

Artículo original

Valor predictivo de la escala CHA₂DS₂-VASc en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo embólico en tratamiento anticoagulante

Eva Jover^a, Vanessa Roldán^b, Pilar Gallego^b, Diana Hernández-Romero^a, Mariano Valdés^a, Vicente Vicente^b, Gregory Y.H. Lip^c y Francisco Marín^{a,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, España

^bServicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Murcia, España

^cHaemostasis, Thrombosis and Vascular Biology Unit, University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, Reino Unido

Historia del artículo:

Recibido el 12 de diciembre de 2011

Aceptado el 5 de febrero de 2012

On-line el 18 de mayo de 2012

Palabras clave:

Fibrilación auricular

CHA₂DS₂-VASC

Eventos cardiovasculares

Mortalidad

RESUMEN

Introducción y objetivos: El riesgo de ictus en la fibrilación auricular es heterogéneo y depende de las características clínicas subyacentes que se incluyen en los actuales esquemas de estratificación del riesgo. La escala de riesgo CHA₂DS₂-VASC se ha incluido recientemente en las guías de práctica clínica para una valoración más completa de los factores de riesgo de ictus que son frecuentes en la práctica clínica diaria y para una definición útil de individuos con un riesgo «realmente bajo». Nuestro objetivo es evaluar la utilidad de la escala CHA₂DS₂-VASC para obtener una perspectiva pronóstica adicional respecto a los eventos adversos y la mortalidad en la práctica clínica real en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados, que a menudo son ancianos con múltiples comorbilidades.

Métodos: Se reclutó a pacientes ambulatorios consecutivos con fibrilación auricular permanente/paroxística no valvular y puntuación CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 y anticoagulación oral estabilizada (razón internacional normalizada 2,0-3,0) durante al menos los 6 meses previos a su inclusión en el estudio. Se seleccionó a pacientes con CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 . Se registraron los eventos adversos cardiovasculares (incluidos ictus, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca), las hemorragias mayores y la mortalidad durante un seguimiento de más de 2,5 años.

Resultados: De los 933 pacientes (93,5%) evaluados, 432 eran varones, con una mediana de edad de 76 (71-81) años. Tras un seguimiento de 946 (782-1.068) días, 109 pacientes (11,7%) presentaron eventos adversos cardiovasculares, 80 (8,6%) sufrieron hemorragias mayores, 101 (10,8%) fallecieron y 230 (24,6%) sufrieron eventos adversos mayores (objetivo de valoración combinado). Un aumento de 1 punto en la escala CHA₂DS₂-VASC tuvo una repercusión significativa en la frecuencia de eventos cardiovasculares (*hazard ratio* = 1,27; intervalo de confianza del 95%, 1,13-1,44; $p < 0,001$). La mortalidad (*hazard ratio* = 1,36; intervalo de confianza del 95%, 1,19-1,54; $p < 0,001$) y los eventos adversos mayores (*hazard ratio* = 1,23; intervalo de confianza del 95%, 1,13-1,34; $p < 0,001$). La escala CHA₂DS₂-VASC no se asoció a los episodios de hemorragia mayor.

Conclusiones: En los pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo tratados con anticoagulación oral, la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASC predice satisfactoriamente los eventos cardiovasculares y la mortalidad, pero no las hemorragias mayores.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Predictive Value of the CHA₂DS₂-VASC Score in Atrial Fibrillation Patients at High Risk for Stroke Despite Oral Anticoagulation

ABSTRACT

Introduction and objectives: The risk of stroke in atrial fibrillation is heterogeneous and depends upon underlying clinical conditions included in current risk stratification schemes. Recently, the CHA₂DS₂-VASC score has been included in guidelines to be more inclusive of common stroke risk factors seen in everyday clinical practice, and useful in defining “truly low risk” subjects. We aimed to assess the usefulness of CHA₂DS₂-VASC score to give us an additional prognostic perspective for adverse events and mortality among “real world” anticoagulated patients with atrial fibrillation who are often elderly with many comorbidities.

Methods: Consecutive outpatients with permanent/paroxysmal nonvalvular atrial fibrillation with CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 and stabilized oral anticoagulation (international normalized ratio 2.0-3.0) for at least the preceding 6 months were recruited. Patients with CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 were selected. Adverse cardiovascular events including stroke, acute coronary syndrome, or heart failure; major bleeds; and mortality were recorded during more than 2.5-year-follow-up.

