



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Valor predictivo de sangrado de las escalas HAS-BLED y ABC en pacientes con Fibrilación Auricular no Valvular que inician tratamiento con Nuevos Anticoagulantes Orales**

**Alumno: Ana Belén Martínez García**

**Tutor: Pascual Fernández Abellán**

**Curso: 2015-2016**

## RESUMEN

Objetivo: determinar la incidencia de eventos hemorrágicos en los pacientes con Fibrilación Auricular No Valvular (FANV) que inician tratamiento con Nuevos Anticoagulantes Orales (NACOs), y validar el valor predictivo positivo de sangrado de las escalas HAS-BLED y ABC. Diseño: estudio observacional de cohortes prospectivo. Ámbito: consulta de Anticoagulación de los Hospitales Universitarios Virgen de la Arrixaca (Murcia) y Santa Lucía (Cartagena, Murcia). Sujetos: pacientes mayores de 50 años con FANV con criterios de anticoagulación que no sean candidatos a cardioversión y que vayan a iniciar tratamiento con un NACO que de manera consecutiva sean remitidos a la consulta de Anticoagulación. Se les realizará un seguimiento mínimo de un año. Mediciones principales: incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores, estratificando a los pacientes en función del riesgo de sangrado según las escalas pronósticas. Variables a incluir: analíticas (determinación de biomarcadores implicados en la respuesta inflamatoria, daño cardíaco o renal), tipo de fármaco iniciado, características demográficas y clínicas, puntuación en las escalas HAS-BLED y ABC, y presencia de complicaciones hemorrágicas o de otra índole. Palabras Clave: sangrado \* anticoagulación \* escala pronóstica \* HAS-BLED \* fibrilación auricular \* ABC.

TITLE: Bleeding predictive value of HAS-BLED and ABC scores in non-valvular atrial fibrillation patients who start novel oral anticoagulants.

SUMMARY: Aim: To determine the incidence of major bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) starting treatment with novel oral anticoagulants, and validate the bleeding predictive value of HAS-BLED and ABC scores. Design: observational and prospective cohorts study. Setting: anticoagulation departments of the University Virgen Arrixaca Hospital (Murcia) and Santa Lucía Hospital (Cartagena, Murcia). Subjects: patients older than 50 years with non-valvular AF with criteria to start anticoagulation, no candidates to cardioversion and who consecutively will start treatment with novel oral anticoagulants and are referred to anticoagulation department. We will follow-up the patients at least one year. Measurements: incidence of major bleeding complications. We will stratify patients according to bleeding risk in the prognostic scales. Variables include: biomarkers (test results related to inflammatory response, cardiac or kidney damage), drug initiated, demographic and clinical characteristics of patients, score in the HAS-BLED and ABC scales, and presence of bleeding or other complications. Keywords: bleeding \* prediction tools \* anticoagulation \* atrial fibrillation \* HAS-BLED \* ABC.

## INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEORICO .....	1
Fármacos .....	1
Escala pronóstica de sangrado .....	3
JUSTIFICACION DEL ESTUDIO .....	6
HIPOTESIS .....	7
OBJETIVOS.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS .....	8
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	8
AMBITO DEL ESTUDIO.....	8
TIEMPO DE ESTUDIO .....	9
SUJETOS DEL ESTUDIO.....	9
VARIABLES DEL ESTUDIO .....	9
PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS .....	12
ANALISIS ESTADISTICO .....	12
DIFICULTADES Y LIMITACIONES .....	13
PLAN DE TRABAJO .....	13
PRIMER AÑO.....	13
SEGUNDO AÑO.....	14
CRONOGRAMA.....	14
ASPECTOS ETICOS .....	14
EXPERIENCIA DEL GRUPO INVESTIGADOR.....	14
MARCO ESTRATEGICO .....	15
PRESUPUESTO.....	16
BIBLIOGRAFIA .....	17
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	19
ANEXO 2. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS .....	21

## **INTRODUCCIÓN**

El tratamiento con Nuevos Anticoagulantes Orales (NACOs) es una alternativa eficaz y segura al tratamiento con fármacos anti-vitamina K (AVK) en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con Fibrilación Auricular. Sin embargo, el inicio de un tratamiento anticoagulante asocia un mayor riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas. Por ello, en la práctica clínica necesitamos herramientas que nos permitan estratificar a los pacientes en función del riesgo de sangrado.

