

Artículo original

# La puntuación CHADS<sub>2</sub> como predictor de riesgo de ictus en ausencia de fibrilación auricular en pacientes hipertensos de 65 o más años



Pedro Morillas<sup>a,\*</sup>, Vicente Pallarés<sup>b</sup>, Lorenzo Fácil<sup>c</sup>, Jose Luis Llisterri<sup>d</sup>, María Eugenia Sebastián<sup>e</sup>, Manuel Gómez<sup>a</sup>, Elena Castilla<sup>a</sup>, Raquel Camarasa<sup>a</sup>, Miriam Sandin<sup>a</sup>, Antonio García-Honrubia<sup>a</sup>, en representación de los investigadores del registro FAPRES<sup>◇</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

<sup>b</sup>Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General de Valencia, Valencia, España

<sup>d</sup>Centro de Salud Joaquín Benlloch, Valencia, España

<sup>e</sup>Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

## Historia del artículo:

Recibido el 24 de abril de 2014

Aceptado el 30 de junio de 2014

On-line el 2 de diciembre de 2014

## Palabras clave:

Hipertensión arterial sistémica

Accidente cerebrovascular

Coagulación

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La puntuación CHADS<sub>2</sub> es una demostrada herramienta fundamental para identificar el riesgo cardioembólico, fundamentalmente el ictus, de pacientes con fibrilación auricular no valvular, con el propósito de indicar la terapia anticoagulante. El objetivo del presente estudio es analizar la utilidad de dicha puntuación para pacientes hipertensos sin fibrilación auricular conocida en una zona mediterránea.

**Métodos:** Se incluyó a 887 pacientes hipertensos de edad  $\geq 65$  años, no anticoagulados y sin fibrilación auricular, que acudieron a la consulta médica. Se recogieron los principales factores de riesgo, la historia cardiovascular, el tratamiento farmacológico, una analítica básica y un electrocardiograma y se calculó la puntuación CHADS<sub>2</sub> (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus e ictus previo o accidente isquémico transitorio). Se realizó un seguimiento clínico con recogida de los ingresos hospitalarios por ictus o accidente isquémico transitorio. La mediana del seguimiento fue 804 días.

**Resultados:** La media de edad era  $72,5 \pm 5,7$  años, con el 46,6% de varones, el 27,8% de diabéticos y el 8,6% de fumadores. Durante el seguimiento, 40 pacientes fueron ingresados por ictus o accidente isquémico transitorio (4,5%). El análisis de supervivencia libre de eventos mostró diferencias significativas en función de la puntuación CHADS<sub>2</sub> (*log rank test*,  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariable, el tabaquismo y un CHADS<sub>2</sub>  $\geq 3$  fueron predictores independientes de ictus o accidente isquémico transitorio.

**Conclusiones:** La puntuación CHADS<sub>2</sub> puede ser una herramienta útil para identificar el riesgo de ictus o accidente isquémico transitorio de los pacientes hipertensos sin fibrilación auricular conocida.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## The CHADS<sub>2</sub> Score to Predict Stroke Risk in the Absence of Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients Aged 65 Years or Older

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The CHADS<sub>2</sub> score is a proven, essential tool for estimating cardioembolic risk (mainly stroke) in patients with nonvalvular atrial fibrillation, with the purpose of determining the indication for anticoagulant therapy. In this study we analyzed the use of CHADS<sub>2</sub> in hypertensive patients without known atrial fibrillation in a Mediterranean population.

**Methods:** The study included 887 hypertensive patients aged 65 years or older without atrial fibrillation or anticoagulant therapy, who attended a medical consultation. Data on the patients' main risk factors, cardiovascular history, and medication were collected, basic laboratory analyses and electrocardiography were performed, and the CHADS<sub>2</sub> score (heart failure, hypertension, age  $\geq 75$  years, diabetes mellitus, and previous stroke or transient ischemic attack) was calculated. A clinical follow-up was carried out, recording hospital admissions for a stroke or transient ischemic attack. The median duration of follow-up was 804 days.

**Results:** Mean age was 72.5 (standard deviation, 5.7) years, 46.6% were men, 27.8% had diabetes, and 8.6% were smokers. During follow-up, 40 patients were hospitalized for a stroke or transient ischemic attack (4.5%). The event-free survival analysis showed significant differences according to the CHADS<sub>2</sub> score

## Keywords:

Systemic arterial hypertension

Stroke

Coagulation

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Elche, Almazara 11, 03203 Elche, Alicante, España.

Correo electrónico: [pedromorillas68@gmail.com](mailto:pedromorillas68@gmail.com) (P. Morillas).

◇ En el [anexo](#) se relaciona a los investigadores del registro FAPRES.

(log rank test,  $P < .001$ ). On multivariate analysis, smoking and CHADS<sub>2</sub>  $\geq 3$  were independent predictors of stroke or transient ischemic attack.

**Conclusions:** The CHADS<sub>2</sub> may be useful for estimating the risk of stroke or transient ischemic attack in hypertensive patients without known atrial fibrillation.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

AIT: accidente isquémico transitorio

Se recogió el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes y el estudio se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki, tras su aprobación por un comité ético hospitalario (Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Castellón).

