

Avances en anticoagulación oral: papel del rivaroxabán

Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular

Josep Guindo Soldevila ^{a,b,*}, María Dolores Martínez Ruíz ^c, Ignasi Duran Robert ^c, Pilar Tornos ^{b,d}
y Antoni Martínez-Rubio ^a

^aServicio de Cardiología, Hospital de Sabadell, Sabadell, Barcelona, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Quirón, Barcelona, España

^cServicio de Cardiología, Hospital de Terrassa, Barcelona, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

Palabras clave:

Fibrilación auricular
Anticoagulantes orales
Estratificación de riesgo
Ictus isquémico
Hemorragia intracraneal

RESUMEN

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente en la práctica clínica diaria. Además de las alteraciones hemodinámicas que ocasiona —consecuencia de la pérdida de la contracción auricular y la frecuencia cardíaca habitualmente elevada, que pueden causar la aparición de insuficiencia cardíaca—, el principal riesgo de la fibrilación auricular es que la estasis circulatoria en la aurícula cause una embolia arterial. Se sabe que la fibrilación auricular se asocia a un marcado aumento del riesgo de accidentes tromboembólicos arteriales, asociados a elevadas mortalidad y morbilidad y alto riesgo de recurrencia. Está demostrado que el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales se asocia a un drástico descenso del riesgo de accidentes tromboembólicos. Sin embargo, los anticoagulantes orales incrementan significativamente el riesgo de hemorragias mayores, de las que es especialmente devastadora la hemorragia intracraneal. Por lo tanto, al iniciar el tratamiento anticoagulante de un paciente con fibrilación auricular, resulta imprescindible valorar adecuadamente el beneficio/riesgo del tratamiento según sus características clínicas. Múltiples estudios han mostrado una serie de variables que determinan los riesgos embolígeno y de sangrado asociados al tratamiento anticoagulante, y con base en ellas se han desarrollado diversos sistemas de estratificación para calcular el riesgo de embolia secundaria a la fibrilación auricular y el riesgo de hemorragia relacionado con el tratamiento antitrombótico. En la práctica clínica diaria, la aplicación de estas escalas de riesgo es de gran ayuda para elegir la mejor alternativa terapéutica para un paciente concreto.

Evaluating Thromboembolic and Hemorrhagic Risk in Patients With Atrial Fibrillation

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia encountered in clinical practice. In addition to the hemodynamic alterations that result from the loss of atrial contraction and the usually high heart rate, which can lead to the development of heart failure, the main risk of atrial fibrillation is that circulatory stasis in the atrium can cause arterial embolism. It is well known that atrial fibrillation is associated with a marked increase in the risk of arterial thromboembolic events, which are associated with high mortality and morbidity and have a high risk of recurrence. It has been clearly demonstrated that antithrombotic therapy with oral anticoagulants is associated with a dramatic decrease in the risk of thromboembolic events. However, oral anticoagulants significantly increase the risk of major bleeding complications, of which intracranial hemorrhage is particularly devastating. Therefore, for any patient with atrial fibrillation, it is essential that a full evaluation of the benefits and risks of anticoagulation, which takes into account the patient's clinical characteristics, is carried out at the start of anticoagulant therapy. Numerous studies have identified a range of variables that determine the risk of embolism and bleeding associated with anticoagulant therapy. Various risk stratification systems have been developed using these variables to calculate the risk of embolism secondary to atrial fibrillation and the risk of bleeding associated with antithrombotic therapy. In everyday clinical practice, the application of these risk scales is especially helpful for selecting the best type of therapy for individual patients.

Keywords:

Atrial fibrillation
Oral anticoagulants
Risk stratification
Ischemic stroke
Intracranial hemorrhage

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital de Sabadell, Parc Taulí s/n, 08208 Sabadell, Barcelona, España.

Correo electrónico: jguindos@hotmail.com (J. Guindo Soldevila).

Abreviaturas

ACV: accidente cerebrovascular
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
FA: fibrilación auricular
VI: ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en la práctica clínica diaria y afecta a 2,3 millones de personas en Estados Unidos y 4,5 millones en Europa¹. Su incidencia aumenta con la edad, de forma que por encima de los 80 años la prevalencia de FA es superior al 10%². Casi la cuarta parte de la población sufrirá una FA en algún momento de su vida³.

