

Artículo original

Evaluación dinámica de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED para predecir ictus isquémico y hemorragia mayor en pacientes con fibrilación auricularMaría José Serna^{a,1}, José Miguel Rivera-Caravaca^{b,c,d,e,1,*}, Raquel López-Gálvez^{c,d}, Eva Soler-Espejo^a, Gregory Y.H. Lip^{e,f,2}, Francisco Marín^{c,d,2} y Vanessa Roldán^{a,2}^aServicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España^bFacultad de Enfermería, Universidad de Murcia, Murcia, España^cServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), El Palmar, Murcia, España^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España^eLiverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, Reino Unido^fDepartment of Clinical Medicine, Aalborg Thrombosis Research Unit, Aalborg University, Dinamarca

Historia del artículo:

Recibido el 5 de julio de 2023

Aceptado el 20 de febrero de 2024

On-line el 24 de abril de 2024

Palabras clave:

Fibrilación auricular

Ictus

Hemorragia

CHA₂DS₂-VASc

HAS-BLED

Escala de riesgo

Estratificación del riesgo

RESUMEN

Introducción y objetivos: A menudo la evaluación de los riesgos de ictus y hemorragia en la fibrilación auricular (FA) es basal para predecir los resultados años después. Sin embargo, estos riesgos no son estáticos. Se investiga si los cambios dinámicos en CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED a lo largo del tiempo modifican la predicción del riesgo.**Métodos:** Se incluyó a pacientes con FA estables en tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Durante 6 años de seguimiento, se registraron todos los ictus isquémicos/accidentes isquémicos transitorios (AIT) y hemorragias mayores. El CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED se revaluaron cada 2 años y se investigaron los resultados clínicos en periodos de 2 años.**Resultados:** Se incluyó a 1.361 pacientes (medias de CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, 4,0 ± 1,7 y 2,9 ± 1,2). Durante el seguimiento, 156 pacientes (11,5%) sufrieron un ictus isquémico/AIT y 269 (19,8%), una hemorragia mayor. En comparación con el valor basal, el CHA₂DS₂-VASc recalculado a los 2 años presentó mayor capacidad predictiva de ictus isquémico/AIT durante el periodo de 2-4 años. El índice de mejora de la discriminación (IDI) y el índice de reclasificación neta (NRI) mostraron mejoras en la sensibilidad y mejor reclasificación. El CHA₂DS₂-VASc recalculado a los 4 años arrojó un mejor rendimiento predictivo que el basal durante el periodo de 4-6 años, con una mejora en el IDI y una mejora de la reclasificación. El HAS-BLED recalculado a los 2 años presentó mayor capacidad predictiva de hemorragia mayor que el basal durante el periodo de 2-4 años, con mejoras significativas en la sensibilidad y la reclasificación. Se observó un ligero aumento en la sensibilidad del HAS-BLED recalculado a los 4 años respecto al basal.**Conclusiones:** En pacientes con FA, los riesgos de ictus y hemorragia son dinámicos y cambian con el tiempo. Las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED deben reevaluarse con regularidad, especialmente para una precisa predicción del riesgo de ictus.© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).Dynamic assessment of CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores for predicting ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients

ABSTRACT

Introduction and objectives: Stroke and bleeding risks in atrial fibrillation (AF) are often assessed at baseline to predict outcomes years later. We investigated whether dynamic changes in CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores over time modify risk prediction.**Methods:** We included patients with AF who were stable while taking vitamin K antagonists. During a 6-year follow-up, all ischemic strokes/transient ischemic attacks (TIAs) and major bleeding events were recorded. CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED were recalculated every 2-years and tested for clinical outcomes at 2-year periods.

Keywords:

Atrial fibrillation

Stroke

Hemorrhage

CHA₂DS₂-VASc

HAS-BLED

Risk scores

Risk stratification

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemiguel.rivera@um.es (J.M. Rivera-Caravaca).

✉ @JosemyRivera @vroidans_ @LiverpoolCCS_ @gtcv_ffis_imib @rauellgalvez_

¹ Primeros autores colectivos.² Autores senior colectivos.

Results: We included 1361 patients (mean CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED 4.0 ± 1.7 and 2.9 ± 1.2). During the follow-up, 156 (11.5%) patients had an ischemic stroke/TIA and 269 (19.8%) had a major bleeding event. Compared with the baseline CHA₂DS₂-VASc, the CHA₂DS₂-VASc recalculated at 2 years had higher predictive ability for ischemic stroke/TIA during the period from 2 to 4 years. Integrated discrimination improvement (IDI) and net reclassification improvement (NRI) showed improvements in sensitivity and better reclassification. The CHA₂DS₂-VASc recalculated at 4 years had better predictive performance than the baseline CHA₂DS₂-VASc during the period from 4 to 6 years, with an improvement in IDI and an enhancement of the reclassification. The recalculated HAS-BLED at 2-years had higher predictive ability than the baseline score for major bleeding during the period from 2 to 4 years, with significant improvements in sensitivity and reclassification. A slight enhancement in sensitivity was observed with the HAS-BLED score recalculated at 4 years compared with the baseline score.

Conclusions: In AF patients, stroke and bleeding risks are dynamic and change over time. The CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores should be regularly reassessed, particularly for accurate stroke risk prediction.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abreviaturas

ACO: anticoagulantes orales
 AIT: accidente isquémico transitorio
 FA: fibrilación auricular
 IDI: índice de mejora de la discriminación
 NRI: índice de la reclasificación neta
 ROC: curva de características funcionales

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más habitual y conlleva un riesgo considerable de ictus y tromboembolia; de ahí que las guías recomienden la administración de anticoagulantes orales (ACO)^{1,2} como uno de los pilares de su abordaje y su tratamiento apropiados.

No obstante, la administración de ACO requiere estratificar el riesgo de ictus, que también debería equilibrarse con la evaluación del riesgo de hemorragia, empleando escalas de riesgo clínico como CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED^{3,4}, tal como recomiendan la mayoría de las guías clínicas. Lamentablemente, suele hacerse una evaluación del riesgo basal, como una evaluación única que considera el riesgo un proceso estático, y estos valores suelen aplicarse para predecir resultados clínicos que tienen lugar muchos años después.