## INTRODUCCIÓN

La puntuación CHADS<sub>2</sub> (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad, diabetes, ictus [doble]) es un predictor clínico del riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular utilizado para determinar si la terapia anticoagulante o antiagregante está indicada<sup>1</sup>. Es un esquema simple, de fácil recuerdo y aplicación en la práctica clínica y que ha sido validado en múltiples estudios<sup>2,3</sup>. Ello ha facilitado su adopción generalizada y el respaldo de las principales sociedades científicas nacionales e internacionales<sup>4-6</sup>, si bien las actuales guías europeas han incorporado nuevos factores de riesgo a esta puntuación con el objetivo de mejorar en la identificación de los pacientes «de bajo riesgo» (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc)<sup>7</sup>.

A pesar de haberse probado la utilidad de la puntuación CHADS<sub>2</sub> y otros esquemas de estratificación del riesgo para la población con fibrilación auricular no valvular, la mayor parte de los ictus isquémicos (85%) se producen en pacientes sin fibrilación auricular conocida<sup>8</sup>. Por otro lado, estudios epidemiológicos han mostrado que la hipertensión arterial es el determinante más importante en el riesgo de ictus y que cada uno de los componentes de la puntuación CHADS<sub>2</sub> se han asociado de manera independiente con el accidente cerebrovascular en estudios poblacionales<sup>9</sup>. Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura médica ningún trabajo que haya estudiado la utilidad de esta puntuación en la identificación del riesgo de evento cerebrovascular de pacientes hipertensos y sin fibrilación auricular conocida. El objetivo de este trabajo es analizar el papel de la citada puntuación como marcador de riesgo de ictus en una muestra de pacientes hipertensos de edad  $\geq 65$  años, en ritmo sinusal y asistidos en consultas de una zona mediterránea.

## MÉTODOS

El registro FAPRES es un estudio epidemiológico, observacional y multicéntrico, de ámbito asistencial, diseñado para conocer la prevalencia de fibrilación auricular en pacientes de edad  $\geq 65$  años con diagnóstico clínico de hipertensión arterial en la Comunidad Valenciana. En él participaron 69 investigadores de atención primaria y unidades hospitalarias de hipertensión arterial de Alicante, Castellón y Valencia, en una proporción en consonancia con el peso poblacional de cada una de las tres provincias. La descripción detallada del estudio y la definición de las variables se han publicado previamente<sup>10</sup>. Se incluyó a un total de 1.028 pacientes en el estudio basal. Los investigadores fueron invitados a realizar un seguimiento clínico de estos pacientes durante 2 años, con recogida de los principales eventos cardiovasculares.

## Población de estudio

Se ha incluido en el presente trabajo a todos los pacientes registrados en el estudio FAPRES que no tuvieran antecedentes de fibrilación auricular en la historia clínica, se encontraran en ritmo sinusal en el electrocardiograma realizado en la visita basal y no estuvieran en tratamiento con anticoagulantes. Se recogieron los factores de riesgo y la historia cardiovascular de los pacientes mediante un cuestionario estandarizado. Se consideró fumador a todo paciente que consumiera diariamente algún tipo de tabaco (cigarrillos, pipa, puros o tabaco no inhalado) durante por lo menos el último mes<sup>11</sup>. Por el contrario, al paciente que hubiera dejado de fumar al menos 1 año antes se lo consideró exfumador. Se consideró que practicaba ejercicio físico quien reconociera que andaba activamente al menos 30 min/día o hacía algún tipo de deporte 3 días/semana<sup>12</sup>. Se recogió el tratamiento farmacológico que el paciente estaba recibiendo en el momento de la consulta, específicamente los fármacos antihipertensivos y el tratamiento de prevención cardioembólica (anticoagulantes y/o antiagregantes). Asimismo se realizó una exploración física con recogida de datos antropométricos (peso, talla y perímetro abdominal) y se tomó la presión arterial. La toma de la presión arterial clínica se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>13</sup>, midiendo la presión arterial al paciente, tras 5 min en reposo, en 2 ocasiones separadas 2 min y en sedestación, para calcular la media aritmética de ambas. Para ello se utilizaron dispositivos automáticos calibrados y validados. Los datos analíticos se recogieron de la historia clínica si estaban disponibles los de los últimos 6 meses o se solicitaron al laboratorio en ese momento. El filtrado glomerular se determinó mediante la fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*). El cuestionario con la historia clínica se enviaba mediante una CRO (*Contract Research Organization*) para el procesamiento automático de los datos. A todos los pacientes se les realizó también un electrocardiograma que se remitía por correo ordinario a un centro de referencia, donde lo analizaban de manera independiente dos cardiólogos expertos que desconocían los datos clínicos de los pacientes. Se valoró la presencia de fibrilación auricular e hipertrofia ventricular izquierda mediante criterios de Sokolov, Cornell o sobrecarga ventricular. Se realizó una auditoria externa aleatoria de un 10% de los cuestionarios registrados, con el fin de comprobar la fiabilidad de los datos incluidos.

Se determinó la puntuación CHADS<sub>2</sub> de los pacientes para valorar el riesgo de ictus (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus [1 punto cada uno] e ictus previo o accidente isquémico transitorio [AIT] [2 puntos])<sup>2</sup> y se los clasificó en 4 grupos en función de su puntuación: 1, 2, 3 y  $\geq 4$  puntos.