Contrariamente a lo que se podría imaginar, la FA no es una arritmia benigna. Además de las alteraciones hemodinámicas que ocasiona —consecuencia de la pérdida de la contracción auricular y la frecuencia cardíaca habitualmente elevada, que pueden causar la aparición de insuficiencia cardíaca—, el principal riesgo de la FA es que la estasis circulatoria en la aurícula ocasione una embolia arterial. Es sobradamente conocido que la FA se asocia a un marcado aumento del riesgo de accidentes tromboembólicos arteriales, fundamentalmente cerebrales (ictus isquémico), pero también en el sistema periférico. En total, un 20-25% de los ictus isquémicos son de origen cardioembólico. La FA no valvular es la causa cardíaca más frecuente asociada a ictus, cerca del 50%. El riesgo de ictus en los pacientes con FA es de 5 a 7 veces superior que el de la población similar sin esta arritmia.

Aunque el ictus isquémico es el principal riesgo de la FA, esta arritmia también puede ser causa de embolias arteriales periféricas. Desde un punto de vista clínico, las embolias periféricas son sólo el 7% de los accidentes embólicos de los pacientes con FA. Sin embargo, estudios autopsícos han puesto de manifiesto que las embolias sistémicas son relativamente frecuentes, pero a diferencia de lo que sucede con los accidentes cerebrovasculares (ACV), la mayoría pasa clínicamente inadvertida^{3,4}. Es importante destacar que el riesgo embolígeno de los pacientes con FA permanente o paroxística es similar, así como en los pacientes con aleteo (*flutter*) auricular, aunque hay menos datos a este respecto⁵⁻⁷.

Los ACV tienen elevadas mortalidad y morbilidad y alto riesgo de recurrencia. En el estudio de Framingham⁸, se demostró que los pacientes que han sufrido un ictus por FA tienen mayor riesgo de recurrencia y mortalidad que los pacientes con ictus sin FA (tabla 1).

Está ampliamente demostrado que el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales se asocia a un drástico descenso del riesgo de accidentes tromboembólicos. En el clásico metaanálisis de Hart et al⁹, que incluyó 29 estudios con más de 28.000 pacientes, se demostró que el tratamiento con anticoagulantes orales reduce el riesgo de ictus en un 64% y la mortalidad en un 26%. Sin embargo, los anticoagulantes orales se asocian a un incremento del riesgo de complicacio-

nes hemorrágicas mayores, de las que es especialmente devastadora la hemorragia intracraneal. Debido a este hecho, a la hora de indicar el tratamiento anticoagulante de un paciente individual con FA, resulta imprescindible hacer una adecuada valoración del beneficio/riesgo del tratamiento anticoagulante en función de sus características clínicas. Múltiples estudios han podido demostrar una serie de variables que determinan tanto el riesgo embolígeno como el riesgo de sangrado asociado al tratamiento anticoagulante. Según estas variables, se han desarrollado diversos métodos de estratificación que permiten calcular el riesgo de embolia secundaria a la FA y el riesgo de hemorragia asociada al tratamiento antitrombótico. En la práctica clínica diaria, la aplicación de estas escalas de riesgo resulta de gran ayuda a la hora de elegir la mejor alternativa terapéutica para un paciente concreto.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLIA

Existen situaciones clínicas de muy alto riesgo, como la valvulopatía mitral reumática o ser portador de una prótesis valvular mecánica, que por sí solas son ya indicación absoluta de anticoagulación, independientemente de que el paciente se encuentre en ritmo sinusal o FA (el riesgo de embolia de los pacientes con estenosis mitral y FA es del 4-6%/año). En el presente artículo, nos referiremos exclusivamente a los pacientes con FA no valvular, en quienes la indicación de anticoagular dependerá de la concomitancia de la arritmia con otros factores clínicos que confieran un riesgo adicional que pudiera justificar la necesidad de establecer el tratamiento anticoagulante.

Los principales factores individuales de riesgo que se han asociado a mayor propensión de sufrir un accidente tromboembólico se enumeran en la tabla 2.

A partir de los datos obtenidos en diversos registros, estudios poblacionales y estudios multicéntricos aleatorizados, se han publicado diversos esquemas para la estratificación del riesgo de ACV en pacientes con FA no valvular¹⁰⁻¹⁸. La mayoría de estos esquemas han intentado simplificar la estratificación del riesgo clasificando a los pacientes en subgrupos de riesgo de ACV «elevado, moderado y bajo». Sin lugar a dudas, de todos estos esquemas de evaluación del riesgo, el más simple y el que ha tenido mayor aceptación es la clasificación CHADS₂ (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad, diabetes mellitus, ACV [doble]) (tabla 3). El índice de riesgo CHADS₂ se ha desarrollado a partir de los criterios de los investigadores del *AF Investigators and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation* (SPAF) y se basa en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia de ACV o accidente isquémico transitorio y 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad > 75 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca reciente¹⁹. Así, el esquema de estratifica-

Tabla 1
Riesgo de muerte y recurrencia de ictus en función de la presencia o ausencia de fibrilación auricular en el Framingham Heart Study

	Con FA	Sin FA	
Recurrencia de ictus a 1 año	23%	8%	p < 0,001
Mortalidad 30 días tras el ictus	25%	14%	OR = 1,84 (IC95%, 1,04-3,27)
Mortalidad 1 año tras el ictus	63%	34%	p < 0,001

FA: fibrilación auricular; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio. Reproducido de Lin et al⁸.

