antecedente de ictus. Así, permite clasificar artificialmente el riesgo tromboembólico en bajo (CHADS₂ = 0), moderado (CHADS₂ = 1) y alto (CHADS₂ ≥ 2)⁸ (tabla 1). Sin embargo, mientras la escala CHADS₂ clasifica bien a los pacientes de alto riesgo, genera un gran grupo de riesgo intermedio (> 60%) y la puntuación CHADS₂ = 0 no identifica realmente a los pacientes que tienen bajo riesgo tromboembólico, ya que presentan una tasa anual de riesgo tromboembólico > 3,2%⁹. Además, no incluye otros muchos factores de riesgo que favorecen la aparición de eventos tromboembólicos. Por todo ello, en 2009 el grupo de Birmingham propuso la nueva escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 años [doble], diabetes mellitus, ictus [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo femenino), derivada de la población del *Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*¹⁰. La escala CHA₂DS₂-VASc añade 3 factores de riesgo a la anterior escala: la importancia de la edad, asignando 2 puntos a los pacientes con FA y edad > 75 años y 1 punto si tiene 65-74 años; 1 punto a la presencia de enfermedad vascular (infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica complicada), y otro punto si el sexo es femenino (no puntúa si es el único factor de riesgo presente). La escala CHA₂DS₂-VASc se demostró mejor que la escala CHADS₂ en la identificación de pacientes con verdadero bajo riesgo, ya que identifica a aquellos que no se benefician de iniciar terapia anticoagulante¹¹⁻¹⁴. Así, en un estudio de validación del esquema CHA₂DS₂-VASc en 4.670 pacientes¹⁵, la escala CHA₂DS₂-VASc reclasificó a los pacientes con CHADS₂ = 1. Un 26% de los pacientes presentaban una puntua-

Tabla 1
Principales esquemas de riesgo tromboembólico y tasa anual de ictus según puntuación

CHADS ₂		CHA ₂ DS ₂ -VASc			ATRIA						
Puntuación	Tasa anual de ictus (%)	Puntuación	Tasa anual de ictus (%)	Puntuación	Tasa anual de ictus (%)	Sin ictus previo	Con ictus previo	Tasa anual de ictus según puntuación (%)			
C Insuficiencia cardíaca	1 0 1,9	C Insuficiencia cardíaca	1 0 0	Edad ≥ 85	6	9	0	0,08			
							1	0,43			
H Hipertensión arterial	1 1 2,8	H Hipertensión arterial	1 1 1,3	75-85	5	7	2	0,99			
							3	0,73			
A Edad > 75 años	1 2 4	A Edad > 75 años	2 2 2,2	65-74	3	7	4	0,64			
							5	0,99			
D Diabetes mellitus	1 3 5,9	D Diabetes mellitus	1 3 3,2	< 65	0	8	6	1,91			
							7	2,5			
S Ictus	2 4 8,5	S Ictus	2 4 4	Sexo femenino	1	1	8	3,86			
							9	4,33			
	5 12,5	V Enfermedad vascular	1 5 6,7	Diabetes mellitus	1	1	10	6,35			
							11	6,18			
Puntuación máxima	6 6 18,2	A Edad 65-75	1 6 9,8	Insuficiencia cardíaca	1	1	12	10,95			
							13	7,52			
		Sc Sexo femenino	1 7 9,6	Hipertensión	1	1	14	16,36			
							15	0			
			8 6,7	Proteinuria	1	1					
		Puntuación máxima	9 9 15,2	ERC con FG < 45 ml/min o ERT	1	1					
				Puntuación máxima	12	15					

ción CHA₂DS₂-VASc = 1, con un riesgo anual de ictus del 0,9%, y se reclasificó a un 74% de los pacientes con CHADS₂ = 1 en una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, con un riesgo anual de ictus o embolia sistémica del 2,1%.

La guía europea de 2012¹⁶, la estadounidense de la AHA/ACC de 2014¹⁷ y las del NICE¹⁸ recomiendan el uso del esquema CHA₂DS₂-VASc para evaluar el riesgo embólico de los pacientes con FA no valvular (clase I B) (tabla 3). Se recomienda la terapia anticoagulante oral para los pacientes con FA no valvular y CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (clase I). En el caso de los pacientes con CHA₂DS₂-VASc = 1, se recomienda anticoagulación oral, con un balance riesgo-beneficio (clase IIa), y para los pacientes con CHA₂DS₂-VASc = 0, que son los pacientes con «verdadero bajo riesgo», la terapia anticoagulante no está recomendada¹⁹⁻²¹.