Se realizó un seguimiento clínico de los pacientes, con recogida de los ingresos hospitalarios por ictus o AIT.

### Análisis estadístico

Todos los datos recogidos en el estudio se describen en términos de tendencia central, medidas de dispersión y frecuencias relativas. Para la comparación de variables cuantitativas entre los grupos, se utilizó el test de la *t* de Student o el ANOVA y para la comparación de las variables categóricas, el test de la  $\chi^2$ . Se calculó la supervivencia libre de enfermedad (ictus/AIT) según la puntuación CHADS<sub>2</sub> por el método de Kaplan-Meier. Para determinar las variables relacionadas de manera independiente con la incidencia del evento cerebrovascular en el seguimiento, se realizó un análisis multivariable de regresión logística en el que se incluyeron todas las variables que en el análisis univariable resultaron significativas y aquellas de reconocida relevancia clínica junto con la puntuación CHADS<sub>2</sub>. Para analizar la validez de la puntuación CHADS<sub>2</sub> en el cálculo del riesgo de ictus/AIT, se trazó la curva *receiver operating characteristic* (ROC) y se calculó el área bajo la curva. Asimismo se creó una puntuación combinada del CHADS<sub>2</sub> y las variables que resultaran significativas en el análisis multivariable, con el cálculo de la curva ROC para predecir el riesgo de ictus/AIT. Se consideró significación estadística un valor de *p* < 0,05. Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.

### RESULTADOS

De los 1.028 pacientes hipertensos incluidos basalmente en el estudio FAPRES, se seleccionó a 922 pacientes sin fibrilación

auricular conocida y sin tratamiento anticoagulante. De ellos, 887 completaron el seguimiento (96,2%), con una mediana de 804 (723-895) días. La media de edad de la población era 72,5 ± 5,7 años, y el 46,6% eran varones. El 47,8% de los pacientes tenía antecedentes de hipercolesterolemia, el 27,8% presentaba diabetes mellitus y el 8,6% eran fumadores activos. Asimismo 62 pacientes tenían antecedentes de ictus previo (7%), 31 casos estaban diagnosticados de insuficiencia cardiaca (3,5%) y 115, de cardiopatía isquémica (13%).

Tras calcular la puntuación CHADS<sub>2</sub>, se observó que 430 casos (48,5%) tenían un valor de 1; 307 (34,6%), de 2; 111 (12,5%), de 3 y 39 (4,4%), ≥ 4. En la [tabla 1](#) se recogen las características principales de dichas poblaciones. Los pacientes con puntuación más alta eran de más edad y tenían mayor prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular establecida (especialmente cardiopatía isquémica e hipertrofia ventricular izquierda), así como más tiempo de evolución de la hipertensión arterial. También tenían concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad más bajas y peor filtrado glomerular. Respecto al tratamiento, los pacientes con CHADS<sub>2</sub> ≥ 4 recibieron más frecuentemente antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonistas del calcio, estatinas y antiagregantes. No se encontraron diferencias significativas en el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores beta o diuréticos entre las 4 poblaciones.

Durante el seguimiento, 40 (4,5%) pacientes sufrieron un ingreso hospitalario por ictus/AIT, con mayor incidencia en los pacientes con puntuaciones CHADS<sub>2</sub> más altas: el 2,8% del grupo CHADS<sub>2</sub> = 1, el 4,2% del CHADS<sub>2</sub> = 2, el 7,2% en el CHADS<sub>2</sub> = 3 y el 17,9% del CHADS<sub>2</sub> ≥ 4. En la [figura 1](#) se muestra la curva de Kaplan-Meier que refleja la peor evolución de los pacientes con puntuación

**Tabla 1**

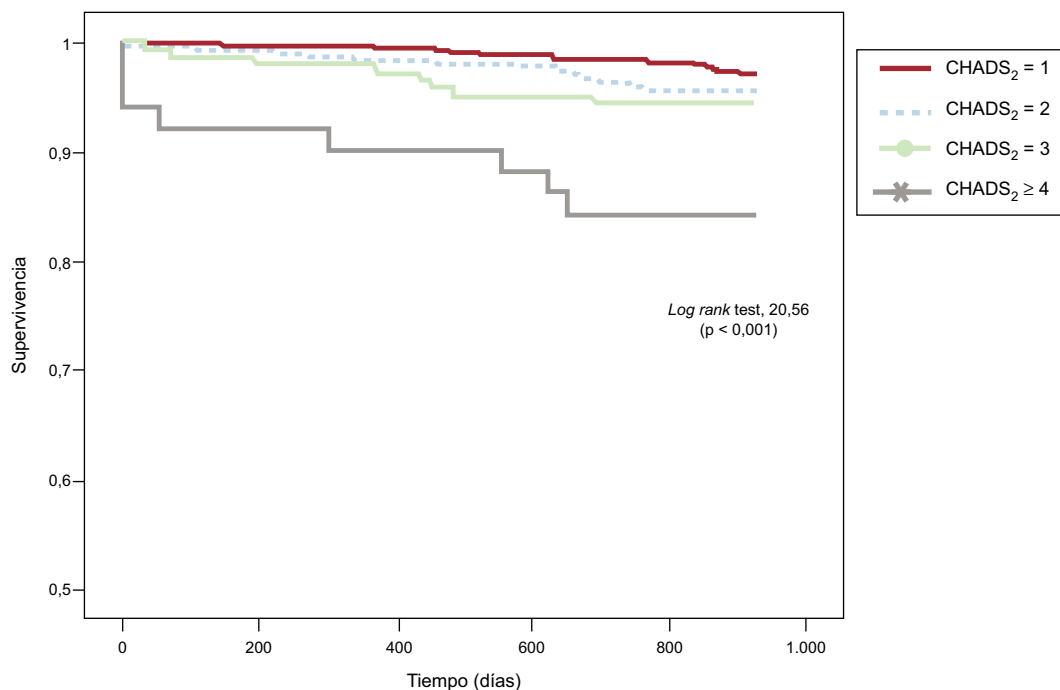
Características basales de la población en función de la puntuación CHADS<sub>2</sub>