Sin embargo, los factores de riesgo de ictus y de hemorragia no son estáticos, sino que tienen una naturaleza más bien dinámica, y la mayoría de los pacientes con FA adquirirán al menos 1 nuevo factor de riesgo antes de sufrir un evento tromboembólico⁵. Estos cambios dinámicos pueden aumentar los valores de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED respecto a su evaluación basal, lo que modificaría así el riesgo absoluto (y la tasa) de ictus y de hemorragia. Por lo tanto, el riesgo inicial estimado de estos eventos puede empeorar debido al envejecimiento y a otras enfermedades concomitantes incidentes^{6,7}.

El objetivo del presente estudio es investigar si la evaluación dinámica de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED a lo largo del tiempo mejoraría la predicción del riesgo en una cohorte de pacientes con FA tratados con ACO e incluidos de manera prospectiva en el Proyecto Murcia FA.

MÉTODOS

Entre el 1 de mayo y el 1 de diciembre del 2007 se incluyó a los pacientes adultos ambulatorios con FA permanente o paroxística

consecutivos que estuvieran estables en tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K durante los 6 meses previos (es decir, razón internacional normalizada [INR] 2-3, de modo que el tiempo en rango terapéutico en el momento de la inclusión era del 100%) y acudieran a nuestra consulta de anticoagulación. Se excluyó a los pacientes con prótesis valvulares o FA reumática, así como a los que habían sufrido un síndrome coronario agudo o un ictus, los que se habían sometido a una intervención quirúrgica o habían sido hospitalizados y aquellos con cualquier inestabilidad hemodinámica durante los 6 meses anteriores.

El comité de ética del Hospital General Universitario Morales Meseguer aprobó el protocolo del estudio según las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1964. Todos los pacientes proporcionaron el consentimiento informado para participar.

Escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED

En el momento de la inclusión en el estudio, se registró la historia clínica completa. Se calcularon los valores basales de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED de cada paciente según sus definiciones originales ([apéndice A del material adicional](#))^{3,4}. Debido a las características de la cohorte en el momento de su inclusión en el estudio (véase criterios de inclusión), se cuantificó el criterio INR lábil inicial como 0 en todos los pacientes.

Durante el seguimiento, se revaloraron todas las variables de riesgo de las escalas y volvieron a calcularse los valores de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED al final de cada periodo de 2 años. Se analizó la capacidad predictiva de ambas escalas comparando su valor basal con el obtenido en intervalos de 2 años (del inicio al año 2, del año 2 al 4 y del año 4 al 6). Si los pacientes fallecían entre periodos de comparación, se aplicaba censura estadística. Por ejemplo, si un paciente fallecía al cabo de 3 años, sus datos se utilizaban para comparar el valor basal con el recalculado a los 2 años, pero no en las siguientes comparaciones, ya que a los 4 años no podría obtenerse de nuevo información relativa a sus comorbilidades. No hubo datos ausentes sobre las variables clínicas utilizadas para calcular las escalas.

Seguimiento y resultados clínicos

El seguimiento se hizo según la práctica clínica habitual en cada visita de control sistemático del tratamiento anticoagulante. Cuando el paciente no acudió a estas visitas, se recurrió a su historia clínica o se le llamó por teléfono para obtener la información requerida y comprobar que siguiera vivo, sin ninguna otra intervención ni visita específica con finalidades de estudio. El seguimiento se prolongó durante 6 años. Durante este periodo, se

registraron todos los eventos adversos. No se perdió ningún paciente durante el seguimiento.

En el presente estudio, los objetivos primarios fueron el ictus isquémico/accidente isquémico transitorio (AIT) y la hemorragia mayor. Las definiciones de los objetivos primarios se detallan en el [apéndice B del material adicional](#). Los investigadores identificaron, confirmaron y registraron todos los resultados clínicos.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan con media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], según corresponda, tras probar la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresan con frecuencias absolutas y porcentajes. Para comparar las proporciones se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson. Para comparar las variables continuas y las variables cualitativas se utilizó la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney.

Para visualizar la proporción de pacientes que se movieron entre las distintas categorías de riesgo se utilizó un diagrama aluvial. La capacidad predictiva (expresada como estadísticos C) de los valores basales y dinámicos de las escalas CHA₂DS₂-VASC y HAS-BLED se evaluó mediante curvas de características operativas del receptor (ROC), con la versión cuantitativa de las escalas CHA₂DS₂-VASC y HAS-BLED en todos los casos. Para contrastar la precisión diagnóstica, se compararon las curvas ROC con el método de DeLong et al⁸. También se calcularon los índices de mejora neta de la reclasificación (NRI) y la mejora de la discriminación integrada (IDI) de los valores basales y dinámicos tal como describieron Pencina et al⁹.

Se estimó la utilidad clínica y el beneficio neto de los valores originales (basales) en comparación con los valores dinámicos utilizando el análisis de la curva de decisión (DCA), tal como propusieron Vickers et al¹⁰. El DCA muestra la utilidad clínica de cada nuevo modelo según un continuo de posibles umbrales de eventos adversos (eje x) y el beneficio neto de utilizar el modelo para estratificar a los pacientes en riesgo (eje y) en relación con suponer que ningún paciente sufrirá un evento adverso. En este estudio, los modelos de predicción se representan con líneas de colores. Cuanto más se alejen los modelos de predicción de la línea negra discontinua (asumir que todos los pacientes sufrirán un evento adverso) y la línea negra horizontal (asumir que ningún paciente sufrirá un evento adverso), mayor será el beneficio clínico neto.

Se aceptó un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Se hicieron análisis estadísticos utilizando el software SPSS v. 25.0 (SPSS, Estados Unidos), Origin v. 2022, (OriginLab Corporation, Estados Unidos), MedCalc v. 16.4.3 (software MedCalc bvba, Bélgica), STATA v. 16,0 (Stata Corp, Estados Unidos) y el paquete PredictABEL para R v. 4.1.2 para Windows.