Keywords:

Atrial fibrillation

CHA₂DS₂-VASC

Cardiovascular events

Mortality

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

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

Results: Of 933 patients (93.5%) assessed, 432 were males, median age 76 (71-81) years. After a follow-up of 946 (782-1068) days, 109 patients (11.7%) had adverse cardiovascular events, 80 patients (8.6%) had major bleeds, 101 patients (10.8%) died, and 230 (24.6%) had major adverse events (composite end-point). Increasing CHA₂DS₂-VASC score by 1 point had a significant impact on the occurrence of cardiovascular events (hazard ratio=1.27; 95% confidence interval, 1.13-1.44; $P<.001$), mortality (hazard ratio=1.36; 95% confidence interval, 1.19-1.54; $P<.001$); and major adverse events (hazard ratio=1.23; 95% confidence interval, 1.13-1.34; $P<.001$). CHA₂DS₂-VASC score was not associated with major bleeding episodes.

Conclusions: Among high risk atrial fibrillation patients on oral anticoagulation, CHA₂DS₂-VASC successfully predicts cardiovascular events and mortality, but not major bleeds.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

ACO: anticoagulación oral

EAM: eventos adversos mayores

FA: fibrilación auricular

INR: razón internacional normalizada

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) aumenta en 5 veces el riesgo de ictus y tromboembolia¹. No obstante, el riesgo de ictus de los pacientes con FA no es homogéneo², sino que depende de la presencia de otras características clínicas subyacentes³. Estos factores de riesgo se han utilizado para formular los esquemas de clasificación del riesgo de ictus empleados en la práctica clínica para estratificar el riesgo embólico (bajo, moderado o alto) en la FA, y para elegir la medicación antitrombótica más adecuada, sobre todo teniendo en cuenta que hasta hace poco solamente disponíamos de un anticoagulante de uso «incómodo», el antagonista de la vitamina K^{4,5}. La anticoagulación oral (ACO) es muy eficaz para reducir el riesgo de ictus y las tasas de mortalidad de los pacientes con FA⁶, pero también incrementa el riesgo de hemorragias, al menos en los ensayos clínicos históricos^{7,8}. Los datos más actuales muestran que el riesgo de hemorragia mayor con ácido acetilsalicílico no debe ser significativamente diferente del que se da con la ACO, sobre todo en los ancianos⁹⁻¹¹.

Se han planteado varios esquemas de estratificación del riesgo derivados de los grupos de tratamiento sin warfarina de ensayos clínicos o del consenso de grupos de expertos¹². El esquema de estratificación de riesgo más popular ha sido la escala CHADS₂ (por las siglas en inglés de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad, diabetes, ictus [doble])¹³, ya que es fácil de recordar y calcular^{4,5} y en algunos estudios puede tener un valor predictivo superior al de otros esquemas de riesgo¹³. Más recientemente se ha discutido la utilidad del esquema CHADS₂, dado que no incluye muchos de los factores de riesgo de ictus y por otras limitaciones^{14,15}. Así pues, se ha redefinido y mejorado la escala CHADS₂ mediante el esquema CHA₂DS₂-VASC (en inglés, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 [doble], diabetes, ictus [doble], enfermedad vascular y categoría de sexo [mujeres]) para hacer énfasis en un enfoque basado en factores de riesgo¹². Para ello se ha modificado la clasificación de los factores de riesgo ya incluidos y se han incorporado otros nuevos (tales como el sexo femenino y la enfermedad vascular)^{12,16}. La CHA₂DS₂-VASC proporciona un resultado consistentemente superior al de la escala CHADS₂ en la identificación de los pacientes de bajo riesgo, y obtiene un resultado igual, y posiblemente superior, en la identificación de los pacientes que sufrirán ictus o tromboembolia^{12,17,18}. En consecuencia, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología^{4,5} recomienda el uso de los esquemas CHADS₂ y

CHA₂DS₂-VASC para perfeccionar la estratificación de los pacientes y facilitar las decisiones en cuanto a profilaxis antitrombótica. Una posible crítica planteada a esta escala de riesgo es la que señala que no puede aportar más información después de iniciada la ACO¹⁹. Un reciente estudio en España ha mostrado incluso que el esquema de estratificación del riesgo CHA₂DS₂-VASC permitía una mejor discriminación entre pacientes con un riesgo de complicaciones tromboembólicas bajo e intermedio en comparación con otros²⁰.

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad del esquema CHA₂DS₂-VASC para diferenciar y predecir la evolución cardiovascular adversa y la mortalidad en pacientes con FA tratados con ACO. Evaluamos la utilidad del CHA₂DS₂-VASC para obtener una perspectiva pronóstica adicional respecto a los acontecimientos adversos y la mortalidad en la práctica clínica real con pacientes con FA anticoagulados, que a menudo son ancianos con múltiples comorbilidades.