Variable	CHADS <sub>2</sub> = 1 (n = 430)	CHADS <sub>2</sub> = 2 (n = 307)	CHADS <sub>2</sub> = 3 (n = 111)	CHADS <sub>2</sub> ≥ 4 (n = 39)	p
Edad (años)	69,4 ± 3,3	74,8 ± 6,2	77,1 ± 5,3	75,8 ± 4,1	< 0,001
Varones	188 (43,7)	146 (47,6)	54 (48,6)	25 (64,1)	0,088
Tabaquismo	40 (9,3)	25 (8,1)	9 (8,1)	2 (5,1)	0,805
Diabetes mellitus	0	146 (47,6)	75 (67,6)	26 (66,7)	< 0,001
Hipercolesterolemia	187 (43,5)	150 (48,9)	58 (52,3)	29 (74,4)	0,002
Cardiopatía isquémica	40 (9,3)	47 (15,3)	19 (17,1)	9 (23,1)	0,008
Insuficiencia cardiaca	0	10 (3,3)	13 (11,7)	8 (20,5)	< 0,001
Ictus previo	0	0	27 (24,3)	35 (89,7)	< 0,001
Ejercicio físico	186 (43,3)	104 (33,9)	32 (28,8)	16 (41)	0,010
Evolución HTA (años)	9,2 ± 7,2	11,7 ± 8,6	12,8 ± 7,4	14,2 ± 10,4	< 0,001
PAS en consulta (mmHg)	146,5 ± 18,3	147,4 ± 19,5	148,9 ± 18,5	147,9 ± 20,6	0,846
PAD en consulta (mmHg)	83,1 ± 10,1	80,5 ± 11,3	77,6 ± 11	78,5 ± 13,9	< 0,001
Perímetro abdominal (cm)	97,3 ± 11	99,2 ± 11,4	98,2 ± 11,8	101,8 ± 11,7	0,031
IMC	29,1 ± 3,9	29,5 ± 4,4	28,3 ± 4,4	29,3 ± 4	0,073
Hemoglobina (g/dl)	13,7 ± 1,6	13,4 ± 1,8	13,3 ± 2,1	13,2 ± 2,2	0,041
Glucosa (mg/dl)	96,6 ± 18,3	116,7 ± 38,3	126,6 ± 38,3	119,1 ± 31,5	< 0,001
cLDL (mg/dl)	124,3 ± 33,2	117,8 ± 32,1	112,8 ± 37,3	105,1 ± 39,1	< 0,001
cHDL (mg/dl)	54,3 ± 12,1	51,3 ± 12,6	52,4 ± 14,5	47,2 ± 9,8	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	130,3 ± 69,7	126,6 ± 66,6	120,6 ± 50,2	169,6 ± 175,6	0,005
Filtrado glomerular (ml/min)	78,9 ± 21,6	72,8 ± 22,5	74,4 ± 27,3	68,9 ± 17,5	0,001
HVI en ECG*	53 (12,3)	56 (18,2)	23 (20,7)	8 (20,5)	0,047
Estatinas	96 (22,3)	73 (23,8)	34 (30,6)	22 (56,4)	< 0,001
Antiagregantes	41 (9,5)	69 (22,5)	40 (36)	27 (69,2)	< 0,001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMC: índice masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

\* Sokolov o Cornell o sobrecarga ventricular.



**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de ingreso hospitalario por ictus/accidente isquémico transitorio según puntuación CHADS<sub>2</sub>.