RESULTADOS

Este estudio incluyó a 1.361 pacientes, de los que 693 (50,9%) eran mujeres, con una mediana de edad de 76 [71-81] años. En la [tabla 1](#) se muestra un resumen de otras características basales.

El valor basal medio de la escala CHA₂DS₂-VASC fue $4,0 \pm 1,7$, mientras que el valor medio de CHA₂DS₂-VASC a los 2 años fue $4,3 \pm 1,6$ y a los 4 años, $4,5 \pm 1,6$. Comparado con el valor basal de la escala CHA₂DS₂-VASC, al cabo de 2 y 4 años los valores fueron considerablemente mayores (en ambos casos, $p < 0,001$). El valor de la escala CHA₂DS₂-VASC a los 4 años también fue considerablemente mayor que el CHA₂DS₂-VASC a los 2 años ($p < 0,001$). En consecuencia, las proporciones de los participantes clasificados como en riesgo bajo,

Tabla 1
Características clínicas basales

	N = 1.361
<i>Datos demográficos</i>	
Varones	663 (48,7)
Edad (años)	76 [71-81]
<i>Comorbilidades</i>	
Hipertensión	1.116 (82,0)
Diabetes mellitus	363 (26,7)
Insuficiencia cardiaca	429 (31,5)
Antecedentes de ictus/AIT/tromboembolias	267 (19,6)
Insuficiencia renal	144 (10,6)
Enfermedad coronaria	255 (18,7)
Hipercolesterolemia	443 (32,5)
Fumador habitual	210 (15,4)
Consumidor de alcohol	50 (3,7)
Antecedentes de hemorragia previa	113 (8,3)
Enfermedad maligna concomitante	105 (7,7)
<i>Tratamiento concomitante</i>	
Amiodarona	77 (5,7)
Digoxina	272 (20,0)
Antagonistas del calcio	339 (25,0)
Bloqueadores beta	470 (34,5)
Estatinas	331 (24,3)
Diuréticos	614 (45,1)
Antiagregantes plaquetarios	243 (18,0)
IECA/ARA-II	717 (52,7)

AIT: accidente isquémico transitorio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

moderado o alto según el valor basal de la escala CHA₂DS₂-VASC fueron el 2,1% (28), el 4,8% (65) y el 93,2% (1.268) respectivamente. De los 1.062 pacientes que estaban vivos al cabo de 4 años, se clasificó a 8 (0,8%) como pacientes en bajo riesgo, a 24 (2,3%) como en riesgo moderado y a 1.030 (97,0%) como en riesgo alto por el valor recalculado de la escala CHA₂DS₂-VASC ([figura 1](#)).

El valor medio de la escala HAS-BLED fue $2,7 \pm 1,2$ al inicio, $2,9 \pm 1,3$ al cabo de 2 años y $3,1 \pm 1,2$ al cabo de 4 años. Comparados con el valor basal de la escala HAS-BLED, los valores de HAS-BLED a los 2 y a los 4 años fueron considerablemente mayores (ambos, $p < 0,001$). El valor de HAS-BLED a los 4 años también fue considerablemente mayor que el de HAS-BLED a los 2 años ($p < 0,001$). Al inicio, las proporciones de participantes clasificados como en riesgo bajo, moderado o alto mediante la escala HAS-BLED fueron del 10,4% (n = 141), el 28,4% (n = 387) y el 61,2% (n = 833) respectivamente. De los 1.062 pacientes que estaban vivos al cabo de 4 años, 68 (6,4%) se clasificaron como pacientes en riesgo bajo, 318 (29,9%) como en riesgo moderado y 676 (63,7%) como en riesgo alto por el valor recalculado de la escala HAS-BLED ([figura 1](#)).

Objetivos primarios y capacidad predictiva

Durante los 6 años de seguimiento, 156 pacientes (11,5%) sufrieron un ictus isquémico/AIT y 269 (19,8%), un evento de hemorragia mayor. Además, 472 pacientes (34,68%) fallecieron. El periodo con mayores tasas de incidencia de ictus isquémico/AIT y hemorragia mayor fue el del año 2 al 4, lo cual pone de relieve una razón de tasa de incidencia considerablemente mayor respecto a los demás para los eventos de hemorragia mayor. En el [apéndice C y la tabla 1 del material adicional](#) se da información complemen-

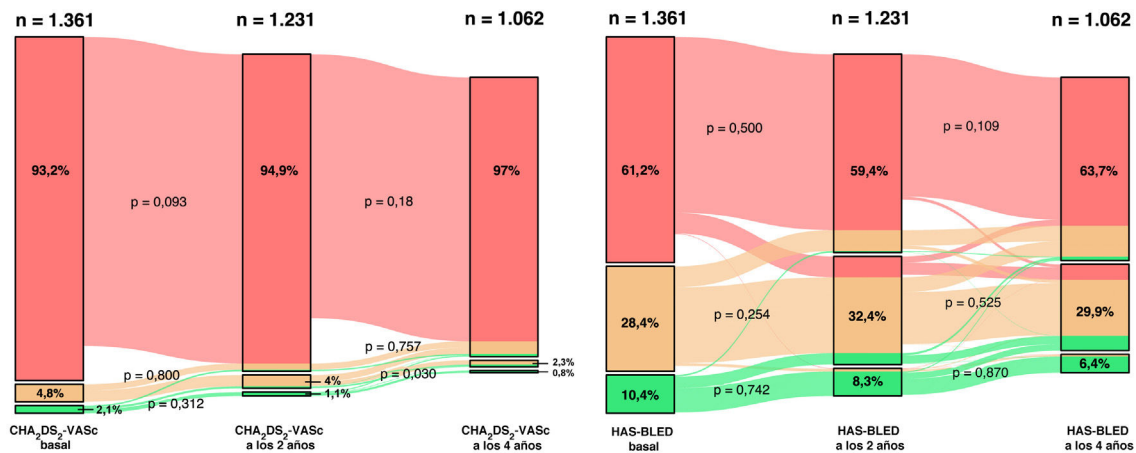


Figura 1. Diagramas aluviales que muestran la estratificación de los riesgos basales de ictus y de hemorragia (CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED basales) y reclasificación en distintas categorías de riesgo durante el seguimiento. Verde, riesgo bajo de ictus o hemorragia; naranja, riesgo moderado de ictus o hemorragia; rojo, riesgo alto de ictus o hemorragia.

