



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Influencia de la Enfermedad Valvular
y de la Antiagregación Concomitante
en los Eventos Clínicos en Pacientes
con Fibrilación Auricular no Valvular
que Inician Anticoagulación Oral**

D. Ginés Elvira Ruiz

2020



**INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD VALVULAR Y DE
LA ANTIAGREGACIÓN CONCOMITANTE EN LOS
EVENTOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON
FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR QUE
INICIAN ANTICOAGULACIÓN ORAL**

Doctorando: D. Ginés Elvira Ruiz

Doctorado: Ciencias de la Salud

Directores:

Doctor Sergio Manzano Fernández
Doctor César Santiago Caro Martínez
Doctor Ángel Antonio López Cuenca

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

El contenido de esta tesis constituye un compendio de tres trabajos previamente publicados en revistas científicas, siendo la aportación del doctorando la siguiente:

1) Prevalencia e implicación pronóstica de la enfermedad valvular en pacientes con fibrilación auricular que inician anticoagulantes orales.

Caro Martínez C, Elvira Ruiz G, Flores Blanco PJ, Cerezo Manchado JJ, Albendin Iglesias H, Lova Navarro A, Arregui Montoya F, Garcia Alberola A, Pascual Figal DA, Bailen Lorenzo JL, Manzano Fernandez S. Rev Esp Cardiol 2019;72:935-943.

Diseño del estudio, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de manuscrito.

2) Aortic valve stenosis provides complementary information to bleeding risk scores in non-valvular atrial fibrillation patients initiating anticoagulation.

Elvira Ruiz G, Caro Martínez C, Flores Blanco PJ, Cerezo Manchado JJ, Albendin Iglesias H, Lova Navarro A, Arregui Montoya F, Muñoz Franco FM, García Iniesta N, García Alberola A, Bailén Lorenzo JL, Pascual Figal DA, Manzano Fernández S. J Geriatr Cardiol 2020;17:141-148.

Diseño del estudio, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de manuscrito.

3) Effect of concomitant antiplatelet therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation initiating non-vitamin K antagonists. Elvira Ruiz G, Caro Martínez C, Flores Blanco PJ, Cerezo Manchado JJ, Albendín Iglesias H, Lova Navarro A, Arregui Montoya F, García Alberola A, Pascual Figal DA, Bailén Lorenzo JL, Manzano Fernández S. Eur J Clin Invest 2019;49:e13161.

Diseño del estudio, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de manuscrito.

Agradecimientos

Mi más profundo agradecimiento a mis tres directores de tesis Sergio Manzano Fernández, César Caro Martínez y Ángel López Cuenca por hacer posible esta tesis. Gracias, además, por su amistad y su incansable apoyo. Sois y seréis siempre un ejemplo para mí.

Al Dr. Arcadio García Alberola por sus consejos y su constante motivación. Gracias por creer en mí.

Al Dr. Domingo Pascual Figal por incentivar e inculcar siempre la importancia de la investigación clínica.

A mis compañeros que han colaborado en el registro y en los trabajos incluidos en esta tesis, Pedro José Flores Blanco, Juan José Cerezo Manchado, Helena Albendín Iglesias, Alejandro Lova Navarro, Francisco Arregui Montoya, Francisca María Muñoz Franco, José Luis Bailén Lorenzo, Natalia García Iniesta y José Manuel Andreu Cayuelas.

Al Dr. Pedro José Flores Blanco, además, por sus enseñanzas y consejos, que van más allá de esta tesis. Has sido y serás siempre uno de mis referentes.

A Javier Pérez Copete y Gunnar Leithold por haber sido tan buenos compañeros de viaje durante estos años. Sois mi familia.

A mis padres, a mi hermano y a toda mi familia, sois mi orgullo y a vosotros os debo todo lo que soy.

A Carmen, por estar siempre conmigo en los buenos y en los malos momentos. Gracias por tu paciencia infinita y por animarme siempre a crecer.

A mis amigos, por recordarme siempre quién soy y de dónde vengo.

Abreviaturas

AIT = accidente isquémico transitorio

ACOD = anticoagulantes orales directos

AVK = antagonistas de la vitamina K

FA = fibrilación auricular

FANV = fibrilación auricular no valvular

IC 95% = intervalo de confianza del 95%

Abbreviations

AF = atrial fibrillation

APT = antiplatelet therapy

AS = aortic valve stenosis

HR = hazard ratio

MB = major bleeding

NOAC = non-vitamin K antagonists

NVAF = non-valvular atrial fibrillation

OAC = oral anticoagulation

VHD = valvular heart disease

VKA = vitamin K antagonists

95% CI = 95% confidence interval

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	4
1.1. Complicaciones tromboembólicas	7
1.1.1. Factores de riesgo tromboembólico	7
1.1.2. Estratificación del riesgo tromboembólico	7
1.2. Complicaciones hemorrágicas	10
1.2.1. Definiciones	10
1.2.2. Factores de riesgo hemorrágico	10
1.2.3. Estratificación del riesgo hemorrágico	11
1.3. Mortalidad	14
1.4. Enfermedad valvular en pacientes con fibrilación auricular	15
1.4.1. Prevalencia	15
1.4.2. Influencia en eventos	17
1.5. Tratamiento antitrombótico	20
1.5.1. Antagonistas de la vitamina K	20
1.5.2. Anticoagulantes de acción directa	21
1.5.3. Antiagregantes	22
1.6. Justificación de la tesis	25
1.7. Referencias	27
2. Hipótesis	44
3. Objetivos	48
4. Métodos	53
4.1. Diseño	55
4.2. Población de estudio	55
4.3. Tamaño muestral	56
4.4. Fuentes de información y técnica de recogida de datos	56
4.5. Análisis estadístico	59
5. Publicaciones	61
Artículo 1: Prevalencia e implicación pronóstica de la enfermedad valvular en pacientes con fibrilación auricular que inician anticoagulantes orales.	63
Artículo 2: Aortic valve stenosis provides complementary information to bleeding risk scores in non-valvular atrial fibrillation patients initiating anticoagulation.	65
Artículo 3: Effect of concomitant antiplatelet therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation initiating non-vitamin K antagonists	67
6. Conclusiones	69
7. Apéndice	73

7.1. Cartas de aceptación de las publicaciones	75
7.2. Comunicaciones a congresos.....	78
7.3. Índice de impacto de las publicaciones	80

1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en nuestro medio, estimándose más de 1 millón de pacientes con FA en la población española, de los que más de 90.000 estarían sin diagnosticar¹. Su prevalencia e incidencia aumentan con la edad y determinadas comorbilidades como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad valvular, la obesidad, la diabetes mellitus o la enfermedad renal crónica²⁻⁵, las cuales actúan a su vez como factores de riesgo para eventos cardiovasculares.

Esta arritmia está vinculada a un incremento de la morbimortalidad⁶⁻⁷, asociada por un lado a los efectos hemodinámicos relacionados con el aumento de la frecuencia cardíaca, la pérdida de la sincronía auriculoventricular y la disfunción de cavidades izquierdas que favorecen la insuficiencia cardíaca y, por otro lado, al aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos⁸⁻¹¹.

La complicación más temida de la FA es el ictus, tanto por el pronóstico vital a corto plazo como por las secuelas que produce. La anticoagulación oral ha demostrado una reducción del riesgo de ictus y la mortalidad¹². Sin embargo, su utilización se asocia a un incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas. Es por ello que una adecuada valoración y un cuidadoso balance del riesgo/beneficio es fundamental en el manejo de estos pacientes.

1.1. Complicaciones tromboembólicas

La FA confiere un estado protrombótico que incrementa el riesgo de ictus y embolias sistémicas. En el estudio de Framingham, la FA se asoció a un incremento del riesgo de ictus de entre 4 y 5 veces¹³. El ictus cardioembólico es el tipo más frecuente y cursa en estos pacientes con mayor gravedad clínica en términos de discapacidad y mortalidad, así como con una mayor tasa de recurrencias¹⁴. El aumento de la trombogenicidad asociada a la FA implica a diversos y complejos mecanismos fisiopatológicos en relación al estasis sanguíneo en el interior de la aurícula izquierda, anomalías estructurales y estrés endocárdico por dilatación auricular progresiva y anomalías en elementos sanguíneos con activación plaquetaria y hemostásica¹⁵.

1.1.1. Factores de riesgo tromboembólico

Se han identificado diversos factores de riesgo tromboembólico que explican la heterogeneidad en el riesgo de estos pacientes. Entre ellos destacan los factores de riesgo “mayores”: el antecedente de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) previos y la edad avanzada (≥ 75 años), y factores de riesgo “no mayores clínicamente relevantes”, como la insuficiencia cardiaca congestiva con disfunción ventricular moderada o grave, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la edad entre 65 y 74 años, la enfermedad vascular y el sexo femenino¹⁶⁻²¹.