**Tabla 2**

Estudio comparativo entre los pacientes según sufrieran o no ictus/accidente isquémico transitorio durante el seguimiento

Variable	No ictus/AIT (n=847)	Ictus/AIT (n=40)	p
Edad (años)	72,5 ± 5,7	73,2 ± 5,3	0,271
Varones	392 (46,3)	21 (52,5)	0,331
Tabaquismo	68 (8)	8 (20)	0,016
Diabetes mellitus	235 (27,7)	12 (30)	0,439
Hipercolesterolemia	405 (47,8)	19 (47,5)	0,550
Cardiopatía isquémica	108 (12,8)	7 (17,5)	0,253
Insuficiencia cardíaca	28 (3,3)	3 (7,5)	0,160
Ictus previo	51 (6)	11(27,5)	< 0,001
Ejercicio físico	330 (39)	8 (20)	0,01
Evolución HTA (años)	10,7 ± 8	11,1 ± 9,4	0,736
PAS en consulta (mmHg)	147,1 ± 18,9	146,8 ± 17,4	0,928
PAD en consulta (mmHg)	81,3 ± 11,1	81,6 ± 8	0,896
Perímetro abdominal (cm)	98,3 ± 11,3	98 ± 12,2	0,843
IMC	29,2 ± 4,2	28,6 ± 3,5	0,414
Hemoglobina (g/dl)	13,6 ± 1,7	13,2 ± 2,2	0,279
Glucosa (mg/dl)	108,4 ± 32,4	106,3 ± 28,9	0,688
cLDL (mg/dl)	119,5 ± 34,1	124 ± 32,6	0,421
cHDL (mg/dl)	52,7 ± 12,7	52,5 ± 12,1	0,929
Triglicéridos (mg/dl)	130,3 ± 75,9	113,7 ± 51,4	0,177
Filtrado glomerular (ml/min)	75,7 ± 22,3	77,1 ± 30,3	0,703
HVI en ECG*	136 (16,1)	4 (10)	0,215
Puntuación CHADS <sub>2</sub>	1,7 ± 0,9	2,3 ± 1,1	< 0,001
Estatinas	213 (25,1)	12 (30)	0,300
Antiagregantes	163 (19,2)	14 (35)	0,017

AIT: accidente isquémico transitorio; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMC: índice masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

\* Sokolov o Cornell o sobrecarga ventricular.

**Tabla 3**

Análisis multivariable. Factores asociados a la aparición de ictus/accidente isquémico transitorio durante el seguimiento

Variable	Ictus/AIT, OR (IC95%)	p
Tabaco	3,45 (1,50-8,04)	0,004
Ejercicio físico	0,39 (0,17-0,88)	0,023
CHADS <sub>2</sub> = 2*	1,36 (0,60-3,01)	0,469
CHADS <sub>2</sub> = 3*	2,91 (1,12-7,52)	0,028
CHADS <sub>2</sub> ≥ 4*	9,40 (3,33-26,49)	< 0,001

AIT: accidente isquémico transitorio; OR: odds ratio.

Las variables introducidas en el modelo son: sexo, tabaquismo, hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica, ejercicio físico, presión arterial sistólica y diastólica, tiempo de evolución de la hipertensión arterial, perímetro abdominal, filtrado glomerular, índice de masa corporal, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta, diuréticos, antagonistas del calcio, estatinas, antiagregantes y puntuación CHADS<sub>2</sub>.

\* Respecto a CHADS<sub>2</sub> = 1.

CHADS<sub>2</sub> más alta. Los pacientes que sufrieron un evento cerebrovascular tenían mayores prevalencias de tabaquismo e ictus previo y CHADS<sub>2</sub> ( $2,3 \pm 1,1$  frente a  $1,7 \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ ) más alto que los pacientes sin esa complicación, además de menos práctica de ejercicio físico (tabla 2). No hubo diferencias en la edad o en la prevalencia de diabetes mellitus o hipercolesterolemia entre ambas poblaciones. Por el contrario, se observó que los pacientes que sufrieron un ictus/AIT tomaban más antiagregantes (el 35 frente al 19,2%;  $p < 0,05$ ), sin diferencias en el tratamiento antihipertensivo o la utilización de estatinas entre ambas poblaciones.

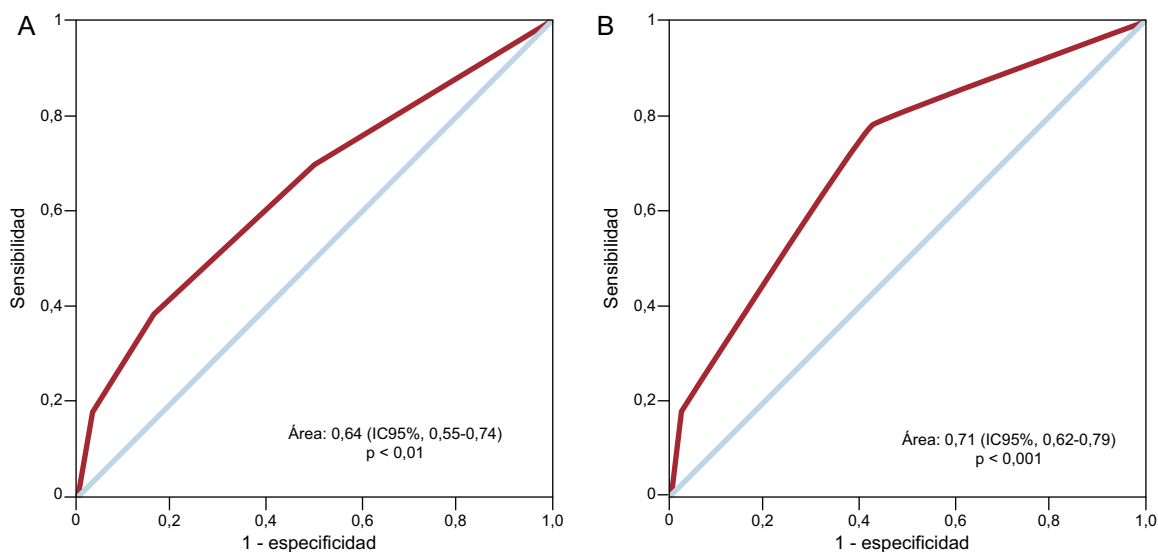
En el análisis multivariable, los factores asociados a la incidencia de ictus/AIT fueron el tabaquismo y la puntuación CHADS<sub>2</sub>, con mayor riesgo para los pacientes con valores  $\geq 3$  (tabla 3). Por el contrario, el ejercicio físico se asoció a menos riesgo de ictus/AIT. El área bajo la curva ROC de la puntuación CHADS<sub>2</sub> para el riesgo de ictus/AIT fue 0,64 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,55-0,74;  $p < 0,01$ ) (figura 2 A). Dados estos resultados, se calculó también la curva ROC de la puntuación combinada de las variables significativas del análisis multivariable (CHADS<sub>2</sub> + tabaquismo + sedentarismo) para el riesgo de ictus/AIT, con un área bajo la curva de 0,71 (IC95%, 0,62-0,79;  $p < 0,001$ ) (figura 2 B).