Tabla 2

Estadísticos C, comparación de los estadísticos c, IDI y NRI del valor dinámico de la escala CHA₂DS₂-VASc frente al valor original

Evaluación de la escala de riesgo	Estadístico C	IC95%	Puntuación Z*	p*	IDI	IC95%	p	NRI	IC95%	p
<i>Ictus isquémico/AIT a los 4 años</i>										
CHA ₂ DS ₂ -VASc basal	0,604	0,576-0,631	—	—	—	—	—	—	—	—
CHA ₂ DS ₂ -VASc al cabo de 2 años	0,701	0,675-0,727	3,628	< 0,001	0,014	0,007/0,020	< 0,001	0,677	0,427/0,926	< 0,001
<i>Ictus isquémico/AIT a los 6 años</i>										
CHA ₂ DS ₂ -VASc basal	0,682	0,653-0,710	—	—	—	—	—	—	—	—
CHA ₂ DS ₂ -VASc al cabo de 2 años	0,670	0,640-0,697	0,889	0,374	0,002	-0,001/0,004	0,211	0,209	-0,092/0,511	0,173
CHA ₂ DS ₂ -VASc al cabo de 4 años	0,761	0,734-0,786	2,234	0,026	0,030	0,016/0,044	< 0,001	0,757	0,496/1,018	< 0,001

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IDI: mejora de la discriminación integrada; NRI: mejora neta de la reclasificación.

* Para comparación del estadístico c.

taria sobre resultados clínicos e incidencias entre los distintos periodos.

La probabilidad de sufrir un ictus isquémico/AIT aumentó al utilizar el valor recalculado de la escala CHA₂DS₂-VASc, y es en la evaluación a los 4 años donde se observa la mayor *hazard ratio* incluso después del ajuste (tabla 2 del material adicional). Con respecto al rendimiento predictivo de ictus isquémico/AIT, el valor recalculado de la CHA₂DS₂-VASc al cabo de 2 años tenía una capacidad predictiva considerablemente mayor en el periodo del año 2 al 4 comparado con el valor basal, mientras que el IDI y el NRI mostraron mejoras en la sensibilidad y la reclasificación (tabla 2). Asimismo, el valor recalculado de la escala CHA₂DS₂-VASc a los 4 años proporcionó un rendimiento predictivo de ictus isquémico/AIT considerablemente mejor durante el periodo del año 4 al 6 comparado con el valor basal (figura 2). De nuevo, el IDI mostró una mejora de la sensibilidad y hubo un aumento de la capacidad de reclasificación basada en el NRI (tabla 2).

Tal y como ocurría con el ictus, la probabilidad de hemorragia mayor fue más alta con el HAS-BLED recalculado (tabla 3 del material adicional). A los 2 años, el valor recalculado de HAS-BLED también mostró una capacidad predictiva de eventos de hemorragia mayor considerablemente más añta que el valor basal durante el periodo del año 2 al 4. El IDI y el NRI demostraron mejoras considerables respecto al valor basal de HAS-BLED (tabla 3). Para las hemorragias mayores en el periodo del año 4 al 6, el estadístico C del valor de la escala HAS-BLED recalculado a los 4 años fue numéricamente mayor, pero no estadísticamente significativo comparado con el valor basal. Hubo un ligero aumento

de la sensibilidad evaluada por el IDI, pero no fue significativamente mejor la reclasificación con el NRI (tabla 3).

Las DCA podrían ayudar en la estimación de pacientes que sufrirán alguno de los objetivos primarios según las predicciones de las escalas de riesgo basal en comparación con las recalculadas a los 2 y 4 años de seguimiento. En la figura 3, los modelos de predicción que están más alejados de la línea negra discontinua (asumir que todos los pacientes sufrirán un evento adverso) y la línea negra horizontal (asumir que ningún paciente sufrirá un evento adverso) presentaron el mayor beneficio neto. Las DCA demostraron que utilizar los valores dinámicos de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED fue clínicamente útil y proporcionó una mejora global del beneficio neto a la hora de predecir ictus isquémico/AIT y hemorragia mayor. En la tabla 4 se muestra una estimación detallada del beneficio neto en cada umbral de probabilidades desde el 0 al 20%. En la figura 4 se muestra un resumen de todos los resultados del estudio.

DISCUSIÓN

En este estudio de cohortes de la práctica clínica real, nuestros principales resultados son los siguientes: a) la reevaluación consecutiva del riesgo de ictus y de hemorragia mediante las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED demostró una capacidad predictiva y un beneficio neto significativamente mayores respecto a los valores basales, y b) los riesgos de ictus y de hemorragia de los pacientes con FA son dinámicos y cambian durante el seguimiento.