Recientemente se ha desarrollado una nueva escala de riesgo, la escala ATRIA, derivada de la cohorte ATRIA^{22,23} y validada por Singer et al²⁴. Este esquema divide a los pacientes según ya hayan tenido un ictus isquémico o no, y procede a sumar puntos según los factores de riesgo que tenga. Así, asigna 1 punto a la presencia de insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus, proteinuria, filtrado glomerular < 45 ml/min o enfermedad renal terminal o sexo femenino, y los puntos asignados en función de la edad varían si el paciente ya ha tenido un ictus o no. De 0 a 5 puntos corresponde a bajo riesgo (tasa de eventos tromboembólicos < 1% anual); 6 puntos, a riesgo moderado (1-2% anual), y 7-15 puntos, alto riesgo (≥ 2% anual) (tabla 1). Los autores concluyeron que la escala ATRIA clasifica mejor a los pacientes con FA y tiene mayor poder predictivo de ictus isquémico que las escalas existentes, con un estadístico C de 0,76 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,74-0,79) en comparación con 0,72 (IC95%, 0,70-0,75) para el esquema CHADS₂ y 0,73 (IC95%, 0,71-0,75) para el esquema CHA₂DS₂-VASc. Además, Van den Ham et al²⁵ analizaron a 60.594 pacientes y demostraron que la escala ATRIA identificaba de manera más precisa a los pacientes de bajo riesgo que la escala CHA₂DS₂-VASc. Esta reclasificación del riesgo de ictus disminuiría el uso de anticoagulación en pacientes con muy bajo riesgo trombótico. El esquema ATRIA clasificó a un 49% de los pacientes dentro de la categoría de alto riesgo y a un 40% como bajo riesgo, mientras que el esquema CHA₂DS₂-VASc clasificó a un 82,6% como alto riesgo y a un 6,6% como bajo riesgo. Sin embargo, las tasas de eventos para las categorías de riesgo moderado y alto de la escala CHA₂DS₂-VASc fueron más bajas que con el esquema ATRIA.

Recientemente, 3 estudios con cohortes de validación de Dina-marca²⁶, Taiwán²⁷ y España²⁸ han demostrado que el esquema CHA₂DS₂-VASc es superior a la escala ATRIA para clasificar correctamente a los pacientes de bajo riesgo, con mayor poder predictivo y asociación con los eventos trombóticos, tanto en los pacientes anticoagulados como en los no anticoagulados²⁸. Por ello, el esquema ATRIA, dada su complejidad y que no clasifica mejor a los pacientes según su riesgo trombótico, no está recomendado para la evaluación del riesgo tromboembólico en los pacientes con FA no valvular.

Evaluación de la función renal como predictor de eventos trombóticos

Hay datos que indican que el empeoramiento de la función renal se asocia a un incremento de eventos cardiovasculares y trombóticos en los pacientes con FA²⁹. Un 10-15% de los pacientes con FA sufren enfermedad renal crónica (ERC) y el riesgo aumenta significativamente con la presencia de ERC en estadio > III (filtrado glomerular < 60 ml/min). Sin embargo, la presencia de la función renal como factor de riesgo puntuable en los esquemas de riesgo existentes ha mostrado resultados controvertidos. Una de las primeras en aparecer fue la escala R₂CHADS₂, que agrega a los componentes conocidos de la escala CHADS₂ la asignación de 2 puntos para un aclaramiento de creatinina (AclCr) < 60 ml/min³⁰. Este esquema se validó en la cohorte del estudio ROCKET-AF³¹. La escala R₂CHADS₂ presentó un estadístico

C = 0,59, sin diferencias estadísticamente significativas con la escala CHA₂DS₂-VASc (0,58) y CHADS₂ (0,58).

En una cohorte de 978 pacientes con FA tratados con acenocumarol, Roldán et al³² demostraron que añadir la presencia de ERC a los esquemas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc no mejoraba el poder predictivo de ictus o embolia sistémica ni la mortalidad por cualquier causa, como mostraba el estadístico C = 0,67 (IC95%, 0,64-0,70) para CHADS₂ frente a 0,69 (IC95%, 0,66-0,71) para CHADS₂+ERC (p = 0,224) o el estadístico C = 0,66 (IC95%, 0,63-0,69) para CHA₂DS₂-VASc frente a 0,67 (IC95%, 0,64-0,70) para CHA₂DS₂-VASc+ERC (p = 0,224). Asimismo, en la cohorte de 4.576 pacientes del estudio AMADEUS³³ se evaluó la repercusión de añadir a los esquemas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc el empeoramiento de la función renal. A pesar de que los pacientes con AclCr < 60 ml/min presentaban un aumento de más del doble del riesgo de ictus o eventos trombóticos en comparación con los pacientes con AclCr > 60 ml/min, no se apreció diferencia estadísticamente significativa en el poder predictivo de eventos medido por el estadístico C (CHADS₂, C = 0,71; IC95%, 0,63-0,78; p = 0,054; CHA₂DS₂-VASc, C = 0,73; IC95%, 0,66-0,79; p = 0,63).