1.1.2. Estratificación del riesgo tromboembólico

La combinación de estos factores de riesgo se ha empleado para generar escalas de estratificación de riesgo tromboembólico con el objetivo de identificar pacientes que se benefician de iniciar terapia anticoagulante. Estos esquemas tratan de simplificar el riesgo clasificando a los pacientes en subgrupos de riesgo elevado, moderado y bajo. De los numerosos esquemas disponibles, los más empleados y aceptados son las escalas CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc.

La escala CHADS₂ es una de las más simples, y asigna 1 punto si el paciente tiene insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad mayor o igual a 75 años o diabetes mellitus y 2 puntos en caso de antecedente de ictus, permitiendo clasificar el riesgo en bajo (0 puntos), moderado (1 punto) y alto (≥ 2 puntos)^{22,23}. Su validación mostró una estrecha relación entre la puntuación y la tasa anual de ictus²⁴. Esta escala clasifica bien a los pacientes de alto riesgo, pero no identifica correctamente a los pacientes de bajo riesgo, que siguen teniendo tasas anuales significativas de eventos tromboembólicos. Por ello, en el año 2009 se propone la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc, un nuevo esquema que añade tres factores de riesgo con respecto a la escala anterior: otorga mayor importancia a la edad asignando 2 puntos a la edad ≥ 75 años y 1 punto a la edad entre 65-74 años, otorga 1 punto a la enfermedad vascular (infarto de miocardio, vasculopatía periférica o placa aórtica complicada), y otro punto al sexo femenino (que no puntúa en caso de ser el único factor de riesgo presente)²⁵. Esta escala demostró mejorar la identificación de los pacientes con verdadero “bajo” riesgo (0 puntos), que no se beneficiarían de iniciar terapia anticoagulante, además de ser igual o mejor en la discriminación de pacientes de “alto” riesgo (puntuación ≥ 2), convirtiéndose en el escala de riesgo

recomendada por las actuales guías clínicas para guiar la toma de decisiones con respecto a la anticoagulación^{26,27}. Así, se recomienda la anticoagulación para pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , pudiendo ser considerada con una puntuación de 1 (indicación IIa), y no está recomendada en pacientes con puntuación de 0. Ambos esquemas y las tasas de eventos anuales asociadas a cada puntuación se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Escalas de riesgo tromboembólico

Escala CHADS ₂					Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc				
Puntuación		Tasa ictus (%) /año			Puntuación		Tasa ictus (%) /año		
C	Insuficiencia cardíaca	1	0	1,9	C	Insuficiencia cardíaca	1	0	0
H	Hipertensión	1	1	2,8	H	Hipertensión	1	1	1,3
A	Edad ≥ 75 años	1	2	4	A	Edad ≥ 75 años	2	2	2,2
D	Diabetes mellitus	1	3	5,9	D	Diabetes mellitus	1	3	3,2
S	Ictus	2	4	8,5	S	Ictus	2	4	4
			5	12,5	V	Enfermedad vascular	1	5	6,7
	<i>Puntuación máxima</i>		6	18,2	A	Edad 65-74 años	1	6	9,8
					Sc	Sexo femenino	1	7	9,6
								8	6,7
						<i>Puntuación máxima</i>		9	15,2

1.2. Complicaciones hemorrágicas

La reducción de eventos tromboembólicos con la anticoagulación se consigue a expensas de un incremento del riesgo de sangrado mayor que debe tenerse en cuenta en todos los pacientes, siendo fundamental un cuidadoso balance del riesgo-beneficio.

1.2.1. Definiciones

La variedad y heterogeneidad de definiciones ha supuesto una dificultad a la hora de comparar resultados de diferentes estudios, poniendo en evidencia la necesidad de unificar los criterios y las definiciones de estas complicaciones. Con este objetivo, la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* propuso una definición de sangrado mayor basada en criterios objetivos, para aquellas hemorragias a) fatales, b) sintomáticas con afectación de un órgano crítico (intracraneal, intraocular, intraespinal, pericárdico, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental, retroperitoneal) o c) que producen un descenso de hemoglobina igual o superior a 2 gr/dl o requieren transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes o sangre total²⁸.

1.2.2. Factores de riesgo hemorrágico

El riesgo de ictus se encuentra asociado al riesgo de sangrado, de forma que ambas complicaciones comparten factores de riesgo comunes. Las guías de práctica clínica destacan la importancia de identificar los factores de riesgo asociados al sangrado con el fin de tratar y corregir los factores de riesgo

modificables²⁶. La tabla 2 resume los principales factores de riesgo de sangrado.

Tabla 2. Factores de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados

Factores de riesgo modificables
Hipertensión (sobre todo presión sistólica > 160 mmHg)
INR lábil (tiempo en rango terapéutico < 60%)
Medicación concomitante (antiinflamatorios, antiagregantes, etc.)
Abuso de alcohol
Factores de riesgo potencialmente modificables
Anemia
Disfunción renal
Disfunción hepática
Plaquetopenia
Factores de riesgo no modificables
Edad
Antecedentes de sangrado mayor
Ictus previo
Insuficiencia renal avanzada en diálisis
Cirrosis hepática
Neoplasia activa
Factores genéticos

1.2.3. Estratificación del riesgo hemorrágico

El desarrollo de esquemas de estratificación de riesgo hemorrágico ha sido más tardío que el de las escalas de riesgo tromboembólico, fundamentalmente debido a la desigualdad y heterogeneidad en las definiciones de los eventos hemorrágicos anteriormente comentada, que ha

dificultado la comparación e interpretación de los resultados entre estudios²⁹. Son varias las escalas de estratificación propuestas, todas ellas con utilidad clínica limitada debido a su modesta capacidad predictiva. Las principales son la escala HAS-BLED, la derivada del estudio ATRIA y la escala ORBIT³⁰⁻³². Las tres escalas presentan una modesta capacidad para la predicción de complicaciones hemorrágicas mayores en pacientes anticoagulados tanto con antagonistas de la vitamina K (AVK) como con anticoagulantes orales directos (ACOD)³³⁻³⁶. Entre ellas, la escala HAS-BLED muestra un mayor poder predictivo, no solo de sangrado mayor, sino también de hemorragia intracraneal y además ha sido validada en una mayor variedad de pacientes y contextos clínicos: ACOD, terapia antitrombótica puente, intervencionismo coronario percutáneo y enfermedad valvular³⁷. La tabla 3 resume las tres escalas de estratificación de riesgo hemorrágico. Es importante recordar que el riesgo hemorrágico de los pacientes es dinámico y variable a lo largo de la su evolución, lo que hace necesaria su evaluación periódica para una correcta estratificación, pero sobre todo con el objetivo de identificar y controlar los factores de riesgo modificables.

Tabla 3. Escalas de riesgo hemorrágico

HAS-BLED		
Hipertensión	PAS > 140 mmHg y/o PAD > 90 mmHg, HTA previa o tratamiento con antihipertensivos.	1
Disfunción renal	FGe < 60 mg/dL/1.73 m ² o diálisis	1
Hepatopatía	Disfunción hepática	1
Ictus	Ictus o AIT previo	1
Sangrado	Sangrado mayor previo	1
Edad	Edad ≥ 65 años	1
Fármacos	AAS, clopidogrel o AINE	1
Alcohol	Alcohol	1
Clasificación del riesgo: bajo: 0-1; intermedio: 2; alto: ≥ 3		
ATRIA		
Anemia	Anemia	3
Enf. renal grave	FGe < 30 mL/min o diálisis	3
Edad	Edad ≥ 75 años	2
Sangrado	Sangrado mayor previo	1
Hipertensión	PAS > 140 mmHg y/o PAD > 90 mmHg, HTA previa o tratamiento con antihipertensivos.	1
Clasificación del riesgo: bajo: 0-3; intermedio: 4; alto: ≥ 5		
ORBIT		
Edad	Edad ≥ 75 años	1
Anemia	Anemia	2
Sangrado	Sangrado mayor previo	2
Disfunción renal	FGe < 60 mg/dL/1.73 m ²	1
Antiagregantes	AAS o tienopiridina	1
Clasificación del riesgo: bajo: 0-2; intermedio: 3; alto: ≥ 4		

AAS = ácido acetil salicílico; AINE = antiinflamatorios no esteroideos; FGe = filtrado glomerular estimado; PAD = presión arterial diastólica; PAD = presión arterial sistólica

1.3. Mortalidad

Por mecanismos no bien conocidos y aunque la FA puede constituir un marcador de riesgo que identifica a pacientes con peor perfil clínico y comorbilidades y por tanto con un peor pronóstico, existe evidencia de que la FA presenta una asociación independiente con la mortalidad, con un riesgo de muerte por cualquier causa entre 1,5-2 veces superior con respecto a pacientes en ritmo sinusal^{7,8,43,44}. En la actualidad, una parte importante de la mortalidad en estos pacientes se debe a causas no cardiovasculares⁴⁵⁻⁴⁷. Mientras que la principal causa de muerte en los ensayos clínicos es de origen cardiovascular⁴⁸⁻⁵⁰, en pacientes de vida real la mortalidad no cardiovascular podría ocupar un papel más relevante, reflejo de las diferencias existentes en el perfil clínico de los pacientes. El grupo de trabajo del autor estudió las causas de muerte en una cohorte contemporánea de pacientes de vida real con FA que iniciaron anticoagulación con ACOD, demostrando una elevada mortalidad en estos pacientes⁵¹. Las causas más frecuentes fueron las neoplasias y las infecciones, seguidas de la insuficiencia cardiaca, mientras que las muertes por eventos embólicos y/o hemorrágicos fueron poco frecuentes. En este trabajo se identificaron como predictores, por un lado, «marcadores de riesgo» como la edad y el sexo y, por otro, «factores de riesgo modificables» como diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, neoplasias, insuficiencia renal, anemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y valvulopatías, contra los que se puede actuar desde un punto de vista preventivo y terapéutico.