Tabla 2
Factores de riesgo de accidente tromboembólico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular

• Edad
• Antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio
• Sexo femenino
• Diabetes mellitus
• Hipertensión arterial
• Disfunción ventricular izquierda
• Insuficiencia cardíaca
• Dilatación auricular izquierda
• Infarto de miocardio previo
• Vasculopatía arterial periférica (claudicación intermitente)
• Ateromatosis aórtica o de troncos supraaórticos
• Enfermedad tiroidea

Tabla 3Puntuación CHADS₂

C: insuficiencia cardiaca congestiva (<i>Congestive heart failure</i>)	
H: Hipertensión	
A: edad (<i>Age</i>)	
D: Diabetes mellitus	
S: episodio previo de accidente cerebrovascular (ictus o accidente isquémico transitorio) (<i>Stroke</i>)	
Escala de puntuación	
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	1
Diabetes mellitus	1
Episodio previo de ACV	2

ción de riesgo de CHADS₂ puede usarse como una forma de valoración inicial del riesgo de ACV rápida y fácil de memorizar. Para los pacientes con una clasificación CHADS₂ ≥ 2 se recomienda, a menos que esté contraindicado, el tratamiento crónico con anticoagulantes orales, ajustando la dosis para alcanzar una razón normalizada internacional (INR) de 2,5 (intervalo, 2-3)²⁰.

Tal como se muestra en la tabla 4, hay una clara relación entre la clasificación CHADS₂ y la tasa de ACV¹⁹. La validación original de este esquema ha clasificado la puntuación CHADS₂ = 0 como riesgo bajo, 1-2 como riesgo moderado y > 2 como riesgo elevado. El *Stroke in AF Working Group* (Grupo de Trabajo sobre Accidente Cerebrovascular en la FA) ha comparado doce métodos de estratificación de riesgo publicados para predecir un ACV en pacientes con FA no valvular, y ha concluido que hay diferencias sustanciales y clínicamente relevantes entre los esquemas publicados diseñados para estratificar el riesgo de ACV en pacientes con FA²⁰. La mayoría de ellos tienen un valor predictivo moderado para los ACV (estadístico C —como medida del valor predictivo— de $\sim 0,6$); además, la proporción de pacientes asignados a categorías de riesgo individuales variaba mucho entre los distintos esquemas. La clasificación CHADS₂ categorizó a la mayoría de los sujetos como en «riesgo moderado» y mostró un estadístico C = 0,58 para predecir 1 ACV en la cohorte entera. Por eso, en las actuales Guías de Práctica Clínica²⁰ de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se ha

intentado restar protagonismo al uso simplista de las categorías de riesgo «bajo, moderado y elevado», teniendo en cuenta el pobre valor predictivo de este tipo de categorías artificiales y reconociendo que el riesgo es un continuo. La clasificación CHADS₂ no incluye muchos factores de riesgo de ACV, y es necesario considerar otros «modificadores del riesgo de ACV» para una evaluación integral del riesgo de ACV.

Para ello, la ESC recomienda incorporar el concepto de «factores de riesgo mayores» y «factores de riesgo no mayores clínicamente relevantes». Los factores de riesgo «mayores» (previamente denominados factores de riesgo «elevado») son el ACV o accidente isquémico transitorio previos, la tromboembolia y la edad avanzada (≥ 75 años). La presencia de algunos tipos de valvulopatías (estenosis mitral o prótesis valvular) también puede categorizar a los pacientes con FA «valvular» como pacientes en «riesgo elevado». Los factores de riesgo «no mayores clínicamente relevantes» (previamente denominados factores de riesgo «moderado») son la insuficiencia cardiaca (especialmente la disfunción sistólica ventricular izquierda de moderada a grave, definida arbitrariamente como fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$), hipertensión arterial o diabetes mellitus (tabla 5). Otros factores de riesgo «no mayores clínicamente relevantes» (previamente considerados «factores de riesgo menos validados») incluyen el sexo femenino, la edad de 65-74 años y la enfermedad vascular (específicamente, infarto de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica).