## **MARCO TEORICO**

La Fibrilación Auricular no valvular (FANV) es la arritmia crónica más frecuente en la población. Se calcula que afecta a un 2% de la población, con una prevalencia mayor en hombres y que aumenta de manera lineal con la edad (del 4,2% entre 60 y 64 años hasta el 16,5% en los de edad  $\geq 85$  años,  $p < 0,001$ ), por lo que se estima que la padecen hasta un 8.5% de los mayores de 60 años (1). El riesgo de ictus isquémico en los pacientes con FANV es de hasta 5 veces superior al de la población general, y asocian un mayor riesgo de recurrencia, deterioro en la calidad de vida y mortalidad (2). Para prevenirlo, en aquellos pacientes con factores de riesgo embólico (Edad avanzada, Diabetes, Hipertensión Arterial, Insuficiencia Cardíaca, etc), está indicado el inicio de tratamiento antitrombótico (3).

## **Fármacos**

Hasta hace poco, el único tratamiento anticoagulante en la práctica clínica eran los fármacos AVK. Los más utilizados en nuestro entorno son el acenocumarol y la warfarina. Su eficacia se ha demostrado en multitud de estudios. En un metaanálisis de 29 ensayos clínicos realizado en 2007 se demostró que, comparado con el control, el tratamiento con warfarina y con fármacos antiagregantes disminuía el Riesgo relativo (RR) de presentar un ictus isquémico un 64 % (Intervalo de Confianza 95% [IC95%] de 49% a 74%) y un 22% (IC95%, 6%-35%), respectivamente. La terapia anticoagulante era más eficaz que el tratamiento antiagregante con una reducción del RR del 39% (IC95%, 22%-52%) (4). Sin embargo, estos fármacos a su vez presentan importantes inconvenientes: su respuesta no es predecible, se producen interacciones farmacológicas y dietéticas muy frecuentes, polimorfismos genéticos pueden causar diferencias en su metabolismo, su margen terapéutico es muy estrecho y tienen una vida media larga. Todas estas características hacen que los fármacos AVK requieran una monitorización

frecuente en el laboratorio y que provoquen un aumento del riesgo de sangrado. Las tasas de hemorragia mayor reportadas varían entre 1.3 a 7.2% al año (5). Dado que el riesgo de presentar una hemorragia mayor aumenta con la edad al igual que la aparición de FANV, el médico responsable del paciente se encuentra habitualmente ante un dilema y en ocasiones sobrevalora el riesgo hemorrágico del mismo, pudiendo estar infratratando con anticoagulantes orales.

En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales de acción directa, que presentan menos interacciones, acción rápida y respuesta predecible, por lo que no requieren monitorización. Estos fármacos han demostrado igual o mayor efectividad en la prevención de ictus y embolia sistémica en los pacientes con FANV, siendo más seguros. Actualmente son tres los fármacos con estas características comercializados.

Dabigatran (Pradaxa®), inhibidor directo de la trombina con metabolismo fundamentalmente renal (80%), mostró en el estudio randomizado RE-LY evidencia de que a dosis de 150 mg cada 12 horas, la tasa de ictus isquémico (1.11%) era menor que con el grupo de pacientes en tratamiento con warfarina y un INR entre 2 y 3 (1.71%), con un Hazard Ratio (HR) de 0.65 (6). No hubo diferencias significativas entre los sangrados a estas dosis (3.11% vs 3.36%) ni en la mortalidad (3.75% vs 4.13%). Entre las complicaciones descritas en este estudio, destacaron una mayor tasa de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) (0.53% vs 0.74%, p 0.048). De los tipos de sangrado descritos, en todos fueron más frecuentes con warfarina, salvo en el sangrado gastrointestinal mayor.