1.4. Enfermedad valvular en pacientes con fibrilación auricular

La enfermedad valvular y la FA a menudo coexisten y esto se asocia a un peor pronóstico⁵².

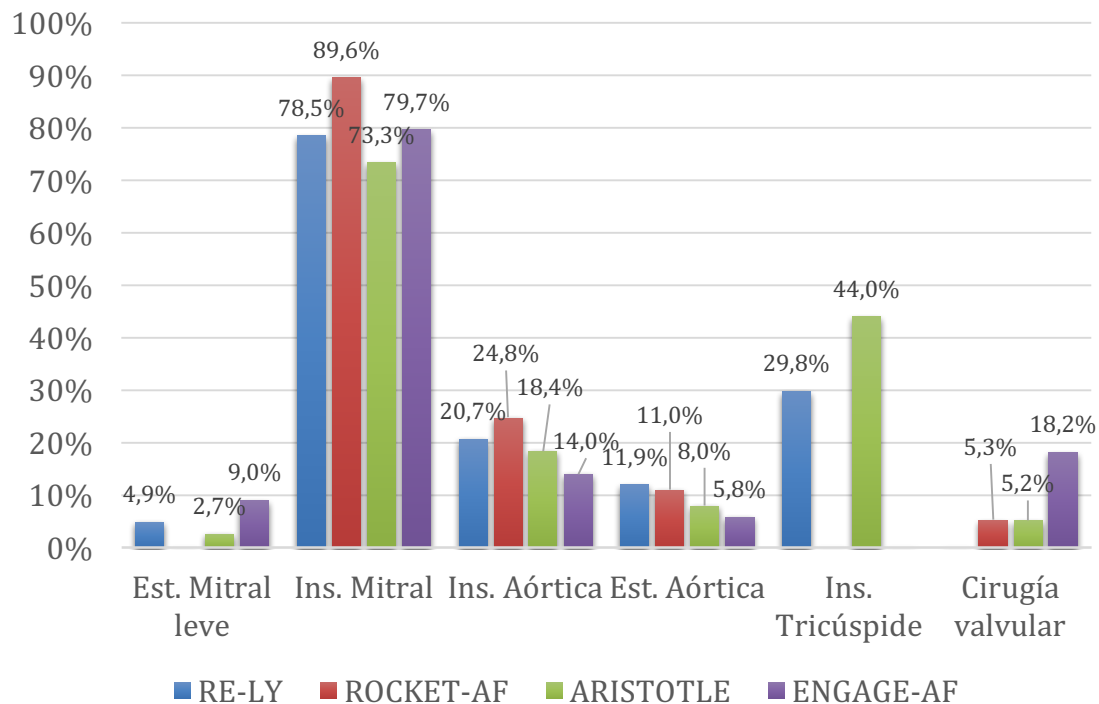
1.4.1. Prevalencia

Aproximadamente un 30% de los pacientes con FA presentan algún grado de afectación valvular⁵³⁻⁵⁶. En nuestro medio las valvulopatías de causa degenerativa son las más frecuentes, entre las que destacan la insuficiencia mitral y la estenosis aórtica⁵⁷. Aunque muchos pacientes desarrollan FA como consecuencia directa de la enfermedad valvular, existen otros factores de riesgo concomitantes que contribuyen a la aparición de FA en estos pacientes y que ya han sido abordados previamente. En los últimos años ha existido un creciente interés en este tema a causa de la aprobación de los anticoagulantes orales directos en pacientes con FA “no valvular”. El término “no valvular” ha sido objeto de controversia debido a la gran heterogeneidad de los criterios de exclusión empleados en los diferentes ensayos clínicos pivotaes⁵⁸⁻⁶¹ (tabla 4), si bien actualmente existe consenso en considerar como FA “valvular” a pacientes con FA y estenosis mitral moderada-grave o portadores de prótesis mecánicas. Lo cierto es que los ensayos clínicos pivotaes con ACOD incluyeron una proporción importante de pacientes con valvulopatías (figura 1), mientras que la prevalencia en la práctica clínica real de pacientes con valvulopatías que no contraindican el uso de los ACOD no es bien conocida.

Tabla 4. Criterios de inclusión de los ensayos clínicos de anticoagulantes orales directos para la prevención del ictus en pacientes con FA no valvular

RE-LY	Excluyó a pacientes con válvulas protésicas, estenosis mitral significativa y valvulopatías con indicación intervención previa al fin del estudio
	Incluyó otras valvulopatías: insuficiencia mitral, aórtica y tricuspídea, estenosis aórtica y estenosis mitral ligera
ROCKET AF	Excluyó a pacientes con estenosis mitral hemodinamicamente significativa, válvulas protésicas e intervenciones invasivas con elevado riesgo de sangrado.
	Incluyó el resto de enfermedades valvulares, anuloplastia (con o sin anillo protésico), comisurotomía y valvuloplastia.
ARISTOTLE	Excluyó a pacientes con estenosis mitral hemodinamicamente significativa y válvulas protésicas
	Incluyó otras valvulopatías: insuficiencia mitral, aórtica y tricuspídea, estenosis aórtica, estenosis mitral ligera y pacientes con cirugía valvular previa.
ENGAGE-AF-TIMI 48	Excluyó a pacientes con estenosis mitral hemodinamicamente significativa, válvulas protésicas mecánicas y mixoma atrial no resecado.
	Incluyó el resto de enfermedades valvulares incluyendo bioprótesis y reparaciones quirúrgicas.

Figura 1. Tipos de valvulopatías incluidas en los ensayos clínicos con ACOD



Fuente: elaboración propia a partir de Renda et al.⁶²

1.4.2. Influencia en eventos

La FA empeora el pronóstico de pacientes con valvulopatías severas, y a su vez la enfermedad valvular se asocia a un mayor riesgo tromboembólico y de mortalidad, y es conocido que determinadas valvulopatías como la estenosis mitral y las prótesis valvulares mecánicas, confieren un riesgo tromboembólico especialmente elevado^{52,63,64}. La enfermedad valvular y la FA interactúan y se perpetúan mutuamente a través de la sobrecarga de volumen-presión y de factores neurohormonales⁶⁵⁻⁶⁷, y en el contexto de valvulopatías severas la FA puede considerarse un marcador de enfermedad progresiva, favoreciendo la reparación o reemplazo valvular con el objetivo de disminuir la mortalidad⁶⁸. Como ya se ha comentado, en los últimos años ha existido un

creciente interés en este tema a causa de la aprobación de los ACOD en pacientes con FA “no valvular”. La idoneidad de los términos “valvular” y “no valvular” continúa siendo objeto de debate, y las guías europeas proponen su eliminación para basarse en la valvulopatía específica subyacente, diferenciando 2 grupos: el grupo 1, pacientes con FA y estenosis mitral reumática moderada-grave o prótesis mecánica, con indicación de AVK, y el grupo 2, pacientes con FA y otras enfermedades valvulares que podrían recibir AVK o ACOD en función del riesgo tromboembólico^{69,70}. En los análisis *post-hoc* de los ensayos clínicos pivotaes, los pacientes con FA tratados con ACOD mostraron resultados similares en términos de efectividad y seguridad en comparación con los AVK independientemente de la coexistencia de enfermedad valvular⁷¹⁻⁷⁴. Sin embargo, los pacientes con valvulopatías presentaban un peor perfil clínico y mayores tasas de eventos clínicos adversos, fundamentalmente a expensas de mayor mortalidad y eventos hemorrágicos (tabla 5). Por otro lado, también se conoce la asociación entre la estenosis aórtica y la hemorragia digestiva, en relación a angiodisplasia intestinal y a un déficit adquirido de factor de Von Villebrand, y que conduce a un empeoramiento de la calidad de vida y a un aumento de hospitalizaciones y de mortalidad⁷⁵⁻⁷⁷.

Tabla 5. Eventos clínicos en pacientes con FA y enfermedad valvular frente a pacientes con FA sin enfermedad valvular en los ensayos clínicos de anticoagulantes orales directos.