MÉTODOS

Población en estudio

Reclutamos para el estudio a 998 pacientes ambulatorios consecutivos con diagnóstico de FA permanente o paroxística, no valvular, de nuestra consulta ambulatoria de anticoagulación. Todos ellos recibían tratamiento de ACO con acenocumarol y presentaban valores de razón internacional normalizada (INR) estabilizados (INR 2,0-3,0) desde al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. Se calculó la puntuación CHA₂DS₂-VASC según lo descrito con anterioridad¹². Seleccionamos a los pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 (riesgo alto de ictus). Por este motivo, se excluyó a 65 (6,5%) pacientes. Finalmente, se incluyó a 933 pacientes en el presente estudio, a los que se realizó un seguimiento de más de 2 años.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad superior a 18 años, ausencia de todo trastorno hematológico o contraindicación para la ACO en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio, ausencia de eventos isquémicos (síndrome coronario agudo, técnicas de intervención, ictus o inestabilidad hemodinámica) que requieran hospitalización al menos en los 6 meses previos a la inclusión del paciente en el presente estudio, ausencia de FA reumática y válvulas cardíacas artificiales. La información sobre las características clínicas y demográficas, así como los datos detallados sobre los tratamientos antitrombóticos recibidos/prescritos se obtuvieron de las historias clínicas (tabla 1).

El seguimiento se realizó mediante visitas concertadas en nuestra clínica ambulatoria de anticoagulación. Durante el periodo de estudio, no hubo cambios en la clase de medicación anticoagulante. Las intervenciones dentales se afrontaron sin interrumpir la ACO. Detectamos 60 intervenciones quirúrgicas programadas en las que se utilizó un tratamiento puente con heparinas de bajo peso molecular, sin que hubiera eventos adversos asociados. Se registraron los eventos adversos, incluidos

Tabla 1

Características clínicas basales de los pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulación oral

Pacientes	N=933
Varones	432 (46)
Edad (años)	76 [71-81]
Edad $\geq$ 75 años	570 (61)
Hipertensión	796 (85)
Diabetes	253 (27)
Hipercolesterolemia	298 (32)
Hábito tabáquico actual	127 (14)
Insuficiencia cardíaca congestiva	360 (39)
Ictus o AIT previos	190 (20)
Enfermedad coronaria	185 (20)
Enfermedad vascular periférica	87 (9)
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC	4 [3-5]
Puntuación CHADS ₂	2 [2-3]
Tratamiento concomitante	
Tratamiento antiagregante plaquetario	160 (17)
IECA	246 (26)
Bloqueadores del sistema angiotensina-renina	212 (23)
Antagonista del calcio	209 (22)
Bloqueadores beta	285 (30)
Estatinas	199 (21)
Digoxina	177 (19)
Diuréticos	402 (43)

AIT: accidente isquémico transitorio; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

los trombóticos y los cardiovasculares (como ictus, tanto isquémicos como embólicos, síndrome coronario agudo o insuficiencia cardíaca aguda), los eventos de hemorragia mayor y la mortalidad total y cardiovascular. Las hemorragias mayores se evaluaron según los criterios de 2005 de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*²¹. Además, se definieron los eventos adversos mayores (EAM) mediante una variable de valoración combinada que integraba los eventos cardiovasculares, la hemorragia mayor y la mortalidad.

Análisis estadístico

Las variables se presentan en forma de porcentajes o como medianas [intervalo intercuartílico] según la naturaleza de los datos, discretos o continuos, respectivamente. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la distribución normal de los datos de variables continuas. La repercusión clínica del valor calculado del esquema CHA₂DS₂-VASC se determinó con un modelo de regresión de Cox y se utilizó la puntuación obtenida como variable dependiente. Para todos los eventos adversos estudiados (eventos cardiovasculares, hemorragia mayor, mortalidad y variable de valoración combinada), se calcularon las tasas de eventos por año después de la estratificación de los pacientes entre 2 y 9 puntos (según el sistema de puntuación de la CHA₂DS₂-VASC). Además, se obtuvo la *hazard ratio* (HR) correspondiente al incremento en 1 punto para cada aumento de la puntuación de riesgo a partir del modelo de regresión de Cox. La potencia del valor pronóstico de la CHA₂DS₂-VASC se determinó mediante el cálculo del área bajo la curva de características operativas del receptor y el valor del estadístico c. El estadístico c cuantifica y discrimina la capacidad (valor de $p \geq 0,5$), mientras que la HR cuantifica el aumento del riesgo relativo de la

Tabla 2

Tasas totales de eventos por año

Variables de valoración	n (%)	Tasa(%/año)
Eventos cardiovasculares	109 (11,7)	4,5
Ictus	38 (4,1)	1,6
SCA	41 (4,4)	1,7
IC aguda	31 (3,3)	1,3
Hemorragia mayor	80 (8,6)	3,3
Intracraneal	17 (1,8)	0,7
Total de muertes	101 (10,8)	2,7
Muerte cardiovascular	30 (3,2)	1,2
Causa hemorrágica	9 (0,9)	0,4
EAM	230 (24,6)	9,5

EAM: eventos adversos mayores; IC: insuficiencia cardíaca; SCA: síndrome coronario agudo.