Así, a pesar de que el deterioro de la función renal implica un aumento del riesgo de embolia, añadir la función renal a los esquemas de riesgo CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc no mejora su poder predictivo.

EVALUACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO

El incremento del riesgo de hemorragia, especialmente la temida hemorragia intracraneal, acompaña al tratamiento con anticoagulantes orales. La incidencia anual de sangrado intracraneal asociado a anticoagulación aumenta de 0,8 a 44,4/100.000 habitantes³⁴. Por ello es necesario conocer el riesgo hemorrágico individual de los pacientes antes de iniciar el tratamiento antitrombótico. Hay numerosos factores de riesgo que predisponen al sangrado, por lo que se han desarrollado varias escalas para evaluar el riesgo hemorrágico. Una de las primeras escalas fue HEMORR₂HAGES (disfunción hepática o renal, abuso de alcohol, enfermedad maligna, edad ≥ 75 años, reducción de recuento o función plaquetaria, resangrado [doble], hipertensión, anemia, factores genéticos, riesgo excesivo de caídas e ictus), derivada de los factores de riesgo hemorrágico del *National Registry of Atrial Fibrillation*³⁵ (tabla 2). No obstante, esta escala se usa poco en la práctica clínica debido a que implica numerosos factores y requiere utilizar estudios genéticos.

La siguiente escala propuesta y la que más se emplea en la práctica clínica diaria es la escala HAS-BLED (hipertensión, alteración de la función renal, ictus, sangrado previo, labilidad de la *International Normalized Ratio* [INR], edad > 65 años o uso de fármacos/alcohol), validada en la *Euro Heart Survey in Atrial Fibrillation Cohort*³⁶. El acrónimo HAS-BLED representa cada uno de los factores de riesgo de sangrado (tabla 2) y asigna 1 punto a la presencia de hipertensión arterial (presión arterial sistólica > 160 mmHg), función renal y hepática alterada (creatinina > 200 μmol/l, diálisis o trasplante renal, cifras de bilirrubina > 2 veces el límite de la normalidad o enzimas hepáticas > 3 veces el límite superior de la normalidad), ictus previo, historia de sangrado previo, INR lábil (tiempo en rango terapéutico [TTR] < 60%, solo aplicable a tratamiento con antagonistas de la vitamina K), edad > 65 años y consumo concomitante de fármacos y alcohol en exceso (incluye los fármacos que puedan interferir con la warfarina/acenocumarol en el riesgo de sangrado, como antiinflamatorios no esteroideos y antiplaquetarios). Una puntuación de 0-1 se clasificó como bajo riesgo; 2, como riesgo moderado, y ≥ 3, como de alto riesgo. El esquema HAS-BLED es el que presenta mayor poder predictivo de hemorragia intracraneal en comparación con otros esquemas de riesgo hemorrágico^{37,38} y además se ha validado para predecir riesgo de sangrado con anticoagulantes directos³⁹. También está validado para predecir el riesgo hemorrágico durante la terapia puente⁴⁰ a intervencionismo coronario percutáneo en pacientes con⁴¹ y sin FA^{42,43}. La escala HAS-BLED es fácil de recordar y, sobre todo, identifica

Tabla 2
Escala de riesgo hemorrágico

HEMORR ₂ HAGES		ATRIA		HAS-BLED		ORBIT					
H	Disfunción hepática o renal	1	Anemia	3	H	Hipertensión	1	O	Edad > 74 años	1	
E	Alcohol	1	Disfunción renal grave (ClCr < 30 ml/min)	3	A	Función renal o hepática anormal	1 o 2	R	Reducción Hb/anemia	2	
M	Enfermedad maligna	1	Edad ≥ 75 años	2	S	Ictus	1	B	Sangrado previo	2	
O	Edad > 75 años	1	Sangrado previo	1	B	Sangrado previo	1	I	Insuficiencia renal	1	
R	Reducción recuento plaquetas	1	Hipertensión	1	L	Labilidad INR	1	T	Tratamiento con antiplaquetarios	1	
R	Resangrado	2			E	Edad > 65 años	1				
H	Hipertensión	1			D	Fármacos/alcohol	1 o 2				
A	Anemia	1									
G	Genética	1									
E	Excesivo riesgo de caídas	1									
S	Ictus	1									
Puntuación máxima		12	Puntuación máxima		10	Puntuación máxima		9	Puntuación máxima		7
CATEGORÍAS DE RIESGO											
Bajo riesgo: 0-1 puntos		Bajo: 0-3 puntos		Bajo: 0-1		Bajo: 0-2					
Intermedio: 2-3 puntos		Moderado: 4 puntos		Moderado: 2		Moderado: 3					
Alto ≥ 4 puntos		Alto: ≥ 5 puntos		Alto: ≥ 3		Alto: ≥ 4					

AclCr: aclaramiento de creatinina; Hb: hemoglobina.

los factores modificables (p. ej., control de la presión arterial, suspensión del tratamiento concomitante con un antiagregante plaquetario) que pueden reducir el riesgo hemorrágico de los pacientes.