## DISCUSIÓN

El presente estudio es uno de los primeros trabajos que valora el impacto pronóstico de la puntuación CHADS<sub>2</sub> para establecer el riesgo de evento cerebrovascular en una cohorte mediterránea de pacientes hipertensos sin fibrilación auricular conocida. Los resultados ponen de manifiesto que el CHADS<sub>2</sub> es un buen predictor de ictus/AIT, de tal manera que los pacientes con una puntuación  $\geq 3$  tienen un riesgo aumentado de padecer un evento cerebrovascular a medio plazo.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, especialmente la enfermedad cerebrovascular, es una de las principales causas de muerte prematura y discapacidad en los países desarrollados<sup>9</sup>. El desarrollo y la progresión de la enfermedad aterosclerótica a menudo son insidiosos y pueden aparecer sin síntomas de alarma y en estadios avanzados. Por este motivo, es de gran importancia establecer el riesgo de ictus para proporcionar un adecuado tratamiento médico y reducir la elevada carga económica de los sistemas de salud. En los últimos años, se ha extendido el uso de la puntuación CHADS<sub>2</sub> más allá de su escenario original de la fibrilación auricular<sup>14,15</sup>, y presenta algunas ventajas sobre otras escalas (SCORE o Framingham), como la inclusión de pacientes de más edad y su menor complejidad en su utilización diaria. Henriksson et al han aplicado esta puntuación a una amplia serie de pacientes supervivientes a un ictus incluidos en el *Swedish Stroke Registry*, y demuestran que el riesgo de mortalidad a los 5 años del evento cerebral aumenta gradual y linealmente con la puntuación del CHADS<sub>2</sub>, tanto para pacientes con fibrilación auricular como en ritmo sinusal<sup>16</sup>. Estos datos se han confirmado recientemente en otros estudios, donde se ponen de manifiesto mayor mortalidad y mayor recurrencia de ictus y eventos cardiovasculares en los pacientes con ictus y una puntuación  $\geq 2$ , independientemente de que haya o no fibrilación auricular<sup>17,18</sup>.

El papel de la puntuación CHADS<sub>2</sub> también se ha investigado en el campo de la cardiopatía isquémica. En un estudio realizado en 916 pacientes no anticoagulados con enfermedad coronaria estable y sin fibrilación auricular, se puso de manifiesto que los pacientes con un CHADS<sub>2</sub> intermedio (2-3) o alto (4-6) tenían mayor riesgo de ictus/AIT que los pacientes con un CHADS<sub>2</sub> bajo (0-1) tras ajustar por otros factores de riesgo<sup>19</sup>. Además, la incidencia de



**Figura 2.** Curva receiver operating characteristic para predecir el riesgo de ictus/accidente isquémico transitorio mediante la puntuación CHADS<sub>2</sub> (A) y la puntuación combinada CHADS<sub>2</sub> + tabaquismo + sedentarismo (B).

ictus en los pacientes isquémicos con CHADS<sub>2</sub> > 5 era comparable a la publicada sobre pacientes con fibrilación auricular y CHADS<sub>2</sub> 1-2, una población en la que se conoce los beneficios derivados de las terapias de prevención del ictus como la anticoagulación<sup>20</sup>. También se ha demostrado su utilidad pronóstica para pacientes con síndrome coronario agudo y sin fibrilación auricular, pues puntuaciones elevadas del CHADS<sub>2</sub> en el momento del ingreso se asociaban a mayor riesgo de hospitalización por ictus y mayor mortalidad durante el seguimiento<sup>21</sup>. Más recientemente, la puntuación CHADS<sub>2</sub> también ha mostrado su capacidad predictiva de ictus en pacientes a los que se implantó un marcapasos por enfermedad del nódulo sinusal<sup>22</sup>.