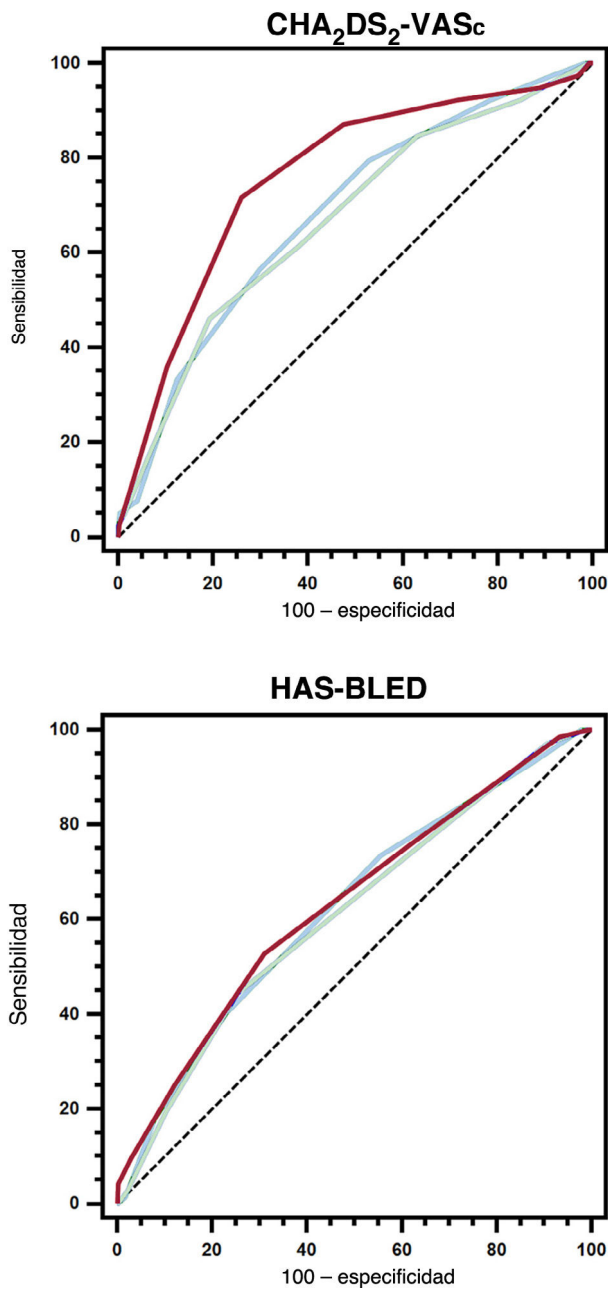


Figura 2. Curvas de las características operativas del receptor de los valores basales y dinámicos (al cabo de 2 y 4 años) de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED para predecir ictus isquémico/AIT o hemorragia mayor. Línea azul, valores basales; línea verde, valores recalculados a los 2 años; línea roja, valores recalculados a los 4 años.

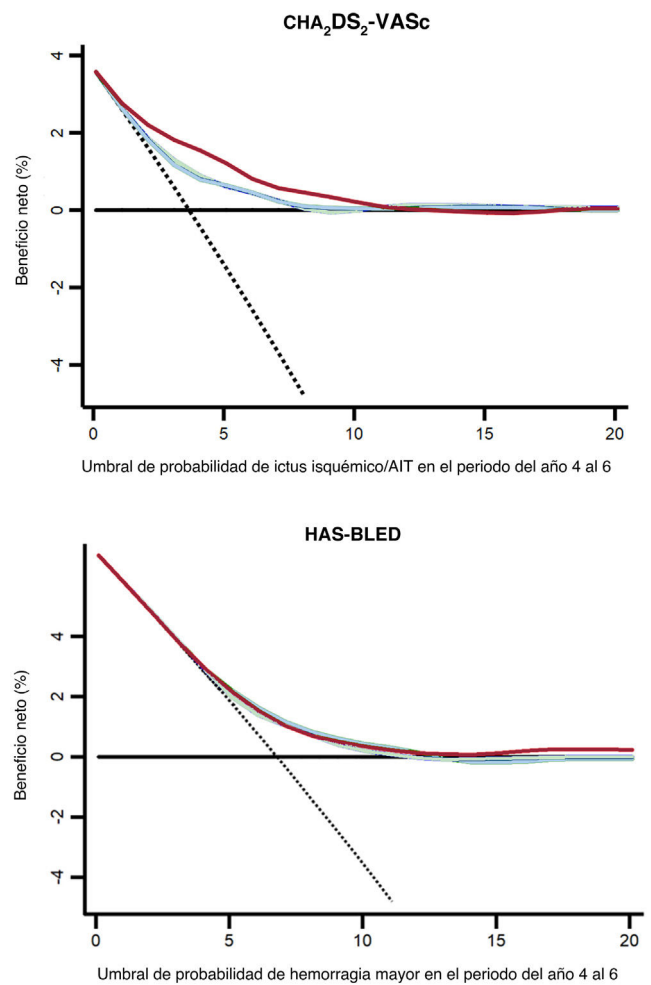


Figura 3. Curva de análisis de decisión de los valores basales y dinámicos (a 2 y 4 años) de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED para ictus isquémico/AIT o hemorragia mayor. Línea negra continua, se presume que todos los pacientes sufrirán un evento adverso; línea negra discontinua, se presume que ningún paciente sufrirá eventos adversos; línea azul, valores basales; línea verde, valores recalculados al cabo de 2 años; línea roja, valores recalculados al cabo de 4 años.

La incidencia de nuevos factores de riesgo y las tendencias temporales de la escala CHA₂DS₂-VASc se han investigado con anterioridad. Chao et al⁵ incluyeron a 14.606 pacientes con FA que no recibían antiagregantes plaquetarios ni ACO, con valores basales de la escala CHA₂DS₂-VASc de 0 (varones) o 1 (mujeres) y con factores de riesgo incidentes, y observaron un aumento dinámico de los valores de la escala CHA₂DS₂-VASc⁵. Ciertamente, esto a

Tabla 3

Estadísticos C, comparación de los estadísticos c, IDI y NRI del valor dinámico de la escala HAS-BLED frente al valor basal

Evaluación de la escala de riesgo	Estadístico C	IC95%	Puntuación Z*	p*	IDI	IC95%	p	NRI	IC95%	p
<i>Hemorragia mayor al cabo de 4 años</i>										
HAS-BLED basal	0,663	0,632-0,693	—	—	—	—	—	—	—	—
Frente a HAS-BLED al cabo de 2 años	0,709	0,680-0,738	2,987	0,003	0,016	0,006/0,026	0,001	0,444	0,287/0,600	< 0,001
<i>Hemorragia mayor al cabo de 6 años</i>										
HAS-BLED basal	0,623	0,593-0,652	—	—	—	—	—	—	—	—
Frente a HAS-BLED al cabo de 2 años	0,613	0,582-0,642	0,467	0,640	-0,001	-0,003/0,001	0,419	-0,063	-0,246/0,119	0,498
Frente a HAS-BLED al cabo de 4 años	0,631	0,601-0,660	0,318	0,751	0,009	0,001/0,016	0,018	-0,002	-0,174/0,170	0,977