Otro de los esquemas de riesgo de sangrado desarrollados es la escala ATRIA, derivada del estudio ATRIA-AF²³. Este esquema utiliza los siguientes factores de riesgo: anemia (hemoglobina < 13 g/dl los varones y < 12 g/dl las mujeres, 3 puntos), enfermedad renal grave (filtrado glomerular estimado < 30 ml/min/1,73 m², 3 puntos), edad > 75 años (2 puntos), sangrado previo (1 punto) e hipertensión (1 punto) (tabla 2). Una puntuación de 0-3 se define como bajo riesgo; 4, como riesgo intermedio, y ≥ 5, como alto riesgo. En su cohorte de validación, presentó un buen poder predictivo de sangrado mayor (C = 0,74)⁴⁴. No obstante, se ha puesto de manifiesto en varios estudios^{23,45} su pobre poder predictivo y su incapacidad para predecir el sangrado intracraneal en comparación con la escala HAS-BLED. En una población de 937 pacientes anticoagulados con acenocumarol, el esquema HAS-BLED presentó mayor poder predictivo (C = 0,68 frente a C = 0,59; p = 0,035) en comparación con el esquema ATRIA, lo que refuerza el valor del sencillo esquema HAS-BLED⁴⁶.

Recientemente se ha desarrollado y validado un nuevo esquema de riesgo de sangrado, el ORBIT. Este esquema se desarrolló del registro ORBIT-AF y se ha validado en la población del ROCKET-AF⁴⁷. Evalúa el poder predictivo de sangrado de los siguientes factores: se asigna 1 punto para edad > 74 años, insuficiencia renal (filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²) y tratamiento con antiplaquetarios, y se asignan 2 puntos a la presencia de anemia o hemoglobina anormal (hemoglobina < 13 g/dl los varones y < 12 g/dl las mujeres) y a los antecedentes de sangrado. Una puntuación de 0 a 2 se considera de bajo riesgo; 3, riesgo intermedio, y ≥ 4, de alto riesgo. Sin embargo, esta escala de riesgo presenta factores escasamente modificables en la práctica diaria⁴⁸.

Ante tantas escalas de riesgo de sangrado, surge la necesidad de saber cuál predice de manera más fidedigna el riesgo de sangrado real. Varios grupos han comparado estos esquemas. Apostolakis et al³⁷ demostraron la superioridad de la escala HAS-BLED con respecto a las escalas HEMORR₂HAGE y ATRIA, ya que el esquema HAS-BLED demos-

tró mayor poder predictivo de hemorragia intracraneal (C = 0,75). Por otro lado, también se ha comparado el poder predictivo de las escalas HAS-BLED, ATRIA y ORBIT⁴⁸ en la predicción de cualquier sangrado clínicamente relevante. Las 3 escalas mostraron un moderado poder predictivo de sangrado mayor, aunque el esquema HAS-BLED fue mejor que los otros 2. Por último, se debe comentar que también se ha evaluado el papel de las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc en la evaluación de los eventos, aunque presentan menor poder predictivo que el esquema HAS-BLED⁴⁹.

Por todo lo expuesto, la escala HAS-BLED es la recomendada en la mayoría de las guías de práctica clínica¹⁶⁻¹⁸ para la evaluación del riesgo hemorrágico, y hay que destacar que una puntuación elevada en la escala HAS-BLED no debe ser razón de no iniciar o suspender la terapia con anticoagulación, sino que debe ser una alerta para evaluar y corregir los factores que generan esa elevada puntuación³⁷.

BENEFICIO CLÍNICO NETO DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

El beneficio clínico neto es un índice que evalúa los beneficios y riesgos obtenidos con la hipotética aplicación de un tratamiento. Es de suma importancia determinar el beneficio clínico neto en el tratamiento de pacientes con FA en términos de riesgo de fenómenos embólicos y sangrado mayor, sobre todo de sangrado intracraneal. Los estudios recientes han demostrado que el riesgo de sufrir una hemorragia intracraneal es similar en los pacientes tratados con anticoagulantes orales y los tratados con ácido acetilsalicílico (AAS)⁵⁰. El estudio de Olesen et al⁵¹ mostró que el riesgo de sangrado aumentó tanto en los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K como en los tratados con AAS, pero el beneficio clínico neto fue claramente positivo a favor del tratamiento con anticoagulantes orales, puesto que reduce el riesgo de tromboembolia en comparación con el tratamiento con AAS. Hubo resultados similares en un estudio en una cohorte de 182.678 pacientes con FA. Friberg et al⁵² concluyeron que, en casi todos los pacientes con FA, el riesgo de ictus isquémico sin tratamiento anticoagulante es mayor que el riesgo de sangrado intracraneal con tratamiento anticoagulante. Por lo tanto, la mayoría de los