Evento	RE-LY ⁷¹	ROCKET ⁷²	ARISTOTLE ⁷³	ENGAGE ⁷⁴	Metaanálisis ⁶²
Ictus/ES	= RR 1,14 [0,94-1,38]	= RR 1,07 [0,85-1,35]	↑ RR 1,34 [1,1-1,63]	= RR 0,99 [0,83-1,18]	= RR 1,13 [0,99-1,28]
Mortalidad	↑ RR 1,21 [1,07-1,37]	= RR 1,09 [0,93-1,28]	↑ RR 1,48 [1,32-1,66]	↑ RR 1,61 [1,45-1,79]	↑ RR 1,34 [1,13-1,59]
Sangrado mayor	↑ RR 1,51 [1,33-1,71]	↑ RR 1,32 [1,10-1,58]	= RR 1,11 [0,95-1,30]	↑ RR 1,26 [1,08-1,47]	↑ RR 1,30 [1,13-1,49]

ES = embolismo sistémico; RR = riesgo relativo

Fuente: elaboración propia a partir de Renda et al.⁶²

1.5. Tratamiento antitrombótico

1.5.1. Antagonistas de la vitamina K

El tratamiento anticoagulante con AVK ha demostrado reducir los eventos embólicos y la mortalidad en los pacientes con FA, con una reducción del riesgo de ictus de aproximadamente el 60% y de mortalidad en más de un 25%^{12,21}, aunque a costa de complicaciones hemorrágicas, siendo la hemorragia intracraneal la más temida. El beneficio clínico neto (índice que evalúa los beneficios y los riesgos obtenidos con la aplicación de un tratamiento, y que en este caso se calcula como la suma de los eventos isquémicos y las complicaciones hemorrágicas) se observa en la gran mayoría de los pacientes, salvo en aquellos con un riesgo tromboembólico bajo, por lo que se recomienda la anticoagulación para pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , pudiendo ser considerada con una puntuación de 1 (indicación IIa), y no está recomendada en pacientes con puntuación de 0^{26,27}. A pesar de su demostrada efectividad, estos fármacos presentan varios inconvenientes: un comienzo de acción lento, manejo complejo, margen terapéutico estrecho y múltiples interacciones con otros fármacos y alimentos, lo que ha llevado a su infrautilización en la práctica clínica. Además, tanto su efectividad como su seguridad dependen de la calidad de la anticoagulación alcanzada, por lo que las guías de práctica clínica recomiendan un TRT (tiempo en rango terapéutico) $\geq 70\%$ en estos pacientes²⁶. Sin embargo, grandes registros españoles como el CALIFA y el FANTASIIA han demostrado que la calidad de la anticoagulación en nuestro medio es muy mejorable, con una

prevalencia de mal control (definida como un TRT < 65%) del 47,3 y el 54%, respectivamente^{78,79}.

1.5.2. Anticoagulantes de acción directa

Las limitaciones de los AVK han impulsado la búsqueda mejores alternativas terapéuticas para estos pacientes. Los ACOD bloquean selectivamente factores clave de la cascada de la coagulación y presentan escasa variabilidad e interacciones y un perfil farmacocinético y farmacodinámico más predecible que permite una administración con dosis fija sin necesidad de una monitorización rutinaria de su actividad⁸⁰. Actualmente están comercializados un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y tres inhibidores del factor Xa (apixabán, rivaroxabán y edoxabán). La tabla 6 resume sus principales características farmacológicas. Su eficacia y seguridad en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA ha sido bien estudiada tanto en ensayos clínicos como en vida real, habiendo demostrado un claro perfil riesgo-beneficio favorable con una reducción significativa de la hemorragia intracraneal, la tasa de ictus y la mortalidad con respecto a warfarina, aunque con similares tasas de hemorragia mayor^{58-61,81-84}. Actualmente son el tratamiento de elección frente a los AVK, especialmente para los pacientes que inician la anticoagulación^{26,85}.

Tabla 6. Características farmacológicas de los anticoagulantes orales

	Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Mecanismo de acción	Inhibidor de factores dependientes de vitamina K	Inhibidor directo de la trombina	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa
Biodisponibilidad oral	> 95%	6,5%	80-100%	50%	62%
Pro-fármaco	No	Sí	No	No	No
Interacción alimentaria	Sí (alimentos ricos en vitamina K)	No	Sí (debe administrarse con comidas)	No	No
Aclaramiento renal	Metabolización hepática y excreción urinaria como metabolitos	85%	33%	27%	50%
T _{1/2}	40 h	14-18 h	5-9 h (jóvenes)	12 h	10-14 h
			11-13 h (ancianos)		
T _{max}	72-96 h	0,5-2 h	2-4 h	3-4 h	1-2 h

T_{1/2} = tiempo de semivida; T_{max} = tiempo a máxima concentración plasmática

Fuente: adaptado de Lip et al.⁸⁴

1.5.3. Antiagregantes

La antiagregación no es efectiva para prevenir el trombembolismo en pacientes con FA. Múltiples ensayos clínicos aleatorizados han demostrado la superioridad de la anticoagulación (tanto AVK como ACOD) frente a aspirina en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con riesgo moderado o alto (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2), mientras que el riesgo hemorrágico es similar con ambos regímenes de tratamiento^{12,86,87}. A pesar de esto, una proporción importante de pacientes recibe antiagregación en lugar de anticoagulación, en contra de la evidencia y de las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{25,56,88,89}.

En otro escenario encontramos a pacientes que reciben tratamiento simultáneo con anticoagulantes y antiagregantes y que, en muchos casos, estarían sometidos a un exceso de riesgo hemorrágico sin beneficios desde el punto de vista de protección trombótica. Las guías de práctica clínica²⁶ recomiendan la asociación de antiagregación a la anticoagulación en pacientes con FA sometidos a revascularización coronaria percutánea para prevenir la trombosis del stent o tras un síndrome coronario agudo hasta 1 año, y continuar con anticoagulación en monoterapia a partir de los 12 meses en la mayoría de los pacientes. Los pacientes con FA e indicación de anticoagulación oral crónica presentan a menudo aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, lo que les confiere un alto riesgo de ictus, infarto de miocardio y muerte cardiovascular y favorece la prescripción concomitante de antiplaquetarios^{13,90-97}. De hecho, la combinación de estos fármacos es común tanto en ensayos clínicos aleatorizados como en registros de vida real⁹⁸⁻¹⁰⁶.

En pacientes tratados con AVK, la antiagregación concomitante no ha demostrado beneficios en cuanto a protección frente a eventos isquémicos, pero sí se asocia a un incremento significativo del riesgo hemorrágico. Este perfil desfavorable de riesgo-beneficio es lógicamente aún más manifiesto en pacientes sin indicación aparente de antiagregación, que supusieron más de la mitad de los pacientes en los que se prescribieron estos fármacos en el registro GARFIELD-AF, el mayor registro prospectivo de pacientes con FA y al menos un factor de riesgo de ictus¹⁰⁶. En el análisis de este registro realizado por Fox y colaboradores, el 12,5% de los más de 50.000 pacientes incluidos recibió anticoagulación con antiagregación concomitante, de los cuales más de la mitad no presentaba una clara indicación (enfermedad coronaria o vasculopatía

periférica). Los pacientes tratados con esta combinación presentaron mayor incidencia de eventos adversos como ictus, sangrado y muerte, antes y tras ajustar por comorbilidades y tratamientos de base, tanto a corto (3 meses) como a más largo plazo (12 meses), y sin reducción del riesgo de síndrome coronario agudo.

Con respecto a los ACOD, estos fármacos han demostrado ser igualmente eficaces y seguros en la prevención del ictus en pacientes con FA y enfermedad aterosclerótica establecida tanto en ensayos clínicos como en vida real¹⁰⁷⁻¹¹¹. Sin embargo, la evidencia disponible en cuanto a la efectividad y seguridad de la antiagregación concomitante con estos fármacos proviene fundamentalmente de análisis *post-hoc* de los ensayos clínicos aleatorizados^{98-101,112}, con resultados en la misma línea que con AVK: incremento de las tasas de sangrado mayor sin beneficio en cuanto a eventos trombóticos. Recientemente, el estudio OAC-ALONE aleatorizó a pacientes con FA y enfermedad coronaria estable a anticoagulación (warfarina 75,2% y ACOD 24,8%) en monoterapia frente a anticoagulación con antiagregación simple, sin arrojar resultados concluyentes debido a su baja potencia estadística tras ser prematuramente interrumpido por lento reclutamiento¹¹².

1.6. Justificación de la tesis

En los pacientes con FA que inician anticoagulación oral existen numerosas condiciones que van influir en el desarrollo de eventos clínicos adversos y que deben tenerse en cuenta para realizar un correcto balance del riesgo-beneficio de nuestra intervención. Esta tesis tratará de profundizar en la influencia de la enfermedad valvular y la antiagregación concomitante en el desarrollo de eventos clínicos adversos en estos pacientes.

Los ensayos clínicos con ACOD incluyeron una proporción importante de pacientes con valvulopatías y su influencia ha sido estudiada en análisis *post-hoc*. Sin embargo, la prevalencia en la práctica clínica real de pacientes con valvulopatías que no contraindican el uso de estos fármacos no es bien conocida y la información sobre su influencia en los eventos es escasa.