En el presente estudio ampliamos el escenario de utilización de la citada puntuación al campo de la hipertensión arterial, el factor determinante más importante en el riesgo de ictus, y demostramos la asociación entre CHADS<sub>2</sub> y riesgo de sufrir un evento cerebrovascular a medio plazo en una muestra de pacientes hipertensos de edad ≥ 65 años, con un incremento progresivo a medida que aumenta el valor del CHADS<sub>2</sub>, de tal manera que los pacientes con una puntuación ≥ 4 multiplican por 9 el riesgo de los pacientes con una puntuación de 1. Estos hallazgos no se habían establecido en esta población de alto riesgo, por lo que pensamos que el presente trabajo puede aportar un valioso apoyo a la hora de utilizar este esquema de predicción de riesgo, atractivo y sencillo, en nuestro medio.

Son diversos los mecanismos potenciales que pueden explicar la capacidad del CHADS<sub>2</sub> para predecir el riesgo de ictus de los pacientes hipertensos sin fibrilación auricular. Por un lado, los pacientes con mayor puntuación CHADS<sub>2</sub> pueden tener mayor riesgo de arritmias auriculares. Un estudio realizado en pacientes que habían sufrido un ictus isquémico y se encontraban monitorizados durante su estancia hospitalaria reveló una mayor incidencia de episodios de fibrilación auricular oculta en los pacientes con mayor puntuación CHADS<sub>2</sub><sup>23</sup>. Por otro lado, los diferentes factores de riesgo del CHADS<sub>2</sub> pueden por sí solos aumentar el riesgo de ictus, independientemente del ritmo cardiaco. Pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>24</sup> y diabetes mellitus<sup>25</sup> tienen elevados los marcadores plasmáticos de hipercoagulabilidad y disfunción endotelial, mecanismos implicados en la formación de trombos e ictus en pacientes con fibrilación auricular<sup>26</sup>. Finalmente, los distintos componentes del CHADS<sub>2</sub> pueden directamente contribuir al remodelado de la aurícula izquierda, un proceso caracterizado por dilatación y disfunción mecánica de la aurícula<sup>27</sup>. Ello puede conducir a estasis sanguínea y conllevar un incremento en el riesgo tromboembólico, independientemente del ritmo cardiaco<sup>28</sup>. En este sentido, un estudio reciente realizado en 970 pacientes con enfermedad coronaria ha demostrado asociación entre la puntuación del CHADS<sub>2</sub> y un parámetro ecocardiográfico de disfunción de la aurícula izquierda, la puntuación funcional, incluso en pacientes sin fibrilación auricular, lo que abre el debate sobre el papel de la disfunción de la aurícula izquierda en el ictus cardioembólico<sup>29</sup>.

### Limitaciones

El estudio realizado presenta algunas limitaciones. En primer lugar existe un sesgo de selección, ya que los pacientes reclutados en el estudio eran los que acudían espontáneamente al sistema sanitario, por lo que nuestras conclusiones no pueden extrapolarse a otros escenarios. Por otro lado, nuestro trabajo obtiene los eventos a partir del análisis de los ingresos hospitalarios; esto hace que un número indeterminado de AIT que no consultan no se detecten en el análisis. Asimismo, los ictus/AIT se analizaron de manera general, sin diferenciar las distintas etiopatogenias (embólico, aterotrombótico, lacunar, etc.). Finalmente, no existe

una segunda cohorte independiente de validación que confirme los resultados de predicción clínica obtenidos en nuestra muestra.

### CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos ponen de manifiesto que el CHADS<sub>2</sub>, una herramienta fácil, rápida y simple, puede tener un papel en la identificación del riesgo de evento cerebrovascular de los pacientes hipertensos sin fibrilación auricular conocida. Además permite plantear la cuestión de si los casos con CHADS<sub>2</sub> más altos podrían beneficiarse de terapias preventivas como la anticoagulación, ya sea por un mayor riesgo de fibrilación auricular silente<sup>30</sup> o por mecanismos de tromboembolia independientemente del ritmo cardiaco, por lo que sería recomendable la realización de estudios en este sentido.

### AGRADECIMIENTOS

A laboratorios Lácer, por su contribución y ayuda no condicionada a este proyecto. A todos los investigadores participantes, sin cuyo trabajo y esfuerzo diario no habría sido posible el estudio.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ANEXO. Investigadores registro FAPRES