Tabla 3
Recomendaciones de las guías de práctica clínica

	Guía europea ESC 2012		Guía estadounidense AHA/ACC 2014		Guía NICE (Reino Unido)
Riesgo trombotico	El esquema CHA ₂ DS ₂ -VASc es el recomendado para evaluar el riesgo tromboembólico de los pacientes con fibrilación auricular no valvular	Clase I, nivel A	Se recomienda el esquema CHA ₂ DS ₂ -VASc para la evaluación del riesgo trombotico de pacientes con fibrilación auricular no valvular	Clase I, nivel B	Se recomienda la utilización del esquema de riesgo CHA ₂ DS ₂ -VASc para evaluar el riesgo trombotico de pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> • Fibrilación auricular persistente, permanente o paroxística tanto sintomática como asintomática • Flutter auricular • Recurrencia de fibrilación auricular tras cardioversión
Riesgo hemorrágico	Se recomienda evaluar el riesgo hemorrágico al iniciar la terapia antitrombotica, ya sea con antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes orales directos	Clase I, nivel A	Se recomienda reevaluar periódicamente la necesidad y el tipo de terapia antitrombotica, evaluando riesgo trombotico y hemorrágico	Clase I, nivel C	Se recomienda la utilización del esquema HAS-BLED para evaluar el riesgo hemorrágico de pacientes que empiezan anticoagulación o están anticoagulados. Es necesario monitorizar y realizar una modificación frecuente de: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión incontrolada • Labilidad de la INR • Uso concomitante de AINE o AAS • Alto consumo de alcohol
	Se debe considerar HAS-BLED como herramienta para evaluar el riesgo de sangrado. HAS-BLED se debe usar para identificar factores de riesgo modificables, pero no para excluir a pacientes de la terapia anticoagulante	Clase IIa, nivel A			

AAS: ácido acetilsalicílico; ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

pacientes se beneficiarían del tratamiento anticoagulante. La excepción eran los pacientes con muy bajo riesgo de ictus isquémico con CHA₂DS₂-VASc 0 y riesgo moderado de sangrado⁵³.

En los pacientes con ERC aumenta el riesgo de ictus o eventos tromboembólicos, pero también seriamente el riesgo de sangrado. Se ha demostrado que en los pacientes renales con alto riesgo embólico (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2), el tratamiento con anticoagulantes orales reduce el riesgo de mortalidad por cualquier causa (*odds ratio* = 0,85; IC95%, 0,72-0,99) y el tratamiento con anticoagulantes se asoció con un beneficio neto significativo, con disminución de los eventos tromboticos y mortalidad sin aumento de los eventos hemorrágicos⁵⁴.

El riesgo de los pacientes con FA no solo está determinado por su riesgo individual de ictus o sangrado. Por ello, Lip et al⁵⁵ plantearon la hipótesis de que el cálculo con un esquema predictivo de riesgo combinado ofrece mayor poder predictivo que el cálculo independiente de los esquemas de riesgo trombotico y hemorrágico existentes. Se analizaron en la población del estudio AMADEUS 2 esquemas combinados: el esquema 1, compuesto de ictus o embolia sistémica + sangrado mayor, y el esquema 2, la combinación de ictus, embolia sistémica con trombosis venosa profunda, infarto de miocardio, muerte cardiovascular o sangrado mayor. Sin embargo, en comparación con los esquemas de riesgo HAS-BLED y CHA₂DS₂-VASc, el esquema 1 (área bajo la curva, 0,69 frente a 0,63; p = 0,488) y el esquema 2 (área bajo la curva, 0,64 frente a 0,63; p = 0,863) no mostraron diferencias estadísticamente significativas con los esquemas de riesgo individuales. Así, el uso de la evaluación independiente con los esquemas de riesgo trombotico y hemorrágico permite realizar un balance del beneficio clínico de manera individualizada.

Generalmente, cuando el riesgo isquémico medido por el esquema CHA₂DS₂-VASc es alto, el riesgo de sangrado medido por la escala HAS-BLED también lo es. Sin embargo, el riesgo de sangrado con la terapia anticoagulante no es estático. El esquema HAS-BLED es de gran utilidad para corregir factores de riesgo hemorrágico (p. ej., la

labilidad de la INR, el empleo de fármacos que favorecen el sangrado o la hipertensión arterial descontrolada), y ello puede mejorar el beneficio neto de la anticoagulación oral.