El tamaño de la muestra total evaluada fue de 933 pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulación oral, que tenían un riesgo de ictus elevado (CHA₂DS₂-VASC ≥ 2). La mediana [intervalo intercuartílico] de seguimiento fue de 946 [782-1.068] días.

ocurrencia de eventos adversos en los diversos estratos de puntuación. Se aceptaron como estadísticamente significativos todos los valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Las características clínicas basales de los 933 (93,5%) pacientes incluidos y evaluados en cuanto a la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 y los eventos adversos se muestran en la [tabla 1](#). La mediana de edad fue de 76 [71-81] años, y 432 (46%) de los pacientes eran varones. Todos los pacientes evaluados tenían una puntuación CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 y la mediana de puntuación de la CHA₂DS₂-VASC fue 4 [3-5], mientras que la mediana de la CHADS₂ fue 2 [2-3].

La mediana de duración del seguimiento fue de más de 2,5 años (mediana, 946 [782-1.068] días). Durante este periodo, un total de 109 pacientes (11,7%) presentaron un evento cardiovascular adverso, 80 pacientes (8,6%) sufrieron un evento de hemorragia mayor y 101 pacientes (10,8%) fallecieron; en 30 (3,2%) de ellos la muerte fue de causa vascular y 9 (0,9%) fallecieron tras un evento hemorrágico. Los EAM, como variable de valoración combinada de los eventos cardiovasculares, la hemorragia mayor y la mortalidad, se dieron en un total de 230 pacientes (24,6%) ([tabla 2](#)).

Puntuación de la CHA₂DS₂-VASC y eventos adversos

En la [tabla 3](#) y en la [figura](#) presentamos las tasas de eventos por año según la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASC. Se pone claramente de manifiesto el aumento de las tasas de eventos por cada aumento de 1 unidad de la puntuación de la CHA₂DS₂-VASC para los eventos cardiovasculares ([tabla 3A](#)), los episodios de hemorragia mayor ([tabla 3B](#)), la tasa de mortalidad ([tabla 3C](#)) y los EAM ([tabla 3D](#)).

La CHA₂DS₂-VASC tuvo un estadístico c de 0,61 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,59-0,66; $p < 0,001$) para los eventos cardiovasculares, mientras que para la mortalidad, el estadístico c fue de 0,64 (IC95%, 0,58-0,70; $p < 0,001$), y para los EAM, 0,61 (IC95%, 0,57-0,65; $p < 0,001$) ([tabla 4](#)). El estadístico c para los eventos de hemorragia mayor no fue significativo (0,54; IC95%, 0,48-0,61; $p = 0,179$).

Tabla 3Tasas de eventos por año según la puntuación CHA₂DS₂-VASc

Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	Tasa de eventos/año (%)	No	Sí	Total
A. Eventos cardiovasculares				
2	1,41	105	4	109
3	3,19	177	16	193
4	4,50	219	29	248
5	5,34	186	30	216
6	8,13	82	22	104
7	4,37	39	5	44
8	7,22	13	3	16
9	0	3	0	3
Total		824	109	933
B. Tasa de hemorragias mayores				
2	2,11	103	6	109
3	2,79	179	14	193
4	3,72	224	24	248
5	3,38	197	19	216
6	3,69	94	10	104
7	4,37	39	5	44
8	4,80	14	2	16
9	0	3	0	3
Total		853	80	933
C. Tasa de mortalidad				
2	2,12	103	6	109
3	2,19	182	11	193
4	3,57	225	23	248
5	4,62	190	26	216
6	9,24	79	25	104
7	4,37	39	5	44
8	9,61	12	4	16
9	12,82	2	1	3
Total		832	101	933
D. Tasa de eventos adversos mayores				
2	4,23	97	12	109
3	6,97	158	35	193
4	12,55	185	63	248
5	10,68	156	60	216
6	14,05	66	38	104
7	13,11	29	15	44
8	14,42	10	6	16
9	12,82	2	1	3
Total		703	230	933
E. Tasa de ictus				
2	0	109	0	109
3	1,20	187	6	193
4	1,92	237	11	248
5	1,60	207	9	216
6	3,70	94	10	104
7	0,87	43	1	44
8	2,40	15	1	16
9	0	3	0	3
Total		895	38	985