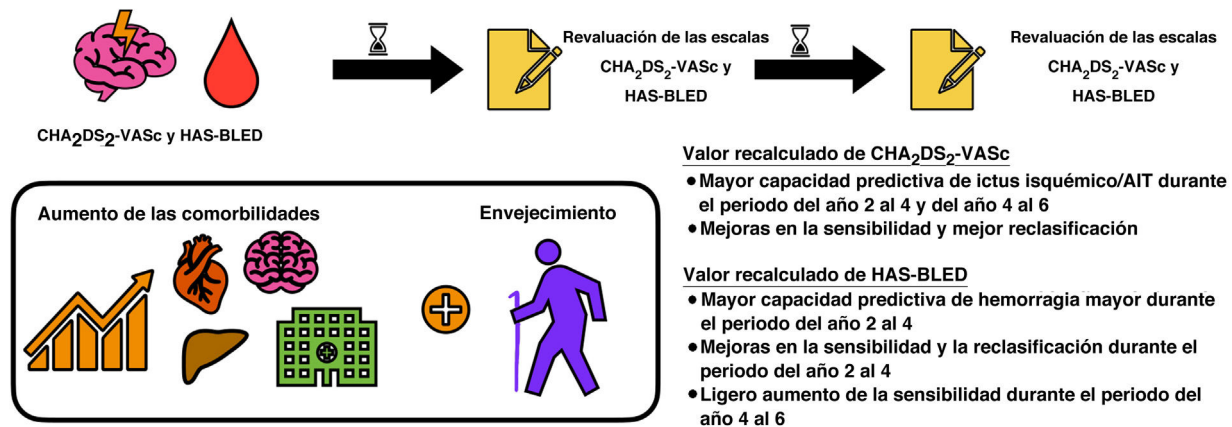
IC95%: intervalo de confianza del 95%; IDI: mejora de la discriminación integrada; NRI: mejora neta de la reclasificación.

* Para comparación del estadístico c.

Tabla 4Beneficios netos con los valores basales, a los 2 años y a los 4 años de las escalas CHA₂DS₂-VASc/HAS-BLED a distintos umbrales de probabilidad

Umbral de probabilidad	Ictus isquémico/AIT				Hemorragia mayor			
	Beneficio neto de CHA ₂ DS ₂ -VASc			Diferencia en beneficio neto (basal frente al recalculado a los 4 años)	Beneficio neto de HAS-BLED			Diferencia en beneficio neto (basal frente al recalculado a los 4 años)
	Basal	A los 2 años	A los 4 años		Basal	A los 2 años	A los 4 años	
5%	0,13%	0,12%	1,32%	1,20%	2,00%	1,88%	2,20%	0,20%
10%	0,00%	0,07%	0,23%	0,23%	0,36%	0,04%	0,15%	-0,20%
15%	0,00%	0,00%	-0,07%	-0,07%	-0,01%	0,00%	0,01%	0,02%
20%	0,00%	0,00%	0,05%	0,05%	0,00%	0,00%	0,24%	0,24%
Mejora global				1,41%				0,24%

Evaluación basal Seguimiento a los 2 años Seguimiento a los 4 años

**Figura 4.** Figura central. AIT: accidente isquémico transitorio.

menudo se traduce en un cambio dinámico en la categoría de riesgo^{6,11,12}. En un estudio reciente se demostró que los cambios en la escala CHA₂DS₂-VASc a lo largo del tiempo estaban asociados con la incidencia de ictus, lo que indica que el riesgo de ictus no es estático¹³. De hecho, el valor de la escala CHA₂DS₂-VASc en pacientes con FA aumenta a medida que envejecen y acumulan más enfermedades concomitantes, y se observa un significativo aumento progresivo de la escala CHA₂DS₂-VASc en consonancia con la literatura publicada anteriormente^{5,6,11}, lo que volvería a destacar la naturaleza dinámica del riesgo tromboembólico.

Aunque el concepto de reevaluación del riesgo está bien aceptado^{5,14,15}, en las guías clínicas previas no se proporcionan recomendaciones claras y concisas sobre esta cuestión. El panorama ha cambiado con la publicación de las últimas guías internacionales, que insisten en la necesidad de realizar una evaluación dinámica, como mínimo anualmente, del riesgo tromboembólico^{1,2,16-19}. No obstante, la periodicidad con que debería reevaluarse este riesgo tromboembólico es controvertido. En un estudio publicado por Chao et al⁵, el valor de la escala CHA₂DS₂-VASc de los pacientes inicialmente clasificados como en bajo riesgo aumentó en aproximadamente un 12,1% al año. Por consiguiente, los autores proponen que el riesgo de ictus de los pacientes en bajo riesgo debería reevaluarse cada 4 meses, con el objetivo de prescribir un tratamiento con ACO a aquellos cuyo valor en la escala CHA₂DS₂-VASc haya aumentado.

Las guías recomiendan utilizar la escala HAS-BLED para evaluar el riesgo de hemorragia y proponen una reevaluación frecuente de los pacientes con un riesgo de hemorragia alto (HAS-BLED ≥ 3)^{1,2,16,18-21} con especial atención a los factores de riesgo de hemorragia modificables. Aunque la naturaleza dinámica de las variables asociadas con la hemorragia está bien aceptada, en pocos

estudios se ha investigado de manera específica esta cuestión. Como sucede con el riesgo de ictus, la evaluación del riesgo de hemorragia a menudo solo se hace al inicio, al comienzo del tratamiento con ACO, mientras que los eventos hemorrágicos pueden observarse muchos años después. Esto puede reflejar que la evaluación del riesgo de hemorragia se ha visto sujeta a mal uso e interpretación errónea, y que los factores de riesgo de hemorragia modificables deberían abordarse como parte de un enfoque holístico de la evaluación y el tratamiento de los pacientes con FA²². Estratificar el riesgo de hemorragia debería servir para identificar a los pacientes con alto riesgo de hemorragia grave y realizar un seguimiento más cuidadoso y riguroso para resolver los factores modificables y reducir el posible riesgo de hemorragia mayor. Este enfoque se ha comprobado de manera prospectiva en el ensayo mAFA-II, donde en el grupo en el que se utilizó la escala HAS-BLED se observó un menor riesgo de hemorragia al cabo de 1 año y un aumento del uso de ACO comparado con el tratamiento habitual, con el que se constataron más hemorragias y una disminución del uso de ACO²³.