EL PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Todos los esquemas de riesgo trombotico y hemorrágico citados anteriormente presentan potencia solo moderada para la predicción de eventos^{55,56}. Varios estudios destacan que la incorporación de estos biomarcadores puede mejorar el poder predictivo de los esquemas de riesgo trombotico y hemorrágico⁵⁷. Las elevaciones de troponina T o I y NT-proBNP (prohormona aminoterminal del péptido natriurético cerebral), biomarcadores de daño y estrés de la pared miocárdica, son comunes en pacientes con FA y se relacionan, de forma independiente, con el incremento de riesgo de ictus y mortalidad, como han demostrado los subestudios de los ensayos clínicos RE-LY⁵⁸ o ARISTOTLE⁵⁹.

Por otro lado, se debate si la inflamación es inicio, causa o consecuencia de la FA, pero distintos biomarcadores, como la proteína C reactiva⁶⁰, la interleucina (IL) 6 o el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) se han relacionado con la perpetuación y el pronóstico de la FA^{61,62}. Además, se ha demostrado que la IL-6 o la proteína ST2 (que pertenece al grupo de los receptores de IL-1) son factores independientes de riesgo de muerte para los pacientes con FA⁶³. También se han analizado componentes de fibrosis y matriz extracelular (factor de crecimiento tumoral beta, mieloperoxidasas y metaloproteinasas), o factores genéticos (micro-ARN y polimorfismos de nucleótidos⁶⁴) (figura). Importante mención merecen los biomarcadores que se relacionan con el estado de hipercoagulabilidad o protrombotico y el daño o disfunción endotelial en la FA⁶⁴.

La clásica tríada de Virchow muestra cómo la trombogénesis es un estado resultante de la combinación entre anormalidad del flujo,



Figura. Principales biomarcadores en fibrilación auricular. Modificada con permiso de Vélchez et al⁶⁷. FG: filtrado glomerular; FvW: factor de von Willebrand; GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; TMβ: trombosmodulina beta; TMs: trombosmodulina sérica; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

anormalidad en la pared del vaso y alteración en los componentes sanguíneos que conllevan un estado protrombótico. Así, los biomarcadores relacionados con el estado protrombótico (dímero D o beta-trombosmodulina) o con el daño o disfunción endotelial (trombosmodulina soluble, selectina-E y factor de von Willebrand) pueden ayudar en la predicción de eventos embólicos^{64,65}. Diferentes grupos⁶⁶⁻⁶⁸ han demostrado que las altas concentraciones plasmáticas de factor de von Willebrand son un factor independiente de riesgo de eventos adversos, isquémicos y de sangrado mayor en los pacientes con FA permanente anticoagulados. Recientemente se ha estudiado el papel de un nuevo biomarcador en la FA, el factor de crecimiento diferenciado 15 (GDF-15), de la familia de los factores de crecimiento tumoral beta (TGFβ). Se sabía que podría estar relacionado con el estrés oxidativo durante la isquemia-reperusión y que puede contribuir al remodelado auricular y el desarrollo de FA⁶⁹. Wallentin et al⁷⁰ han demostrado que el GDF-15 es un marcador pronóstico que se asocia de manera independiente (de otros factores como troponina I o NT-proBNP) con el sangrado mayor y la mortalidad en los pacientes con FA.

Hijazi et al⁷¹ han demostrado la potencial aplicabilidad de estos biomarcadores, y recientemente han desarrollado un nuevo esquema de riesgo tromboembólico, el esquema ABC. Este incluye como factores de riesgo independientes asociados con el riesgo de ictus la edad (*age*), los biomarcadores (B: troponina T ultrasensible y NT-proBNP) y una variable clínica (C: presencia o ausencia de ictus o accidente isquémico transitorio). El esquema ABC se ha desarrollado y validado internamente en 14.701 pacientes del ensayo clínico ARISTOTLE y externamente en 1.400 pacientes con FA del ensayo STABILITY⁷² sobre enfermedad coronaria estable, y presentó un poder predictivo de

eventos moderado. En comparación con el esquema CHA₂DS₂-VASc, el esquema ABC presentó mejor poder predictivo de eventos tanto en la cohorte de derivación (C = 0,68; IC95%, 0,65-0,71; frente a C = 0,62; IC95%, 0,60-0,65; p < 0,001) como en la cohorte de validación externa (C = 0,66; IC95%, 0,58-0,74; frente a C = 0,58; IC95%, 0,49-0,67; p < 0,001). Este esquema de riesgo presenta la dificultad de su cálculo, ya que la puntuación se obtiene a partir de nomogramas, y se asigna de 0 a 10 puntos a cada factor según su puntuación individual y calculando así el riesgo de ictus al año y a los 3 años. El esquema ABC clasifica como riesgo bajo (< 1%), moderado (1-2%) y alto (> 2%) de ictus/ eventos tromboembólicos al año.