Los aumentos en la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc mostraron una asociación significativa con la aparición de eventos clínicos, incluida la aparición de eventos cardiovasculares (HR = 1,27; IC95%, 1,13-1,44; p = 0,001), la mortalidad por cualquier

causa (HR = 1,36; IC95%, 1,19-1,54; p < 0,001) y los EAM (HR = 1,23; IC95%, 1,13-1,34; p < 0,001) (tabla 4). No hubo una asociación significativa entre la puntuación CHA₂DS₂-VASc y los episodios de hemorragia mayor (HR = 1,14; IC95%, 0,98-1,32; p = 0,092).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican que el sistema de puntuación de la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc puede ser un instrumento útil para predecir los eventos adversos, más allá del riesgo tromboembólico, en los pacientes con FA que toman ACO. Observamos que un aumento de 1 unidad en la puntuación CHA₂DS₂-VASc¹² en pacientes de alto riesgo (que tienen valores de 2 a 9 puntos) se asociaba de manera significativa a una tasa de eventos más alta, en especial por lo que respecta a los eventos cardiovasculares y la mortalidad, a pesar de que todos los pacientes incluidos en el estudio estaban en tratamiento con ACO. No hubo ninguna asociación estadísticamente significativa entre la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc y los eventos de hemorragia mayor.

Observamos que los valores crecientes en los estratos de puntuación CHA₂DS₂-VASc (analizados como incrementos de 1 unidad) aumentaban de manera constante en 1,23 y 1,36 veces el riesgo (HR) de sufrir alguno de los eventos adversos o muerte. Así pues, la estratificación por subtipos en diversas categorías de alto riesgo basada en el cálculo de la escala CHA₂DS₂-VASc podría reflejar la realidad del riesgo en los pacientes con FA de riesgo elevado tratados con ACO. En un estudio de cohorte de 11.245 pacientes, Baruch et al²² concluyeron que a los pacientes de riesgo alto se los puede tratar con estrategias terapéuticas más agresivas que a los pacientes de riesgo moderado. Otros autores han evaluado anteriormente el riesgo individual de ictus y tromboembolia en pacientes con FA en función de sus características clínicas subyacentes⁷, por ejemplo, para establecer su objetivo de INR óptima o para mejorar las decisiones de profilaxis antitrombótica, pero sin éxito. Quizá habría que investigar esto para facilitar unas decisiones de tromboprofilaxis más exactas en el manejo de los «pacientes de alto riesgo clásicos» en función de su clasificación en un «estrato de subtipo de alto riesgo» según la escala CHA₂DS₂-VASc.

Los pacientes con FA tienen un riesgo elevado de sufrir eventos tanto cardiovasculares como hemorrágicos²³. Es de destacar que un gran número de los factores de riesgo incluidos en la escala CHADS₂ son también factores de riesgo hemorrágico²⁴, como es el caso del ictus previo, los pacientes ancianos, el deterioro de la función renal o la hipertensión²⁵, según la conocida escala de valoración HAS-BLED²⁶. Esto implica que, a medida que aumenta el riesgo de ictus y tromboembolia (medido, por ejemplo, con la escala CHADS₂), se incrementa también el riesgo de hemorragia^{27,28}. Con los nuevos ACO, la tendencia ha sido a incluir en mayor número, y no a excluir, los factores de riesgo de ictus²⁹. Así pues, la escala CHA₂DS₂-VASc incluye los nuevos factores de riesgo y perfecciona la asignación de puntos a los demás, y en varias cohortes independientes se ha comparado la capacidad de la escala CHA₂DS₂-VASc y la de otros esquemas de estratificación de riesgo actuales para predecir o evaluar la repercusión en la aparición de eventos adversos, y se ha observado que el esquema CHA₂DS₂-VASc identifica consistentemente mejor a los pacientes con un riesgo de ictus y tromboembolia realmente bajo o moderado y que da un resultado igual, y posiblemente mejor, en la identificación del riesgo «alto» de tromboembolia^{12,17,30-32}. Recientemente hemos puesto de manifiesto que la escala HAS-BLED puede aportar una información pronóstica importante respecto a la mortalidad y los eventos cardiovasculares, y no