En un estudio centrado en la naturaleza dinámica del riesgo de hemorragia se observó que con evaluaciones dinámicas de la escala HAS-BLED mejoraba la capacidad predictiva del riesgo comparado con una única evaluación basal para predecir hemorragia mayor²⁴. Estos resultados se parecen a los observados en nuestro estudio, donde la capacidad predictiva de la escala HAS-BLED calculada al cabo de 2 años fue significativamente mejor que la evaluación inicial. Aunque no hubo diferencias significativas entre el valor dinámico de HAS-BLED a los 4 años y el valor basal, el valor dinámico mostró una ligera mejora de la sensibilidad y la utilidad clínica global y el beneficio neto de los valores dinámicos de HAS-BLED siguieron siendo mayores.

En conjunto, nuestros resultados refuerzan los resultados de estudios anteriores, puesto que el uso de los valores dinámicos de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED se asoció con un mayor beneficio neto y, por lo tanto, a una mayor utilidad clínica que los valores basales. Aunque actualmente la evaluación y la reevaluación dinámicas de los riesgos de ictus y de hemorragia están bien aceptadas, en muchas guías de práctica clínica internacionales sobre FA aún no se incluyen recomendaciones claras y concisas sobre cómo realizar y abordar este control dinámico del riesgo. Las guías sobre FA de la *Asia Pacific Heart Rhythm Society* de 2021 proporcionan recomendaciones sobre la naturaleza dinámica del riesgo en pacientes con FA, en las que se propone la reevaluación frecuente de los pacientes con FA con las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED^{2,25}.

En nuestro estudio se muestra que los cambios en el valor global de CHA₂DS₂-VASc también corresponden a variaciones en la categoría de riesgo de los pacientes con FA, que muestran un aumento evolutivo en la proporción de pacientes clasificados dentro del grupo en alto riesgo, en detrimento de una disminución en la proporción de pacientes con riesgo bajo y moderado. Por esta razón, la reevaluación periódica del riesgo de ictus es de particular interés en los pacientes clasificados como en bajo riesgo por un valor basal de la escala CHA₂DS₂-VASc (es decir, 0 los varones y 1 las mujeres) ya que estos pacientes no requieren ACO, pero el envejecimiento, los nuevos factores de riesgo y las comorbilidades cambiarían el valor global de la escala CHA₂DS₂-VASc y, en consecuencia, los ACO podrían estar indicados^{15,26,27}. Aunque hay un interés clínico especial en reevaluar la escala CHA₂DS₂-VASc para reconsiderar la decisión de iniciar ACO en estos pacientes inicialmente clasificados como en bajo riesgo, también es importante reevaluar el riesgo de ictus de los pacientes con FA con alto riesgo ya tratados con ACO. De hecho, las tasas de ictus pueden variar de forma considerable entre los pacientes con CHA₂DS₂-VASc de 3-9, a pesar de que todos ellos se hallan en la misma categoría de alto riesgo, y no todos los factores de riesgo de ictus tienen el mismo impacto²⁸. Además, muchos de los factores de riesgo de ictus son también factores de riesgo de hemorragia, por lo que podrían identificarse factores de riesgo modificables para abordarlos y reducirlos de manera apropiada en los pacientes en alto riesgo.

Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, está limitado por su población mayormente caucásica y por el diseño unicéntrico. En segundo lugar, aunque se excluyó a los pacientes con prótesis valvulares, no se pudo disponer de datos sobre otras enfermedades valvulares que pudiesen tener algún impacto en los eventos adversos de estos pacientes con FA. En tercer lugar, durante los 6 meses anteriores a su inclusión en el estudio, todos los pacientes se mantuvieron estables con antagonistas de la vitamina K (INR 2,0-3,0) y no padecieron eventos adversos ni inestabilidad hemodinámica para asegurar la homogeneidad, ya que estos factores pueden influir en el riesgo inicial y en los posteriores resultados clínicos. Por consiguiente, puede que la cohorte del presente estudio tenga un riesgo tromboembólico y hemorrágico basal menor. Esto puede haber interferido con los valores basales de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED y subestimar su capacidad predictiva en comparación con la estimación dinámica del riesgo. Puede que estos criterios de selección estrictos no reflejen la práctica clínica habitual, pero creemos que esta homogeneización inicial de la población limita la posibilidad de que algunas variables que generan inestabilidad actuaran como factores de confusión, y el seguimiento prolongado

acorde a la práctica clínica habitual hace que esta cohorte sea apropiada. Algunos de los ictus isquémicos que se produjeron durante el seguimiento pueden deberse a razones no cardioembólicas y no se han investigado con detalle. No obstante, el seguimiento de los participantes fue riguroso y se registraron todos los episodios (incluso los más tempranos).

Reconocemos que, en conjunto, estos factores limitan la generalización de los resultados a poblaciones más amplias y diversas, incluso los pacientes tratados con ACO de acción directa, y que la cohorte podría no ser representativa de la población más amplia de pacientes con FA, sobre todo aquellos en mayor riesgo.

Aunque el conjunto de datos se obtuvo de manera prospectiva, la evaluación basal y la reevaluación de los valores de riesgo se realizaron *post hoc*, lo que podría introducir posibles sesgos. Así pues, estos resultados deberían interpretarse con prudencia y únicamente como generadores de hipótesis. Por último, no pudo investigarse el cambio (delta) CHA₂DS₂-VASc o delta HAS-BLED, ya que el tamaño de la muestra es pequeño y los diversos periodos de observación (relativamente cortos) no permitieron evaluar de manera adecuada este parámetro.