El mismo grupo⁷³ ha analizado también su papel como predictor de eventos hemorrágicos. Analiza la edad (A); como biomarcadores (B) de sangrado, el GDF-15, la troponina T ultrasensible y el hematocrito, y como variable clínica (C), el antecedente de sangrado. Igual que para los eventos tromboembólicos, el esquema ABC presenta mayor poder predictivo que el HAS-BLED recomendado por las guías clínicas (0,68 frente a 0,59). Este esquema de riesgo incluye pocas variables y destaca el papel de los biomarcadores presentes en la práctica clínica diaria (troponina T, NT-proBNP y GDF-15) con la finalidad de individualizar cada vez más el tratamiento de la FA. Sin embargo, el esquema ABC no está ampliamente validado, por lo que no se lo puede considerar herramienta de referencia en la práctica clínica diaria.

Por todo ello, parece que los biomarcadores podrán tener un papel para mejorar significativamente la estratificación de riesgo añadidos a los esquemas tromboembólicos y hemorrágicos actuales como nuevas herramientas que mejoren la clasificación de los pacientes con FA para proporcionarles el mejor tratamiento anticoagulante individualizado.

CONCLUSIONES

La prevención de los eventos tromboticos es esencial en el manejo de los pacientes con FA para evitar la morbimortalidad asociada. La terapia antitrombotica disminuye el riesgo de fenomenos tromboembolicos de los pacientes que padecen FA a expensas de elevar el riesgo hemorragico, por lo que resulta crucial valorar el riesgo individual a la hora de tomar decisiones de inicio de tratamiento anticoagulante. Para ello se dispone de varias escalas de riesgo trombotico y hemorragico que pueden ayudar en la practica clinica. Por el momento no se ha demostrado que el deterioro de la funcion renal aporte mayor poder predictivo a los esquemas de riesgo existentes. Sin embargo, los biomarcadores reflejan diferentes mecanismos fisiopatologicos de la FA y su relacion con eventos tanto tromboticos como hemorragicos, por lo que pueden tener un papel prometedor al identificar individualmente los factores de riesgo de cada paciente con FA. Por ello, antes de iniciar el tratamiento antitrombotico, es fundamental la evaluacion individual del riesgo de los pacientes analizando el beneficio clinico neto de la terapia antitrombotica.

FINANCIACIÓN

Los autores han recibido financiación de RD12/0042/0049 (RETICS) del ISCIII y P13/00513/FEDER del ISCIII.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:259-69.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-8.
- 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.
- Brandes A, Overgaard M, Plauborg L, Dehrendorf C, Lyck F, Peulicic J, et al. Guideline adherence of antithrombotic treatment initiated by general practitioners in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a Danish survey. *Clin Cardiol.* 2013;36:427-32.
- Lee VWY, Tam CS, Yan BP, Man Yu C, Yin Lam Y. Barriers to warfarin use for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in Hong Kong. *Clin Cardiol.* 2013;36:166-71.
- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-157.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-70.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:e101-98.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2006;27:3018-26.
- Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72.
- Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GYH. The value of the CHA₂DS₂-VASC score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012;107:1172-9.
- Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, et al. Impact of the CHA₂DS₂-VASC score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med.* 2012;125:603.e1-6.
- Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124.
- Chao T-F, Lin Y-J, Tsao H-M, Tsai C-F, Lin W-S, Chang S-L, et al. CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASC scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 29;58:2380-5.
- 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;34:170-6.
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012;14:1385-413.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline 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 Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2246-80.
- Senoo K, Lau YC, Lip GY. Updated NICE guideline: management of atrial fibrillation (2014). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:1037-40.
- Chao T-F, Liu C-J, Chen S-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, et al. Atrial fibrillation and the risk of ischemic stroke: does it still matter in patients with a CHA₂DS₂-VASC score of 0 or 1? *Stroke.* 2012;43:2551-5.
- Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GYH. Reliable identification of "truly low" thromboembolic risk in patients initially diagnosed with "lone" atrial fibrillation: the Belgrade atrial fibrillation study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:319-26.
- Dzeshka MS, Lane DA, Lip GYH. Stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: navigating the alphabet soup of risk-score acronyms (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC, R₂CHADS₂, HAS-BLED, ATRIA, and more). *Clin Cardiol.* 2014;37:634-44.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Derivation and validation of QStroke score for predicting risk of ischaemic stroke in primary care and comparison with other risk scores: a prospective open cohort study. *BMJ.* 2013;346:f2573.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE, et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:810-5.
- Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000250.
- Van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, Leufkens HGM, Van Staa TP. Comparative performance of ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASC risk scores predicting stroke in patients with atrial fibrillation: results from a national primary care database. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1851-9.
- Lip GYH, Nielsen PB, Skjøth F, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB. The value of the European society of cardiology guidelines for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation categorized as low risk using the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation stroke score: a nationwide cohort study. *Chest.* 2014;146:1337-46.
- Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, et al. Using the CHA₂DS₂-VASC score for refining stroke risk stratification in "low-risk" Asian patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1658-65.
- Abumuaileq RR-Y, Abu-Assi E, López-López A, Raposeiras-Roubin S, Rodríguez-Mañero M, Martínez-Sande L, et al. Comparison between CHA₂DS₂-VASC and the new R₂CHADS₂ and ATRIA scores at predicting thromboembolic event in non-anticoagulated and anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:156.
- Blann AD, Lip GYH. Renal, endothelial function, warfarin management, and the CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC and HAS-BLED scores in predicting MACE in AF. *Thromb Haemost.* 2015;113:1155-7.
- Marinigh R, Lane DA, Lip GYH. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1339-48.
- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lohknygina Y, Go AS, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013;127:224-32.
- Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Fernández H, Gallego P, Valdés 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.
- Apostolakis S, Guo Y, Lane DA, Buller H, Lip GYH. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J.* 2013;34:3572-9.
- Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007;68:116-21.
- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151:713-9.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-100.
- Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2) HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:861-7.