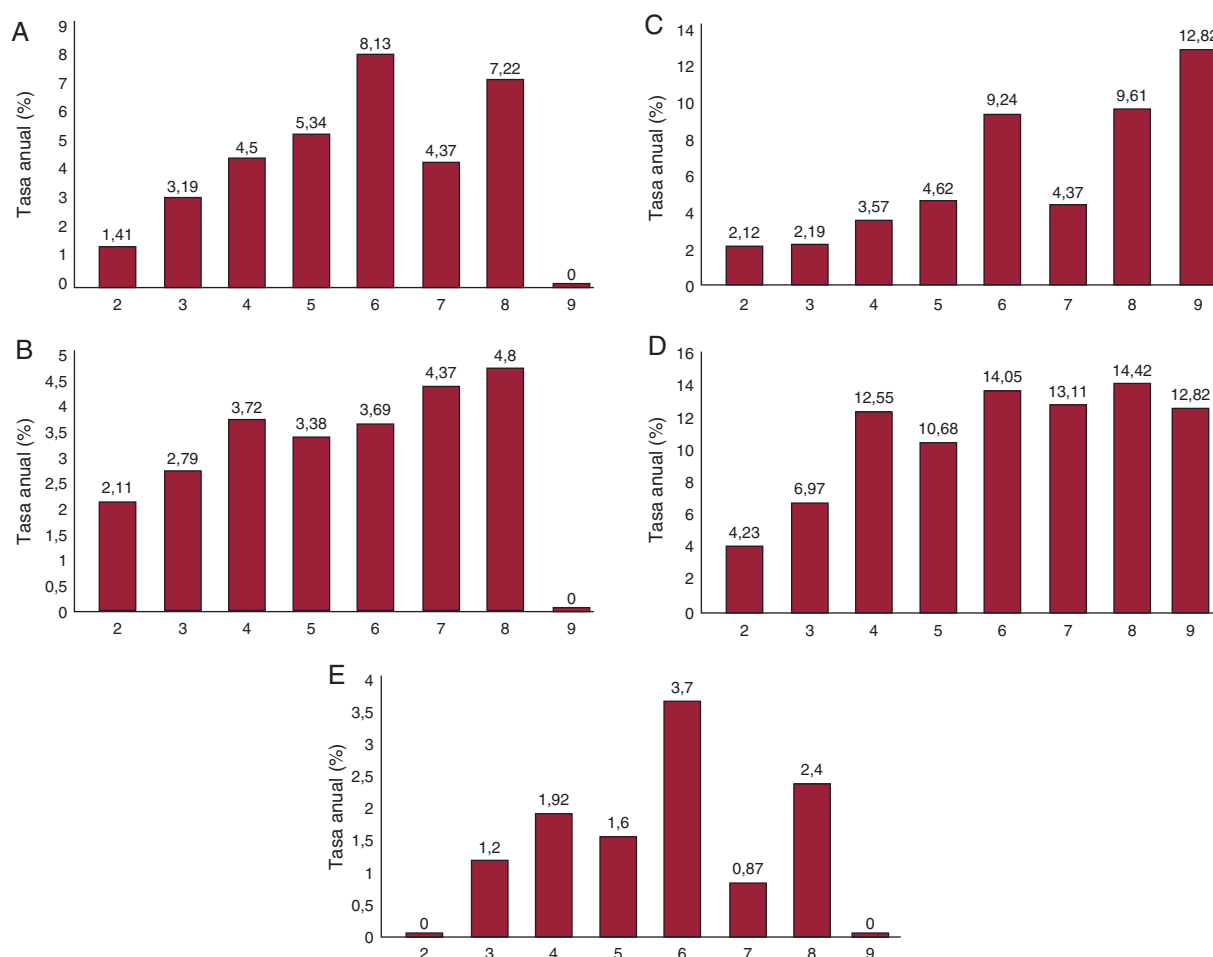


Figura. A: eventos cardiovasculares según la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc (tasa anual). B: eventos hemorrágicos según la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc (tasa anual). C: mortalidad según la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc (tasa anual). D: eventos adversos mayores según la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc (tasa anual). E: ictus según la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc (tasa anual).

sólo respecto al riesgo de hemorragia³³. Sin embargo, no pudimos demostrar un valor predictivo significativo de la escala CHA₂DS₂-VASc respecto al riesgo de hemorragia en la presente cohorte. La mediana de puntuación de la escala HAS-BLED en nuestra población fue de 2 [2-3]. Esto puede explicar, al menos en parte, el menor riesgo de hemorragia en nuestra población. Recientemente hemos demostrado³³, en una población tratada con acenocumarol, que las tasas de hemorragia sólo superaron a los eventos trombóticos cuando la puntuación de la escala HAS-BLED era ≥ 3 , tal como se había observado anteriormente²⁷. Además, el

acenocumarol, dadas sus características farmacocinéticas³⁴ que pueden aumentar el riesgo de tener una INR > 6 , debe ser más recomendable para los pacientes con un «riesgo hemorrágico bajo» para conseguir una ACO más estable dentro de ventana terapéutica (TTR, *time in therapeutic range*). Es de destacar que, aunque hay un menor número de estudios que han comparado los efectos terapéuticos del acenocumarol con los de la warfarina, el acenocumarol parece conducir a un TTR menos estable^{34,35}, si bien en nuestra población seleccionada no observamos este inconveniente con el tratamiento con acenocumarol. En consecuencia, el