Juan Alberola, Vicente Javier; Maestre Amat, Luis; Mateo Limiñana, Jose Manuel; Monleon Gomez, Jose; Montagud Moncho, Miguel; Guinot Martinez, Enrique; Gamon Pastor, Jose Blas; Salanova Penalba, Alejandro; Sanchis Domenech, Carlos; Pallares Carratala, Vicente; Palacios del Cerro, Antonio; Perez Martinez, Rafael; Baudet Dejean, Chantal; Perez Alonso, Manuel; Facila Rubio, Lorenzo; Sipan Sarrion, Yolanda; Saro Perez, Eugenia; Villaro Gumpert, Juan; Cabrera Ferriols, M. Angeles; Fraile Fraile, Belen; Carbonell Franco, Francisco; Cornejo Mari, Francisco Javier; Barbera Comes, Javier; Quiles Añon, Fernando; Llisterri Caro, Jose Luis; Almenar Cubells, Enrique; Casado Gonzalez, Joaquin; Godoy Rocati, Diego; Martinez Guerola, Carmen; Bonet Garcia, Jorge Alejo; Blazquez Encinar, Julio Cesar; Botella Estrada, Carlos; Saen Alcoy, Montepio; Almarcha Perez, Natividad; Salanova Chilet, Lorena; Torres Ferrando, Miquel; Debon Belda, Manuel; Fluixa Carrascosa, Carlos; Aznar Baset, Lucia; Vivancos Aparicio, Diego; Pineda Cuenca, Manuel; Obarrio Moreno, Alicia; Nuñez Jorge, Carlos; Matoses Nacher, Daniel; Baño Aracil, Manuel; Balanza Garzon, Alicia; Garcia Palomar, Carlos; Peña Forcada, Enrique; Raga Casaus, Jose; Martinez Lahuerta, Juan; Mendizabal Nuñez, Andrea; Santos Alonso, Eufrosina; Corbi Pascual, Miguel; Lillo Sanchez, Antonio; Martorell Adsuara, Vicente; Sanchez Ruiz, Tomas; Ortiz Diaz, Francisco; Llinares Orts, Jose Francisco; Lahoz Ferrer, Julio; Morillas Blasco, Pedro; Pertusa Martinez, Salvador; Manclus Montoya, Carlos; Adria Mico, Jose Manuel; Llaudes Soler, Ricardo; Castillo Castillo, Jesus; Llopis Martinez, Francisco; Ruiz de la Prada Abarzuza, Ignacio; Nebot Rico, Lidia.

### BIBLIOGRAFÍA

- Lip GY. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why? *Eur Heart J*. 2013;34:1041-9.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.

3. Ruiz Ortíz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, López A, et al. Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS<sub>2</sub> en una población mediterránea. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:29–35.
4. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol.* 2012;28:125–36.
5. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e531S–75S.
6. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:e101–98.
7. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719–47.
8. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:e18–209.
9. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:315–53.
10. Morillas P, Pallarés V, Llisterri JL, Sanchis C, Sánchez T, Fácila L, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y uso de fármacos antitrombóticos en el paciente hipertenso > 65 años. El registro FAPRES. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:943–50.
11. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998. p. 76–101.
12. Villar F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Lorenzo A, Vilaseca J, et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria.* 2001;28Supl2:S13–36.
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281–357.
14. Hsu PC, Lin TH, Lee WH, Chu CY, Chiu CA, Lee HH, et al. Association between the CHADS<sub>2</sub> Score and an ankle-brachial index of <0.9 in patients without atrial fibrillation. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21:322–8.
15. Hoshino T, Ishizuka K, Shimizu S, Uchiyama S. CHADS<sub>2</sub> score predicts functional outcome of stroke in patients with a history of coronary artery disease. *J Neurol Sci.* 2013;331:57–60.
16. Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, Asberg S, Terént A, Edvardsson N. Survival after stroke—the impact of CHADS<sub>2</sub> score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2010;141:18–23.
17. Tu HT, Campbell BC, Meretoja A, Churilov L, Lees KR, Donnan GA, et al. Pre-stroke CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC scores are useful in stratifying three-month outcomes in patients with and without atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36:273–80.
18. Ntaios G, Lip GY, Makaritsis K, Papavasileiou V, Vemou A, Koroboki E, et al. CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology.* 2013;80:1009–17.
19. Welles CC, Whooley MA, Na B, Ganz P, Schiller NB, Turakhia MP. The CHADS<sub>2</sub> score predicts ischemic stroke in the absence of atrial fibrillation among subjects with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J.* 2011;162:555–61.
20. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131:492–501.
21. Poçi D, Hartford M, Karlsson T, Herlitz J, Edvardsson N, Caidahl K. Role of the CHADS<sub>2</sub> score in acute coronary syndromes: risk of subsequent death or stroke in patients with and without atrial fibrillation. *Chest.* 2012;141:1431–40.
22. Svendsen JH, Nielsen JC, Darkner S, Jensen GV, Mortensen LS, Andersen HR; DANPACE Investigators. CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score to assess risk of stroke and death in patients paced for sick sinus syndrome. *Heart.* 2013;99:843–8.
23. Haft JI. Using CHADS<sub>2</sub> backwards plus echo criteria to identify stroke patients who have occult intermittent atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009;157:e9.
24. Chong AY, Freestone B, Patel J, Lim HS, Hughes E, Blann AD, et al. Endothelial activation, dysfunction, and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes. *Am J Cardiol.* 2006;97:671–5.
25. McClung JA, Naseer N, Saleem M, Rossi GP, Weiss MB, Abraham NG, et al. Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 2 diabetes mellitus independently of HbA(1)c. *Diabetologia.* 2005;48:345–50.
26. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009;373:155–66.
27. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1–11.
28. Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:421–30.
29. Azarbal F, Welles CC, Wong JM, Whooley MA, Schiller NB, Turakhia MP. Association of CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, and R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> scores with left atrial dysfunction in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2014;113:1166–72.
30. Secades-González S, Martín-Fernández M, De la Hera-Galarza JM, Calleja-Puerta S. Fibrilación auricular en el ictus criptogénico: ¿son necesarias nuevas herramientas para su diagnóstico? *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:160–1.