38. Lip GYH, Lin H-J, Hsu H-C, Su T-C, Chen M-F, Lee Y-T, et al. Comparative assessment of the HAS-BLED score with other published bleeding risk scoring schemes, for intracranial haemorrhage risk in a non-atrial fibrillation population: the Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol.* 2013;168:1832-6.
39. Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE, Rasmussen LH, Lip GYH. Balancing bleeding and thrombotic risk with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11:1619-29.
40. Omran H, Bauersachs R, Rübenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER). *Thromb Haemost.* 2012;108:65-73.
41. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost.* 2010;103:13-28.
42. Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T, Marín F, Rubboli A, Lip GYH. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost.* 2011;106:569-71.
43. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost.* 2011;106:572-84.
44. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:395-401.
45. Abumualeq RR-Y, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo-Diéguez A, Álvarez-Iglesias D, et al. Comparative evaluation of HAS-BLED and ATRIA scores by investigating the full potential of their bleeding prediction schemes in non-valvular atrial fibrillation patients on vitamin-K antagonists. *Int J Cardiol.* 2014;176:1259-61.
46. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest.* 2013;143:179-84.
47. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36:3258-64.
48. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA and ORBIT bleeding risk scores in atrial fibrillation patients on warfarin. *Am J Med.* 2015 Oct 22 [Epub ahead of print]. pii: S0002-9343(15)00926-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.001
49. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vilchez JA, Valdés M, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2199-204.
50. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. 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.
51. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a "real world" nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2011;106:739-49.
52. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation.* 2012;125:2298-307.
53. Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost.* 2015;114:826-34.
54. Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2471-82.
55. Lip GYH, Lane DA, Buller H, Apostolakis S. Development of a novel composite stroke and bleeding risk score in patients with atrial fibrillation: the AMADEUS Study. *Chest.* 2013;144:1839-47.
56. Lip GYH. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why? *Eur Heart J.* 2013;34:1041-9.
57. Vilchez JA, Roldán V, Hernández-Romero D, Valdés M, Lip GYH, Marín F. Biomarkers in atrial fibrillation: an overview. *Int J Clin Pract.* 2014;68:434-43.
58. 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.
59. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Schollin M, Andersson U, Alexander JH, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin (ARISTOTLE). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:52-61.
60. Boos CJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J.* 2006;27:136-49.
61. 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;109:95-9.
62. Roldán V, Marín 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.
63. Vilchez JA, Pérez-Cuellar M, Marín F, Gallego P, Manzano-Fernández S, Valdés M, et al. sST2 levels are associated with all-cause mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest.* 2015;45:899-905.
64. Marín F, Roldán V. Biomarkers: GDF-15 and risk stratification in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:8-9.
65. Sadanaga T, Sadanaga M, Ogawa S. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2225-31.
66. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG, Lip GYH. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107:3141-5.
67. Lip GYH, 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.
68. Roldán V, Marín F, Muiña B, Torregrosa JM, Hernández-Romero D, Valdés 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;57:2496-504.
69. Montoro-García S, Hernández-Romero D, Jover E, García-Honrubia A, Vilchez JA, Casas T, et al. Growth differentiation factor-15, a novel biomarker related with disease severity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Intern Med.* 2012;23:169-74.
70. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation.* 2014;130:1847-58.
71. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016 Feb 25. pii: ehw054.
72. STABILITY Investigators, White HD, Held C, Stewart R, Tarka E, Brown R, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014;370:1702-11.
73. Hijazi Z, Lindbäck J, Siegbahn A, Alexander JH, Held C, Hanna M, et al. A new biomarker based risk score for prediction major bleeding in atrial fibrillation—the ABC (age, biomarkers, current disease) risk score. *Eur Heart J.* 2014;35:357.