CONCLUSIONES

En pacientes con FA, los riesgos de ictus y de hemorragia son dinámicos y cambian con el tiempo, la edad y las comorbilidades incidentes. Los valores de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED (y los perfiles de riesgo clínico) deberían reevaluarse regularmente, lo cual es necesario sobre todo para predecir de manera apropiada los riesgos de ictus y de hemorragia.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La fibrilación auricular (FA) se asocia con alto riesgo de ictus y tromboembolia.
- La evaluación del riesgo en la FA suele llevarse a cabo al inicio, como una evaluación puntual que considera el riesgo un proceso estático.
- Los riesgos de ictus y de hemorragia son dinámicos, lo que puede aumentar los valores basales de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Tanto el valor de la escala CHA₂DS₂-VASc como el de la HAS-BLED fueron considerablemente más altos al cabo de 2 y 4 años.
- El valor recalculado de la escala CHA₂DS₂-VASc al cabo de 2 y 4 años presentó una capacidad predictiva de ictus isquémico/AIT considerablemente mayor que el basal durante los periodos del año 2 al 4 y del año 4 al 6.
- A los 2 años, el valor recalculado de HAS-BLED también mostró una capacidad predictiva de hemorragia mayor considerablemente mayor que el valor basal durante el periodo del año 2 al 4.
- Los valores dinámicos de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED fueron clínicamente útiles y proporcionaron una mejora global del beneficio neto a la hora de predecir ictus isquémico/AIT y hemorragia mayor.
- Los valores de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED deberían reevaluarse regularmente.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España, a través del Instituto de Salud Carlos III, tras la revisión de expertos independientes (subvención de investigación P17/O1375 cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional) y el grupo CB16/11/00385 de CIBERCV.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El comité de ética del Hospital General Universitario Morales Meseguer aprobó el protocolo del estudio según las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1964. Todos los pacientes proporcionaron el consentimiento informado para participar. En esta investigación se tuvieron en cuenta las posibles variables de sexo y género según las directrices SAGER. De hecho, el estudio está equilibrado entre participantes varones y mujeres (el 48,7 y el 51,3%).

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizaron herramientas de inteligencia artificial para la preparación de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M.J. Serna, J.M. Rivera-Caravaca y V. Roldán contribuyeron a la obtención de datos, realizaron los análisis estadísticos y redactaron el artículo. E. Soler-Espejo y R. López-Gálvez realizaron la revisión crítica del artículo. G.Y.H. Lip y F. Marín concibieron y supervisaron el estudio y realizaron la revisión crítica del artículo. Todos los autores discutieron y aprobaron la versión final del artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

G.Y.H. Lip es asesor y conferenciante de BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo. No ha recibido subvenciones personales. J.M. Rivera-Caravaca es asesor de Idorsia Pharmaceuticals LTD. Los demás autores no tienen nada que declarar.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.02.013>.

BIBLIOGRAFÍA

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
- Chao TF, Joung B, Takahashi Y, et al. 2021 Focused Update Consensus Guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Thromb Haemost*. 2022;122:20–47.
- Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–272.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–1100.
- Chao TF, Liao JN, Tuan TC, et al. Incident Co-Morbidities in Patients with Atrial Fibrillation Initially with a CHA2DS2-VASc Score of 0 (Males) or 1 (Females): Implications for Reassessment of Stroke Risk in Initially 'Low-Risk' Patients. *Thromb Haemost*. 2019;119:1162–1170.
- Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, et al. Relationship of Aging and Incident Comorbidities to Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:122–132.
- Fauchier L, Bodin A, Bisson A, et al. Incident Comorbidities Aging and the Risk of Stroke in 608,108 Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Analysis. *J Clin Med*. 2020;9:1234.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837–845.
- Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157–1572; discussion 207–212.
- Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making*. 2006;26:565–574.
- Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Dynamic Changes of CHA2DS2-VASc Score and the Risk of Ischaemic Stroke in Asian Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2018;118:1296–1304.
- Chao TF, Chiang CE, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Reassessment of Risk for Stroke During Follow-up of Patients With Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2019;170:663–664.
- Tsiartas E, Samaras A, Papazoglou AS, et al. Changes in CHA(2)DS(2)-VASc score and risk of ischemic stroke among patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2023;38:1267–1276.
- Proietti M, Mujovic N, Potpara TS. Optimizing Stroke and Bleeding Risk Assessment in Patients with Atrial Fibrillation: A Balance of Evidence, Practicality and Precision. *Thromb Haemost*. 2018;118:2014–2017.
- Domek M, Gumprecht J, Mazurek M, Chao TF, Lip GYH. Should We Judge Stroke Risk by Static or Dynamic Risk Scores?. A Focus on the Dynamic Nature of Stroke and Bleeding Risks in Patients With Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74:491–498.
- Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2020;36:1847–1948.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104–132.
- Joung B, Lee JM, Lee KH, et al. 2018 Korean Guideline of Atrial Fibrillation Management. *Korean Circ J*. 2018;48:1033–1080.
- Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154:1121–1201.
- Chiang CE, Wu TJ, Ueng KC, et al. 2016 Guidelines of the Taiwan Heart Rhythm Society and the Taiwan Society of Cardiology for the management of atrial fibrillation. *J Formos Med Assoc*. 2016;115:893–952.
- Gorog DA, Gue YX, Chao TF, et al. Assessment and Mitigation of Bleeding Risk in Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: Executive Summary of a European and Asia-Pacific Expert Consensus Paper. *Thromb Haemost*. 2022;122:1625–1652.
- Lane DA, Lip GYH. Stroke and bleeding risk stratification in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl O):O14–O27.
- Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH. Regular Bleeding Risk Assessment Associated with Reduction in Bleeding Outcomes: The mAFA-II Randomized Trial. *Am J Med*. 2020;133:1195–1202e2.
- Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, 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;118:768–777.
- Chao TF, Joung B, Takahashi Y, et al. 2021 Focused update of the 2017 consensus guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2021;37:1389–1426.
- Chang TY, Lip GYH, Chen SA, Chao TF. Importance of Risk Reassessment in Patients With Atrial Fibrillation in Guidelines: Assessing Risk as a Dynamic Process. *Can J Cardiol*. 2019;35:611–618.
- Chao TF, Chen SA. Using the scoring schemes in the right way: the dynamic assessment of stroke and bleeding risk in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 17):S2089–S2091.
- Zweibel S, Passman R, Sarkar S, Koehler J, Ziegler P. Are all CHA2DS2-VASc risk factors created equal? An assessment of stroke risk among 34,470 patients with CHA2DS2-VASc scores of 1 or 2. *Eur Heart J*. 2020;41(Supplement_2). ehaa946.0519.