Por otro lado, aunque la asociación entre la estenosis aórtica y la hemorragia digestiva es conocida, esta valvulopatía no se encuentra recogida específicamente como factor de riesgo hemorrágico ni existen consideraciones específicas al respecto en las guías de práctica clínica. Dado que no es un escenario infrecuente, parece relevante profundizar en esta asociación y tratar de determinar su valor en la estratificación del riesgo hemorrágico.

Es importante destacar que la mayor parte de la información sobre el papel de la antiagregación concomitante en pacientes anticoagulados por FA procede de estudios con AVK, mientras que casi toda la información disponible en pacientes tratados ACOD procede de sub-análisis de los ensayos clínicos. Sin embargo, el perfil de los pacientes de los ensayos clínicos puede diferir del de los pacientes de nuestra práctica clínica y esto puede tener implicaciones pronósticas que deben evaluarse.

Por último, considero relevante llevar a cabo registros locales como el que ha permitido desarrollar esta tesis, ya que suponen una forma de monitorizar nuestras actuaciones, medir el grado de adherencia a las recomendaciones de las sociedades científicas y evaluar nuestros resultados, permitiendo así planificar estrategias de mejora.

1.7. Referencias

1. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Apr;67(4):259–69.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–47.
3. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1807–24.
4. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):2N–9N.
5. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2412–20.
6. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2803–17.
7. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359–64.

8. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–52.
9. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):371–8.
10. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(1):29–35.
11. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):107–14.
12. 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(12):857–67.
13. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840–4.
14. Winter Y, Wolfram C, Schaeg M, et al. Evaluation of costs and outcome in cardioembolic stroke or TIA. *J Neurol*. 2009;256(6):954–63.
15. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155–66.
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(13):1449–57.

17. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med.* 1992;116(1):1–5.
18. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace.* 2006;8(9):651–745.
19. Hughes M, Lip GY, Guideline Development Group, National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary and Secondary Care, National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost.* 2008;99(2):295–304.
20. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69(6):546–54.
21. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:344–51.
22. 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(22):2864–70.
23. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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). Europace. 2010;12(10):1360-1420.
 24. 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(22):2864–70.
 25. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010 Feb;137(2):263–72.
 26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). Eur Heart J. 2016;37(38):2893-2962.
 27. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.

28. 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;3:692–694.
29. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*. 2011;13(5):723–46.
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100.
31. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 395–401.
32. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 3258–3264.
33. Caro Martinez C, Andreu Cayuelas JM, Flores Blanco PJ, et al. Comparison of bleeding risk scores in patients with nonvalvular atrial

fibrillation starting direct oral anticoagulants. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70: 878–880.

34. Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, et al. Comparison between 3 bleeding scoring systems in nonvalvular atrial fibrillation patients. What can the new ORBIT score provide? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69: 1112–1114.
35. Donze J, Rodondi N, Waeber G, et al. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med* 2012; 125: 1095–1102.
36. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, et al. Comparison of the CHA2DS2-VASc, CHADS2, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA risk scores in predicting non-vitamin K antagonist oral anticoagulants-associated bleeding in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2017; 120: 1549–1556.
37. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet Lond Engl*. 2016 Aug 20;388(10046):806–17.
38. Overvad TF, Larsen TB, Albertsen IE, Rasmussen LH, Lip GY. Balancing bleeding and thrombotic risk with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(12):1619–29.
39. Omran H, Bauersachs R, Rübenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER). *Thromb Haemost*. 2012;108(1):65–73.

40. Lip GY, Lin H-J, Hsu H-C, et al. Comparative assessment of the HAS-BLED score with other published bleeding risk scoring schemes, for intracranial haemorrhage risk in a non-atrial fibrillation population: the Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1832–6.
41. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost.* 2011;106(4):572–84.
42. Lip GYH, Jensen M, Melgaard L, et al. Stroke and bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: evaluating “valvular heart disease” in a nationwide cohort study. *Europace* 2019; 21: 33–40.
43. 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(5):476–84.
44. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study. *Eur Heart J* 2013;34:1061–1067.
45. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey J-Y, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2008;29(9):1181–9.

46. Bassand J-P, Accetta G, Camm AJ, et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2882-9.
47. Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, et al. Causes of Death and Influencing Factors in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2016;129(12):1278-87.
48. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández A-I, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2508–2521.
49. Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naïve atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace*. 2015;17:187–193.
50. Moreno-Arribas J, Bertomeu-González V, Anguita-Sanchez M, et al. Choice of new oral anticoagulant agents versus vitamin k antagonists in atrial fibrillation: FANTASIA Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21:150–156.
51. Caro Martinez C, Andreu Cayuelas JM, Elvira Ruiz G, Albendin Iglesias H, Garcia Alberola A, Manzano Fernandez S. Causes and Predictors of Death in Atrial Fibrillation Patients Initiating Treatment With Direct Oral Anticoagulants, *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71:500-503
52. Petty GW, Khandheria BK, Whisnant JP, et al. Predictors of cerebrovascular events and death among patients with valvular heart disease: A population-based study. *Stroke*. 2000;31:2628-35.

53. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–434.
54. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496.
55. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438–2488.
56. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434.
57. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study, *Lancet* 2006;368:1005-1011.
58. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151.
59. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.
60. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
61. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in

- patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104.
62. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1363–1371.
 63. Moretti M, Fabris E, Morosin M, et al. Prognostic significance of atrial fibrillation and severity of symptoms of heart failure in patients with low gradient aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014;114:1722–1728.
 64. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988;19:937–941.
 65. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg*. 2007;84:434–442.
 66. Maan A, Heist EK, Passeri J, et al. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2015;115:220–226.
 67. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol*. 2013;168:4093–4097.
 68. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791.
 69. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace*. 2014;16:1720–1725.
 70. De Caterina R, Camm AJ. What is «valvular» atrial fibrillation? A

reappraisal. *Eur Heart J*. 2014;35:3328–3335.

71. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 2016;134:589–598.
72. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35:3377–3385.
73. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2015;132:624–632.
74. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1372–1382.
75. Weaver GA, Alpern HD, Davis JS, et al. Gastrointestinal angiodysplasia associated with aortic valve disease: part of a spectrum of angiodysplasia of the gut. *Gastroenterology* 1979; 77: 1–11.
76. Bourdette D, Greenberg B. Twelve-year history of gastrointestinal bleeding in a patient with calcific aortic stenosis and hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 77–79.
77. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the

link? Lancet 1992; 340: 35–37.

78. Anguita M, Bertomeu-Martínez V, Cequier Fillat A; en representación de los investigadores del estudio CALIFA Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia del mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:761–68.
79. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, et al; FANTASIAS study Investigators. Quality of Anticoagulation With Vitamin K Antagonists. *Clin Cardiol.* 2015;38:357-64.
80. Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:789–98.
81. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2014 Mar 15;383(9921):955–62.
82. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-world setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2017;48(9):2494-2503.
83. Graham DJ, Baro E, Zhang R, et al. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(5):596-604.e11.

84. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933-2944.
85. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–1393.
86. Freedman SB, Gersh BJ, Lip GY. Misperceptions of aspirin efficacy and safety may perpetuate anticoagulant underutilization in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(11):653-656.
87. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006186. doi(3):CD006186.
88. Ley Leyden JM, Kleinig TJ, Newbury J, et al. Adelaide stroke incidence study: Declining stroke rates but many preventable cardioembolic strokes. *Stroke*. 2013;44(5):1226-1231.
89. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy K, et al. Aspirin instead of oral anticoagulant prescription in atrial fibrillation Patients—At Risk for stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2913-2923.
90. The AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM study. *Am Heart J*. 2002;143:991- 1001.
91. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ*. 1995;311:1361- 1363.

92. 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- 484
93. Violi F, Lip GY, Basili S. Peripheral artery disease and atrial fibrillation: a potentially dangerous combination. *Intern Emerg Med.* 2011;7:213- 218.
94. Violi F, Davi G, Hiatt W, et al. Prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle- brachial index in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2255- 2256.
95. Kraleov S, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggreffe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first- time coronary angiography. *PLoS ONE.* 2011;6:e24964.
96. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G. Combined oral anticoagulants and antiplatelets: benefits and risks. *Intern Emerg Med.* 2010;5:281- 290.
97. Lin YS, Tung TH, Wang J, et al. Peripheral arterial disease and atrial fibrillation and risk of stroke, heart failure hospitalization and cardiovascular death: a nationwide cohort study. *Int J Cardiol.* 2016;203:204- 211.
98. Shah R, Hellkamp A, Lokhnygina Y, et al. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: findings from the ROCKET AF trial. *Am Heart J.* 2016;179:77- 86.
99. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35:224- 232.

100. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long- Term Anticoagulation Therapy (RE- LY) trial. *Circulation*. 2013;127:634- 640.
101. Xu H, Ruff CT, Giugliano RP, et al. Concomitant use of single antiplatelet therapy with edoxaban or warfarin in patients with atrial fibrillation: analysis from the ENGAGE AF- TIMI48 trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002587>.
102. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2014;129:1577- 1585.
103. Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, et al. Vitamin K antagonists with or without long- term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: association with ischemic and bleeding events. *Clin Cardiol*. 2017;40:932- 939.
104. Rivera- Caravaca JM, Marin F, Esteve- Pastor MA, et al. Antiplatelet therapy combined with acenocoumarol in relation to major bleeding, ischaemic stroke and mortality. *Int J Clin Pract*. 2018;72:e13069.
105. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT- AF) registry. *Circulation*. 2013;128:721- 728.

106. Fox KAA, Velentgas P, Camm AJ, et al. Outcomes associated with oral anticoagulants plus antiplatelets in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e200107.
107. Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non- valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J*. 2014;35:242- 249.
108. Hu PT, Lopes RD, Stevens SR, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and peripheral artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004699>.
109. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*. 2013;170:215- 220.
110. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE- LY (Randomized Evaluation of Long- Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669- 676.
111. Lopes RD, Steffel J, Di Fusco M, et al. Effectiveness and safety of anticoagulants in adults with non- valvular atrial fibrillation and concomitant coronary/peripheral artery disease. *Am J Med*. 2018;131:1075- 1085.e4.
112. Kumar S, Danik SB, Altman RK, et al. Non- vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiplatelet therapy for stroke prevention in patients

with atrial fibrillation: a meta- analysis of randomized controlled trials.
Cardiol Rev. 2016;24:218- 223.

113. Matsumura- Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, et al. Open- label randomized trial comparing oral anticoagulation with and without single antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease beyond 1 year after coronary stent implantation. Circulation. 2019;139:604- 616.

2. Hipótesis

1. Entre los pacientes con FA que inician ACOD en vida real existe una elevada prevalencia de valvulopatías moderadas o graves, y su presencia se asocia a un peor pronóstico, con mayores tasas de eventos tromboembólicos, hemorrágicos y de mortalidad.
2. La estenosis aórtica se asocia a un mayor riesgo de sangrado mayor en pacientes con FA que inician anticoagulación oral, y su adición a las escalas de riesgo hemorrágico podría mejorar su capacidad predictiva.
3. Existen pacientes con FA sin antecedente de evento isquémico reciente en los que se inician ACOD con antiagregación concomitante, en contra de las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Este régimen antitrombótico, al igual que con AVK, incrementaría el riesgo de sangrado mayor sin reducir eventos isquémicos o mortalidad.

3. Objetivos

Los objetivos de la presente tesis son los siguientes:

1. Evaluar la prevalencia de valvulopatías en pacientes con FA que inician ACOD en vida real.
2. Evaluar la influencia de la enfermedad valvular en los eventos clínicos en estos pacientes.
3. Estudiar la asociación de la estenosis valvular aórtica con las complicaciones hemorrágicas mayores en pacientes con FA que inician anticoagulación oral.
4. Evaluar el valor predictivo adicional de la estenosis valvular aórtica sobre las escalas de riesgo hemorrágico para predecir sangrado mayor en estos pacientes.
5. Evaluar la prevalencia de tratamiento concomitante con antiagregantes en pacientes con FA sin antecedente de evento isquémico reciente que inician ACOD en vida real.
6. Evaluar la eficacia de la antiagregación concomitante en pacientes con FA sin antecedente de evento isquémico reciente que inician ACOD en vida real.
7. Evaluar la seguridad de la antiagregación concomitante en pacientes con FA sin antecedente de evento isquémico reciente que inician estos fármacos.

4. Métodos

4.1. Diseño

Los tres artículos que constituyen esta tesis son estudios observacionales con un diseño de cohorte retrospectiva con el que se pretende evaluar la incidencia de eventos clínicos adversos (isquémicos, hemorrágicos y muerte) en la población estudiada, la influencia de la enfermedad valvular y de la antiagregación concomitante en los mismos, y la capacidad predictiva de las escalas de riesgo hemorrágico para predecir las complicaciones hemorrágicas mayores.

4.2. Población de estudio

La población estudiada procede de un registro retrospectivo y multicéntrico. La selección de los pacientes del registro se realizó mediante el sistema de información de prestación farmacéutica del Servicio Murciano de Salud y Servicio Valenciano de Salud que contiene información de todas las recetas médicas y de dispensación de las áreas de salud evaluadas. Durante el periodo del 1 de enero de 2013 y el 31 diciembre de 2016 se incluyeron consecutivamente todos los pacientes con FA a los que se les prescribió un anticoagulante oral (AVK o ACOD) por primera vez en las áreas de salud del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia y Hospital de la Vega Baja de Orihuela. Los pacientes fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión expuestos a continuación.

Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de FA no valvular en los que se inicia tratamiento anticoagulante oral (AVK o ACOD) por primera vez.

Criterios de exclusión

- Indicación de anticoagulación diferente a la FA.
- Indicación de anticoagulación oral con el objetivo de cardioversión eléctrica o farmacológica en pacientes sin indicación de anticoagulación oral a largo plazo.
- Pacientes afectados de miocardiopatía hipertrófica.
- Estenosis mitral de origen reumático de grado moderado o severo.
- Pacientes portadores de prótesis valvular mecánica.
- Pacientes en los que la recogida de datos no ha sido posible.

Los criterios de inclusión y exclusión adicionales utilizados para la selección de la muestra estudiada en cada artículo vienen detallados en su sección de Métodos correspondiente.

4.3. Tamaño muestral

El tamaño de la muestra estuvo condicionado por el número de sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y no fueron excluidos durante el periodo de 4 años de registro. Debido a que se registraron todos los sujetos posibles durante el periodo de inclusión establecido, no se calculó el tamaño muestral a través de métodos estadísticos.

4.4. Fuentes de información y técnica de recogida de datos

Fuentes de datos

La fuente de obtención de datos para esta investigación se ha basado en las historias clínicas digitalizadas en los hospitales participantes y en los centros de atención primaria de las áreas de salud correspondientes a los hospitales.

Instrumentos para la recogida de datos

Se recogió información de la historia clínica electrónica. Para ello se utilizaron los siguientes programas informáticos, proporcionados por la Agencia Valenciana de Salud y el Servicio Murciano de Salud:

- Mizar®: Sistema para la información y gestión de los ingresos hospitalarios y visitas a Urgencias en cualquier hospital de la provincia de Alicante y los resultados de pruebas de laboratorio y radiológicas.
- Abucasis®: Sistema para la gestión sanitaria desarrollado para la Agencia Valenciana de Salud, que integra la información de atención primaria y especializada.
- Base de datos de ecocardiogramas Hospital de la Vega Baja: Programa realizado en FileMaker que recoge los datos de las ecocardiografías realizadas por el Servicio de Cardiología del Hospital de la Vega Baja.
- Blue®: Sistema para la gestión y control de productos de hemodonación en el Hospital de la Vega Baja.
- Ágora Plus® (INFO-Servicio Murciano de Salud, Murcia, España) y SELENE® (Siemens Health Services, Madrid, España): Sistemas para la gestión sanitaria desarrollados para la Servicio Murciano de Salud, que integran la información de atención primaria y especializada

- Xcelera® (PhilipsMedical Systems): Sistema de gestión y almacenamiento de imágenes.

La recogida de datos extraídos de los informes que figuran en los servicios antes mencionados se realizó sobre un cuaderno de recogida de datos diseñado para este propósito, y que contiene precodificadas las variables de estudio. Los cuadernos de recogida de datos fueron debidamente custodiados. No se recogieron los nombres ni las iniciales de los sujetos ni se facilitaron datos a terceras personas ajenas al estudio.

Controles de calidad de los datos recogidos

Dado que los datos del estudio proceden de las historias clínicas digitalizadas no diseñadas para tal fin, la calidad de la información recogida dependerá de los distintos errores que puedan haber coincidido en la historia clínica, en la entrevista clínica y en el uso de otras fuentes de información sobre la evolución del paciente. También dependerá de las personas que realizaron tal actividad y todo el proceso de análisis podría ser erróneo si los datos no son recogidos correctamente, por ello se realizó:

- A. En las fases previas al inicio de la recogida de datos: se formó y entrenó adecuadamente a las personas responsables de la recogida de datos.
- B. Durante la recogida de datos: se procedió al control, revisión y corrección de errores e inconsistencias subsanables de todos y cada uno de los cuadernos de recogida de datos. Todos los controles metodológicos y de calidad, previos a los análisis principales y a la fase

de interpretación de los datos, se realizaron utilizando las técnicas habituales de detección y corrección de errores.

C. Durante el análisis de los datos recogidos: se llevó a cabo un control de la información obtenida realizada como parte integrante y previa al análisis estadístico de los datos. Este control de la información obtenida implicó cuatro fases:

1. Introducción de datos en el ordenador.
2. Depuración de los datos.
3. Transformación de los datos.
4. Análisis exploratorio o análisis preliminar de los datos.