Siguiendo estos nuevos criterios, la ESC recomienda cambiar de la estratificación CHADS₂ a la nueva clasificación CHA₂DS₂-VASC (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 [doble], diabetes mellitus, ACV [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo femenino)^{21,22}. En este nuevo esquema de puntuación se asigna 2 puntos a una historia clínica de ACV o accidente isquémico transitorio y a los pacientes de edad ≥ 75 años, y se asigna 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad 65-74 años, historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca reciente, enfermedad vascular (infarto de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica, incluida revascularización previa, amputación debida a enfermedad arterial periférica o evidencia angiográfica de enfermedad arterial periférica, etc.) y sexo femenino (tabla 5). Como puede verse al comparar las tasas ajustadas de ACV (%/año) de la estratificación CHADS₂ (tabla 4) con las de la nueva clasificación CHA₂DS₂-VASC (tabla 5), con esta conseguimos diferenciar mejor a los pacientes con riesgo de ACV bajo-moderado, aunque sea a expensas de una mayor complejidad de la clasificación, que incorpora nuevos criterios, lo que va a resultar controvertido y puede limitar su aplicabilidad en la práctica diaria.

RIESGO DE SANGRADO

Está absolutamente demostrado que los anticoagulantes orales y, en menor medida, los antiagregantes plaquetarios reducen significativamente el riesgo de ictus isquémico. Como ya se ha comentado, en el metaanálisis de Hart et al⁹ se demostró que el tratamiento con anticoagulantes orales reduce el riesgo de ictus en un 64% y la mortalidad en un 26%, aunque su empleo se asocia a un incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, como el sangrado intracraneal o las hemorragias extracraneales mayores. En realidad, el riesgo de ictus está estrechamente ligado al riesgo de sangrado, lo cual explica que las clasificaciones que estratifican los riesgos de ictus y de hemorragia compartan algunos de sus criterios. La edad avanzada y los antecedentes de ACV o de hipertensión arterial se asocian a mayor riesgo de ictus, pero también de hemorragias por anticoagulantes orales. Este hecho es uno de los motivos por los que resulta difícil la implementación del tratamiento anticoagulante en un importante número de pacientes con FA.

Ante un paciente individual con FA, a la hora de indicar el inicio del tratamiento anticoagulante resulta imprescindible hacer una adecuada valoración del beneficio/riesgo del tratamiento en función de

Tabla 4Puntuación CHADS₂ y tasa de accidente cerebrovascular

CHADS ₂	Pacientes (n = 1.733)	Tasa de ACV ajustada (IC95%) (%/año)*
0	120	1,9 (1,2-3)
1	463	2,8 (2-3,8)
2	523	4 (3,1-5,1)
3	337	5,9 (4,6-7,3)
4	220	8,5 (6,3-11,1)
5	65	12,5 (8,2-17,5)
6	5	18,2 (10,5-27,4)

ACV: accidente cerebrovascular; CHADS₂: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular (doble); FA: fibrilación auricular; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

*La tasa ajustada de ACV se deriva del análisis multivariable en el supuesto de que no haya consumo de ácido acetilsalicílico; las tasas de ACV se basan en datos de una cohorte de pacientes hospitalizados con FA, publicada en 2001, con números bajos en aquellos que tienen una puntuación CHADS₂ de 5 y 6, para poder obtener una valoración precisa del riesgo en estos pacientes. Teniendo en cuenta que se está produciendo un descenso general de las tasas de ACV, las tasas actuales de ACV en las cohortes contemporáneas no hospitalizadas también pueden variar respecto a estos cálculos. Reproducido de Cam et al²⁰.

Tabla 5Puntuación CHA₂DS₂-VASC y tasa de accidente cerebrovascular

Factores de riesgo de ACV y tromboembolias en la FA no valvular	
Factores de riesgo «mayores»	Factores de riesgo «no mayores clínicamente relevantes»
ACV previo, AIT o embolia sistémica; edad ≥ 75 años	Insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda moderada-grave (FEVI ≤ 40%); hipertensión, diabetes mellitus, sexo femenino, edad 65-74 años, enfermedad vascular ^a
Enfoque basado en factores de riesgo expresado como un sistema de puntuación con el acrónimo CHA ₂ DS ₂ -VASC	
Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
ACV, AIT o tromboembolia	2
Enfermedad vascular ^a	1
Edad 65-74 años	1
Categoría de sexo (femenino)	1
Puntuación máxima	9 ^b

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (documentada por ecocardiografía, ventriculografía isotópica, cateterización cardíaca, imagen cardíaca por resonancia magnética, etc.).

^aInfarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica. Las tasas actuales de ACV en las cohortes contemporáneas pueden variar respecto a estos cálculos.

^bLa máxima puntuación es 9 porque la edad puede contribuir con 0, 1 o 2 puntos. Reproducido de Camm et al²⁰.

sus características clínicas. A pesar de que actualmente, con el mejor control del tratamiento con dicumarínicos y el empleo de los nuevos anticoagulantes orales, se ha reducido el riesgo de complicaciones hemorrágicas, la estratificación del riesgo de sangrado debe formar parte de la evaluación del paciente antes de comenzar la anticoagulación.

Se han publicado diversas clasificaciones para estratificar el riesgo de hemorragia de los pacientes tratados con anticoagulantes orales²³⁻²⁵; la clasificación HAS-BLED²³ se ha incorporado en las guías de práctica clínica de la ESC²⁰. A partir de una cohorte del «mundo real» formada por 3.978 sujetos europeos con FA del *EuroHeart Survey*, se estableció una clasificación nueva y simple del riesgo de sangrado, el HAS-BLED²³ (hipertensión, función renal/hepática anormal, ACV, historia o predisposición de sangrado, INR lábil, edad avanzada [> 65 años], fármacos/alcohol simultáneamente) (tabla 6).

Tabla 6

Características clínicas del sistema de puntuación de sangrado HAS-BLED

Letra	Característica clínica*	Puntos
H	Hipertensión	1
A	Funciones renal y hepática alteradas (1 punto cada una)	1 o 2
S	ACV	1
B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada (> 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2
Máximo, 9 puntos		

ACV: accidente cerebrovascular; INR: razón internacional normalizada.

*«Hipertensión» se define como presión arterial sistólica > 160 mmHg. «Función renal alterada» se define como la presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$. «Función hepática alterada» se define como enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, en asociación con aspartato aminotransferasa/alaninaminotransferasa/fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal, etc.). «Sangrado» se refiere a historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado (p. ej., diátesis, anemia, etc.). «INR lábil» se refiere a valor de INR inestable/elevado o poco tiempo en el intervalo terapéutico (p. ej., $< 60\%$). «Fármacos o alcohol» se refiere al uso concomitante de fármacos, como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol, etc.

Adaptado de Pisters et al²³.

En los pacientes con FA no valvular, una vez se ha establecido la indicación del tratamiento con anticoagulantes orales según el riesgo embolígeno moderado-alto con CHA₂DS₂-VASC (tabla 5), se debe calcular el riesgo hemorrágico con HAS-BLED (tabla 6). Una puntuación HAS-BLED ≥ 3 indica «riesgo elevado» de sangrado con dicumarínicos, por lo que se debe emplearlos con extrema precaución o valorar la posibilidad de otras alternativas terapéuticas, como los nuevos anticoagulantes o la oclusión de la orejuela con dispositivos implantables.

En resumen, la FA es la arritmia cardíaca más frecuente en la práctica clínica diaria y se asocia a un marcado aumento del riesgo de accidentes tromboembólicos. Está ampliamente demostrado que el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales se asocia a un importante descenso del riesgo de accidentes tromboembólicos, pero puede ocasionar un incremento significativo del riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores. Por eso, antes de indicar el tratamiento anticoagulante en un paciente con FA, resulta imprescindible hacer una adecuada valoración del beneficio/riesgo del tratamiento, utilizando los métodos de estratificación de riesgo de embolia (CHA₂DS₂-VASC) y de sangrado (HAS-BLED) según las recomendaciones de la ESC.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98:476-84.
- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306:1018-22.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-6.
- Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003;290:2685-92.
- Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2156-61.

6. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69:546-54.
7. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, Mackall JA, Rimm AA. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2001;87:346-9.
8. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760-4.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. A meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
10. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:183-7.
11. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1990;323:1505-11.
12. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991;84:527-39.
13. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:1406-12.
14. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989;1:175-9.
15. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:349-55.
16. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-57.
17. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA* 1998;279:1273-7.
18. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-8.
19. 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.
20. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva Ernst S, Gelder IVC, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular 2.^a edición corregida. 8 de abril de 2011 Grupo de Trabajo para el Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Desarrolladas con la contribución especial de European Heart Rhythm Association (EHRA) Aprobado por European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1483.e1-e83.
21. Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41:2731-8.
22. 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;137:263-72.
23. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
24. 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.
25. Tay KH, Lane DA, Lip GY. Bleeding risks with combination of oral anticoagulation plus antiplatelet therapy: is clopidogrel any safer than aspirin when combined with warfarin? *Thromb Haemost*. 2008;100:955-7.
26. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:395-401.