Tabla 4

Valor predictivo y repercusión clínica del aumento de la puntuación CHA₂DS₂-VASc respecto a la aparición de episodios de la variable de valoración: índices del estadístico c y razones de riesgos según el análisis de regresión de Cox

Variable de valoración	CHA ₂ DS ₂ -VASc			
	Valor predictivo, estadístico c (IC95%)	p	Análisis de Cox, HR (IC95%)	p
Eventos cardiovasculares	0,61 (0,59-0,66)	< 0,001	1,27 (1,13-1,44)	0,001
Eventos de hemorragia mayor	0,54 (0,48-0,61)	0,179	1,14 (0,98-1,32)	0,092
Mortalidad	0,64 (0,58-0,70)	< 0,001	1,36 (1,19-1,54)	< 0,001
EAM	0,61 (0,57-0,65)	< 0,001	1,23 (1,13-1,34)	< 0,001

EAM: eventos adversos mayores (variable de valoración combinada que incluye eventos cardiovasculares, hemorragia mayor y mortalidad); HR: razón de riesgos; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

El aumento de las puntuaciones de CHA₂DS₂-VASc y CHADS₂ corresponde al incremento en 1 unidad de cada puntuación de estratificación de riesgo.

Se consideraron estadísticamente significativos todos los valores de $p < 0,05$.

riesgo hemorrágico relativamente bajo y la anticoagulación basada en el acenocumarol, junto con el TTR más alto al inicio del estudio en nuestra cohorte, puede hacer que se trate de una población más estable, con un reducido riesgo trombótico y hemorrágico. Esto puede explicar el moderado valor predictivo del esquema CHA₂DS₂-VASc observado en nuestro estudio. Por consiguiente, en futuras investigaciones se deberá explorar la repercusión clínica y el valor predictivo del CHA₂DS₂-VASc en los pacientes con TTR del 60-65% con una anticoagulación basada en el acenocumarol (ya que en las poblaciones tratadas con warfarina se observa un valor predictivo uniforme para los eventos trombóticos y hemorrágicos con la evaluación basada en la CHA₂DS₂-VASc) o con una puntuación HAS-BLED ≥ 3 .

La mayor parte de los esquemas actuales de estratificación del riesgo derivan de los grupos sin tratamiento de warfarina de cohortes de ensayos clínicos históricos (que incluyeron en la asignación aleatoria a menos del 10% de los pacientes inicialmente examinados para ello), en los que es frecuente que los factores de riesgo se hayan definido o registrado de manera inadecuada. Además, su capacidad predictiva en pacientes tratados con ACO no está tan validada³⁶. Se han realizado algunos estudios de validación (como es el caso de algunos metaanálisis recientes) que no se han basado en cohortes de ensayos clínicos y han aplicado los esquemas de estratificación del riesgo de ictus publicados a pacientes no seleccionados identificados en la práctica clínica general para comparar su valor predictivo^{12,17,31,32}, y en algunos casos los resultados publicados corresponden a pacientes seleccionados, sin indicación para ACO³⁰, a diferencia de nuestro estudio.

Limitaciones

Únicamente incluimos a pacientes en tratamiento estable con ACO, con objeto de disponer de una cohorte homogénea, por lo que se excluyeron otras posibles variables. Hemos reclutado a una población con un buen control de anticoagulación en el momento de su inclusión, a diferencia de otros estudios de cohortes clínicas en los que se reclutó únicamente a pacientes con un TTR del 60 al 75%. Por consiguiente, nuestros resultados pueden no ser aplicables a pacientes con una anticoagulación inestable (con TTR bajo), que son más propensos a sufrir eventos adversos, o a pacientes en una fase inicial del tratamiento con ACO, en los que es más probable la aparición de eventos trombóticos^{27,37}. En nuestros pacientes, la anticoagulación se realizó solamente con acenocumarol (el antagonista de vitamina K más ampliamente utilizado en España), que difiere de la warfarina en su semivida más corta; el fármaco parece tener ciertas ventajas en la práctica clínica. Hemos observado un moderado valor predictivo de la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc (< 70%), lo cual difiere de lo indicado por los datos de estudios previos. La buena ACO al inicio, el uso de acenocumarol y, por lo tanto, la población de pacientes más estable evaluada en nuestro estudio podrían explicar el moderado valor del estadístico observado. Además, el aumento exponencial de la tasa de ictus, descrito anteriormente¹³, es amortiguado para puntuaciones CHA₂DS₂-VASc más altas, probablemente por el reducido número de pacientes con alto riesgo de ictus en nuestro estudio. Esto puede ser una limitación para alcanzar diferencias estadísticas. La escala CHA₂DS₂-VASc es un perfeccionamiento de la CHADS₂ y aporta una discriminación consistentemente mejor de los pacientes de riesgo bajo y moderado¹⁸, al tiempo que da un resultado igual de bueno (y posiblemente mejor) en la identificación de los pacientes con un riesgo de tromboembolia alto. Así pues, el aumento exponencial del riesgo de ictus con el esquema CHADS₂ puede ser lábil cuando se evalúa mediante el CHA₂DS₂-VASc, debido al mayor riesgo de estratificar en mayor