4.5. Análisis estadístico

Las consideraciones estadísticas vienen detalladas en la sección de Métodos correspondiente de cada artículo.

5. Publicaciones

Artículo 1: Prevalencia e implicación pronóstica de la enfermedad valvular en pacientes con fibrilación auricular que inician anticoagulantes orales.

Publicado en: Revista Española de Cardiología

Resumen

Introducción y objetivos: La enfermedad valvular en pacientes con fibrilación auricular incluidos en ensayos clínicos con anticoagulantes orales directos (ACOD) es frecuente y se asocia a un peor pronóstico. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la prevalencia de valvulopatía y su influencia sobre la aparición de eventos clínicos en práctica clínica real.

Métodos: Se trata de un registro multicéntrico retrospectivo que incluyó 2297 pacientes consecutivos con fibrilación auricular no valvular que iniciaron un ACOD entre enero de 2013 y diciembre de 2016. La enfermedad valvular significativa se definió como afectación moderada o severa. El evento principal de estudio fue la combinación de muerte, ictus o accidente isquémico transitorio (AIT)/embolia sistémica o hemorragia mayor. Se realizó un análisis de riesgos competitivos mediante un modelo de regresión de Fine y Gray, siendo la muerte el evento competitivo.

Resultados: Un total de 499 (21,7%) pacientes presentaron valvulopatía significativa, siendo la insuficiencia mitral la más frecuente (315 pacientes, 13,7%). Los pacientes con valvulopatía fueron de mayor edad y presentaron mayor comorbilidad. Tras el análisis multivariante, la enfermedad valvular significativa fue predictora del evento combinado (HR 1,54; IC 95% 1,22-1,94; $p < 0,001$), muerte (HR 1,44; IC 95% 1,09-1,91, $p = 0,010$) y hemorragia mayor

(HR 1,85; IC 95% 1,23-2,79, $p = 0,003$); sin embargo, no se encontró asociación con los eventos tromboembólicos ($p > 0,05$).

Conclusiones: En pacientes con FANV que inician ACOD, la presencia de enfermedad valvular significativa es frecuente y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad, ictus o AIT/embolia sistémica o complicaciones hemorrágicas. Estos hallazgos no sólo confirman los resultados de los ensayos clínicos en este tipo de pacientes, sino que además los expande al ámbito de práctica clínica real.

Palabras clave

Anticoagulantes directos, fibrilación auricular, enfermedad valvular.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.08.006>

Artículo 2: Aortic valve stenosis provides complementary information to bleeding risk scores in non-valvular atrial fibrillation patients initiating anticoagulation

Publicado en: Journal of Geriatric Cardiology

Abstract

Background: The identification of modifiable bleeding risk factors may be of relevance. The aim is to evaluate if aortic stenosis (AS) provides additional information to bleeding risk scores for predicting major bleeding (MB) in non-valvular atrial fibrillation (AF).

Methods: We designed a retrospective multi-center study including 2880 consecutive non-valvular AF patients initiating oral anticoagulation between January 2013 and December 2016. AS was defined as moderate or severe according to European echocardiography guidelines criteria. HASBLED, ATRIA and ORBIT scores were used to evaluate the bleeding risk. MB was defined according to the International Society on Thrombosis and Haemostasia criteria and registered at 18 months of follow-up.

Results: 168 (5.8%) patients had AS. Patients with AS had higher risk for MB compared to those without AS (HR = 2.13, 95%CI 1.40-3.23, $p < 0.001$). Patients without AS and low-intermediate bleeding risk (0 points) showed the lowest MB rate, whereas the MB rate observed among patients with AS and high bleeding risk (2 points) was the highest one. Discrimination and reclassification analyses showed that AS provided additional information to bleeding risk scores for predicting MB at 18 months of follow-up.

Conclusions: In this population, AS was associated with an increased risk for MB at midterm follow-up. The three scoring systems showed a moderate discriminatory ability for MB. Moreover, the addition of AS was associated with a significant improvement in their predictive accuracy. We suggest that the presence of this valvulopathy should be taken into account for bleeding risk assessment.

Keywords: aortic stenosis, atrial fibrillation, major bleeding, anticoagulants, valvular disease

URL: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.03.005

Artículo 3: Effect of concomitant antiplatelet therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation initiating non-vitamin K antagonists

Publicado en: European Journal of Clinical Investigation

Abstract

Background: Antiplatelet therapy (APT) use in combination with oral anticoagulation is common among patients with atrial fibrillation, but there is scarce information regarding its effect on outcomes in patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC). We aimed to evaluate the safety and efficacy of APT use in a “real-world” cohort of non-valvular atrial fibrillation (NVAF) patients initiating NOAC.

Design: We conducted a retrospective multicentre study including 2361 consecutive NVAF patients initiating NOAC between January 2013 and December 2016. Patients with an acute ischaemic event within the last 12 months (acute coronary syndrome, stroke or revascularization) were excluded. Patients were followed-up and all clinical events were recorded at 3 months. The primary outcome of the study was major bleeding and the secondary outcomes were stroke, non-fatal myocardial infarction, intracranial bleeding and death.

Results: One hundred forty-five (6.1%) patients received concomitant APT, and aspirin was the most common (79%). At 3 months, 25 (1.1%) patients had major bleeding, 8 (0.3%) had non-fatal myocardial infarction, 7 (0.3%) had ischemic stroke and 40 (1.7%) died. After multivariate adjustment, concomitant APT was associated with higher risk for major bleeding (HR = 3.62, CI95%

1.32-9.89; $p=0.012$), but was not associated with a higher risk of other clinical outcomes.

Conclusions: Concomitant APT use is uncommon among these patients and does not seem to be associated with lower rates of ischaemic events or death. However, there are signals for an increased risk of bleeding, which reinforces current guideline recommendations.

Keywords: Atrial fibrillation, antiplatelet, major bleeding, non-vitamin K antagonist, oral anticoagulants.

URL: <https://doi.org/10.1111/eci.13161>

6. Conclusiones

1. Los pacientes con FA que inician tratamiento con ACOD en la práctica clínica real tienen una elevada prevalencia de valvulopatías moderadas o severas, siendo la insuficiencia mitral la más frecuente de ellas, seguida de la estenosis aórtica y la insuficiencia aórtica.
2. En estos pacientes, la presencia de enfermedad valvular se asocia con un perfil clínico desfavorable y a un mayor riesgo de muerte y complicaciones hemorrágicas mayores, sin diferencias en cuanto a eventos tromboembólicos.
3. En pacientes con FA que inician anticoagulación oral, la presencia de estenosis aórtica moderada o severa no es infrecuente y se asocia a un mayor riesgo de sangrado mayor.
4. La adición de la estenosis valvular aórtica a las escalas de riesgo hemorrágico mejora su capacidad predictiva.
5. La prescripción de antiagregación concomitante es poco frecuente en una cohorte contemporánea de pacientes con FA sin antecedente de evento isquémico reciente que inician ACOD.
6. En estos pacientes, el uso concomitante de antiagregantes no parece reducir el riesgo de eventos isquémicos o muerte, al menos a corto plazo.

7. El uso concomitante de antiagregantes sí se asocia, por contra, a un incremento del riesgo de sangrado mayor en estos pacientes.

7. Apéndice

7.1. Cartas de aceptación de las publicaciones

Artículo 1

Date: 09/08/2018
To: "Sergio Manzano-Fernández" sergiomanzanofernandez@gmail.com
From: "Rev Esp Cardiol" eesserver@eesmail.elsevier.com
Reply To: "Rev Esp Cardiol" rec@revescardiol.org
Subject: Decisión artículo

Ref. No.: REC-D-18-00377R3

Título: Prevalencia e implicación pronóstica de la enfermedad valvular en pacientes con fibrilación auricular que inician anticoagulantes orales

Estimado Dr. Manzano-Fernández:

Tenemos el placer de comunicarle que su artículo de ref. REC-D-18-00377R3 ha sido aceptado para publicación en nuestra Revista.

En un futuro nuestra editorial le enviará pruebas de autor que usted deberá corregir. Tras este paso, tenga en cuenta que su artículo no se corregirá exhaustivamente, aunque sí pasará un proceso de corrección estilística. Tan pronto como su artículo esté publicado ahead of print, recibirá un correo de nuestra editorial notificándosele.

Le comunicamos que la edición impresa de Rev Esp Cardiol (disponible únicamente en español) se publica en blanco y negro, aunque nuestra edición digital (en español e inglés, www.revescardiol.org) está disponible a todo color. Si prefiere que las figuras en su artículo impreso se publiquen en color habrá de abonar 600EUR en concepto de gastos de producción antes de la recepción de pruebas de autor. Para ello, por favor envíe un correo electrónico a recsec@elsevier.com indicando su nombre y apellidos, domicilio fiscal, DNI y el número de referencia de su artículo que figura en la cabecera de este correo. Nuestra editorial se pondrá en contacto con usted lo antes posible con las instrucciones a seguir.

Muchas gracias por enviar su trabajo a Revista Española de Cardiología.

Reciba un cordial saludo,

Ignacio Ferreira-González
Editor Jefe

Emad Abu-Assi
Miguel Ángel Arias
Pastora Gallego
Ángel Sánchez-Recalde
Editores Asociados

Artículo 2

Manuscript Acceptance-JGC online system

2 mensajes

Journal of Geriatric Cardiology <jgc@jgc301.com>
Para: gineselvira89@gmail.com

20 de febrero de 2020, 2:52

Dear Dr. Gines,

After consideration, I am pleased to tell you that your manuscript No. 20191008001, entitled

Aortic valve stenosis provides complementary information to bleeding risk scores in non-valvular atrial fibrillation patients initiating anticoagulation

has been accepted for publication in Journal of Geriatric Cardiology (JGC). JGC is a monthly, open-access and peer-reviewed journal published by China Science Publishing Group™.

We will contact you soon with regard to proofs and other business matters.

Thanking you once again for having submitted your manuscript to JGC, and we look forward to your continued contributions to our journal.

Yun-Dai CHEN, MD, PhD
Editor-in-Chief
Journal of Geriatric Cardiology

Institute of Geriatric Cardiology,
Chinese PLA General Hospital,
28 Fuxing Road, 100853 Beijing, China
Telephone: +86-10-68295464
Fax: +86-10-66936756
Email: jgc@jgc301.com
<http://www.jgc301.com/ch/index.aspx>
<http://jgc301.ijournals.cn/ch/index.aspx>

February 20, 2020

Artículo 3

Decision Letter (EJCI-2019-0160.R1)

From: ejci.editor@gmail.com

To: sergiosmf13@hotmail.com

CC:

Subject: Manuscript accepted for publication (EJCI-2019-0160.R1)

Body: 31-July-2019

Dear Dr. Manzano-Fernandez

I am pleased to confirm that your paper has been accepted for publication in the European Journal of Clinical Investigation.

Your article cannot be published until the publisher has received the appropriate signed licence agreement. Within the next few days the corresponding author will receive an email from Wiley's Author Services system which will ask them to log in and will present them with the appropriate licence for completion.

It is important that all electronic artwork has been supplied to the editorial office in the correct format and resolution (TIFF, EPS or PDF: 300 dpi for photographic images, 600 dpi for line art). For further assistance please go to <http://www.blackwellpublishing.com/bauthor/illustration.asp>.

Your paper will now be passed to the production department and proofs will follow in due course.

Proofs will be sent via e-mail as an Acrobat PDF (portable document format) file. The e-mail server must be able to accept attachments up to 4 MB in size. Acrobat Reader will be required in order to read this file.

Please inform the Editorial Office of a change in address.

Proofs will be posted if no e-mail address is available, but this will inevitably lead to a delay in publication.

Thank you for supporting the European Journal of Clinical Investigation!

Yours sincerely

Dr. John P. A. Ioannidis
Editor in Chief

Date Sent: 31-Jul-2019

7.2. Comunicaciones a congresos

Hasta el momento de presentación de esta tesis se han presentado tres comunicaciones en el congreso nacional de Cardiología y que anticipaban el contenido de los trabajos incluidos en ella:

1. Caro Martínez C, Elvira Ruiz G, Lova Navarro A, Arregui Montoya F, Albendín Iglesias H, Galindo Rueda MM, Cerezo Manchado JJ, Flores Blanco PJ, Bailén Lorenzo JL, García Alberola A, Manzano Fernández S. Implicación pronóstica de la enfermedad valvular en pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician anticoagulantes orales directos. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(Supl 1):222
2. Elvira Ruiz G, Muñoz Franco F, Caro Martínez C, Flores Blanco PJ, Arregui Montoya F, Lova Navarro A, Albendín Iglesias H, Cerezo Manchado JJ, Navarro Almenzar B, García Iniesta N, Morga Garre S, Galindo Rueda MM, Bailén Lorenzo JL, García Alberola A, Manzano Fernández S. Valor complementario de la estenosis valvular aórtica sobre las escalas de riesgo hemorrágico en pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician anticoagulación oral. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(Supl 1):194
3. Elvira Ruiz G, Lova Navarro A, Caro Martínez C, Flores Blanco PJ, Arregui Montoya F, Albendín Iglesias H, Vázquez Andrés DA, Cerezo Manchado JJ, Navarro Almenzar B, García Iniesta N, Morga Garre S, Galindo Rueda MM, Bailén Lorenzo JL, García Alberola A, Manzano

Fernández S. Efecto del uso concomitante de antiagregantes en pacientes con fibrilación auricular no valvular que inician anticoagulantes orales directos. Rev Esp Cardiol. 2019;72(Supl 1):277

7.3. Índice de impacto de las publicaciones

Artículo 1

InCites Journal Citation Reports

Clarivate Analytics

Home > Journal Profile

REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA

ISSN: 0300-8932

eISSN: 1579-2242

EDICIONES DOYMA S A

TRAV DE GRACIA 17-21, 08021 BARCELONA, SPAIN

SPAIN

TITLES

ISO: Rev. Esp. Cardiol.

JCR Abbrev: REV ESP CARDIOL

LANGUAGES

Spanish

CATEGORIES

CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS -- SCIE

PUBLICATION FREQUENCY

12 issues/year

Go to Journal Table of Contents

Go to Ulrich's

Printable Version

Current Year

2017

All Years

Key Indicators - All Years

Export

Customize columns

Year	Total Cites	Journal Impact Factor	Impact Factor without Journal Self Cites	5 Year Impact Factor	Immediacy Index	Citable Items	% Articles in Citable Items	Average JIF Percentile
	Trend	Trend	Trend	Trend	Trend	Trend	Trend	Trend
2018	3,558	5.078	3.647	4.069	1.610	77	88.31	80.515
2017	3,338	5.166	3.408	3.831	1.655	84	91.67	80.078
2016	3,150	4.485	2.785	3.499	1.890	73	86.30	75.000
2015	2,758	4.596	2.635	3.104	1.214	84	96.43	82.661
2014	2,376	3.792	1.978	2.636	1.392	79	100.00	73.577

Artículo 2

InCites Journal Citation Reports

Clarivate Analytics

Home > Journal Profile

Journal of Geriatric Cardiology

ISSN: 1671-5411
SCIENCE PRESS
16 DONGHUANGCHENGGEN NORTH ST, BEIJING 100717, PEOPLES R CHINA
CHINA MAINLAND

[Go to Journal Table of Contents](#) [Go to Ulrich's](#) [Printable Version](#)

TITLES
ISO: J. Geriatr. Cardiol.
JCR Abbrev: J GERIATR CARDIOL

LANGUAGES
English

CATEGORIES
GERIATRICS & GERONTOLOGY -- SCIE
CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS -- SCIE

PUBLICATION FREQUENCY
4 issues/year

Current Year 2017 All Years

Key Indicators - All Years

Export ↗

Customize columns

Year ↕	Total Cites ↕	Journal Impact Factor ↕	Impact Factor without Journal Self Cites ↕	5 Year Impact Factor ↕	Immediacy Index ↕	Citable Items ↕	% Articles in Citable Items ↕	Average JIF Percentile ↕
	✓Trend	Trend	Trend	Trend	Trend	Trend	Trend	Trend
✓2018	917	1.763	1.676	1.892	0.190	79	82.28	27.993
2017	687	1.581	1.521	1.614	0.329	82	82.93	28.166
2016	558	1.806	1.500	1.709	0.320	125	91.20	29.847
2015	322	1.393	1.277	n/a	0.322	90	78.89	26.666

Artículo 3

[Home](#) > [Journal Profile](#)

EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION

ISSN: 0014-2972
eISSN: 1365-2362
WILEY
111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ
GERMANY (FED REP GER)

[Go to Journal Table of Contents](#) [Go to Ulrich's](#) [Printable Version](#)

TITLES
ISO: Eur. J. Clin. Invest.
JCR Abbrev: EUR J CLIN INVEST

LANGUAGES
English

CATEGORIES
MEDICINE, GENERAL & INTERNAL -- SCIE

MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL -- SCIE

PUBLICATION FREQUENCY
12 issues/year

Current Year 2017 [All Years](#)

Key Indicators - All Years								
Year	Total Cites	Journal Impact Factor	Impact Factor without Journal Self Cites	5 Year Impact Factor	Immediacy Index	Citable Items	% Articles in Citable Items	Average JIF Percentile
	Trend	Trend	Trend	Trend	Trend	Trend	Trend	Trend
2018	5,946	2.784	2.608	2.603	0.777	139	59.71	64.145
2017	6,089	3.086	2.878	2.707	0.663	98	86.73	68.598
2016	5,852	2.714	2.496	2.619	0.708	106	86.79	67.123
2015	5,717	2.687	2.555	2.741	0.544	149	67.79	70.363