número de categorías de riesgo alto. Hemos estudiado a poblaciones de origen caucásico, sin ninguna prevalencia de otras razas, por lo que nuestros resultados deben ser específicos para nuestra población de pacientes y tal como fueron tratados.

CONCLUSIONES

En conclusión, la escala de estratificación del riesgo de ictus CHA₂DS₂-VASc predice con éxito los eventos cardiovasculares y la mortalidad, pero no las hemorragias mayores, en pacientes con FA de alto riesgo tratados con ACO.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Sociedad Española de Cardiología y por las subvenciones RD06/0014/039 (RECAVA) y PI11/1256 del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). E. Jover disfruta de una beca de investigación del ISCIII. La Dra. Hernández-Romero ocupa un puesto posdoctoral financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

CONFLICTO DE INTERESES

Gregory Y.H. Lip ha sido consultor de Bayer, Astellas, Merck, AstraZeneca, Sanofi, BMS/Pfizer, Biotronik, Portola y Boehringer Ingelheim, y ha formado parte del panel de conferenciantes de Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim y Sanofi-Aventis. Francisco Marín ha sido consultor de Bayer y Boehringer Ingelheim, y ha formado parte del panel de conferenciantes de Boehringer Ingelheim y Boston Scientific.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
2. Lip GYH, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2007;6:981-93.
3. Watson T, Arya A, Sulke N, Lip GY. Relationship of indices of inflammation and thrombogenesis to arrhythmia burden in paroxysmal atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:869-76.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-3429.
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al.; Grupo de Trabajo para el Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. r-2.^a edición corregida 8 de abril de 2011. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1483.e1-83.
6. 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.
7. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The ATRIA study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:297-304.
8. Gorin L, Fauchier L, Nonin E, De Labriolle A, Haguenoer K, Cosnay P, et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS₂ score=1. *Thromb Haemost*. 2010;103:833-40.
9. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al.; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
10. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410-6.
11. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
12. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane D, Crijs H. Refining clinical risk stratification for predicting stroke in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72.

13. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–70.
14. Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011;106:528–38.
15. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation—friend or foe? *Thromb Haemost*. 2010;104:45–8.
16. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 1993;88:837–45.
17. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41:2731–8.
18. Azoulay L, Simon T, Dell'Aniello S, Renoux C, Suissa S. Comparison of the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores in predicting stroke events in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122:A18044.
19. Anguita M, Wörner F, Domenech P, Marín F, Ortigosa J, Pérez-Villacastín J, et al. Nuevas evidencias, nuevas controversias: análisis crítico de la guía de práctica clínica sobre fibrilación auricular 2010 de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:7–13.
20. Abu-Assi E, Otero-Raviña F, Allut Vidal G, Coutado Méndez A, Vaamonde Mosquera L, Sánchez Loureiro M, et al.; en representación de Grupo Barbanza researchers. Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.096>.
21. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692–4.
22. Baruch L, Gage BF, Horrow J, Juul-Möller S, Labovitz A, Persson M, et al. Can patients at elevated risk of stroke treated with anticoagulants be further risk stratified? *Stroke*. 2007;38:2459–63.
23. Roldán V, Marín F, Muñia 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.
24. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;106:997–1011.
25. Hughes M, Lip GY; Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM*. 2007;100:599–607.
26. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet 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;138:1093–100.
27. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689–96.
28. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:999–1002.
29. Rasmussen LH, Larsen TB, Due KM, Tjønneland A, Overvad K, Lip GY. Impact of vascular disease in predicting stroke and death in patients with atrial fibrillation: the Danish Diet, Cancer and Health cohort study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1301–7.
30. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age amongst patients with atrial fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2012;141:147–53.
31. Olesen JB, Lip GY, 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.
32. Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation — a nationwide database analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:292–5.
33. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:312–8.
34. Oliva E, Galán P, Pacheco AM. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a warfarina. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:96–7.
35. Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocumarol). *Thromb Haemost*. 1994;71:188–91.
36. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Stroke risk in atrial fibrillation patients on warfarin. Predictive ability of risk stratification schemes for primary and secondary prevention. *Thromb Haemost*. 2009;101:367–72.
37. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84–91.