Rivaroxaban (Xarelto(R)), inhibidor directo del factor Xa con una eliminación 66% renal y una toma diaria, en el estudio ROCKET-AF demostró una menor tasa de eventos isquémicos en comparación con warfarina (2.1% vs 2.4%, HR 0.88, IC95% 0.74-1.03, p<0.001 para no inferioridad) (7). No hubo diferencias en las tasas de sangrado, salvo en la hemorragia intracraneal y en la hemorragia fatal, con menores eventos en el grupo de Rivaroxaban (0.2% vs. 0.5%, P=0.003).

También Apixaban (Eliquis(R)), inhibidor directo del factor Xa con eliminación 25% renal, demostró en el estudio ARISTOTLE una disminución de tasa de ictus y menor tasa de hemorragias con respecto a warfarina (1.27% vs 1.6%, HR 0.79; 2.13% vs 3.09%, HR 0.69) con la dosis de 5 mg cada 12 horas (8). Presentó mejores resultados

ante la tasa de mortalidad global (3.52 vs 3.94, HR 0.89; IC95% 0.8-0.75). Ante la franca mejoría de los resultados en comparación con warfarina, se realizó un subanálisis sugiriendo la menor utilidad de las escalas pronósticas de riesgo tromboembólico y de sangrado utilizadas en la práctica clínica habitual a la hora de iniciar tratamiento con apixaban (9).

No existen estudios comparativos entre estos fármacos, y existen diferencias metodológicas entre los estudios que los comparan con warfarina. Su uso se está generalizando rápidamente, por lo que con mayor frecuencia nos encontramos con pacientes que presentan complicaciones hemorrágicas secundarias a estos fármacos. Actualmente el antídoto para estos anticoagulantes está en fase de desarrollo y comercialización, y en la mayoría de laboratorios no se dispone de reactivos para realizar de manera rutinaria la determinación de su concentración en sangre, lo que dificulta el manejo de la hemorragia en estos pacientes una vez se ha establecido.

### **Escalas pronósticas de sangrado**

Varias han sido las escalas clínicas predictoras de sangrado desarrolladas incluyendo factores del tratamiento y del paciente. Estas escalas pueden ayudar al médico a dividir a los pacientes en categorías en función del riesgo/beneficio de iniciar un anticoagulante, bien sea al inicio o durante el tratamiento. Algunas de las más recientes son la escala HEMORR2HAGES, ATRIA, mORBIT y HAS-BLED (5).

En 1998 se describió la escala mORBIT, y ha sido validada en varios estudios prospectivos. Los pacientes se estratificaban en función de la siguiente puntuación: Edad >65 años, Accidente cerebrovascular (ACV) previo, sangrado gastrointestinal las dos semanas previas y una o más de las siguientes comorbilidades: infarto de miocardio reciente, hematocrito <30%, Creatinina >1.5mg/dL, o diabetes mellitus. Dada la avanzada edad de la mayoría de los pacientes con FANV, la mayoría ya se consideraban de riesgo intermedio. La escala HEMORR2HAGES (enfermedad hepática o renal, abuso de alcohol, enfermedad tumoral, edad>75 años, trombopenia, riesgo de resangrado, hipertensión arterial incontrolada, anemia, factores genéticos, riesgo de caída, ACV previo) descrito por Gage en 2006 utiliza valores como polimorfismos o determinaciones analíticas no siempre disponibles. El grupo ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) desarrolló en 2011 una nueva escala que aumentaba la puntuación con la presencia de anemia, de insuficiencia renal severa o la

edad >75 años, y concedía un punto a la historia de sangrado previo y a la hipertensión arterial (HTA).

La más utilizada en nuestro entorno es la escala HAS-BLED, desarrollada en 2010 por Lip et al, con 9 ítems clínicos (HTA, Alteración en la función renal y/o hepática, ictus isquémico previo, historia de sangrado previo, INR lábil, edad >65 años y toma de fármacos antiagregantes o alcohol) (10,11). Clasifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo: 0 puntos = bajo riesgo hemorrágico, 1-2 puntos = riesgo moderado, >3 puntos = alto riesgo (7). Además de ser una herramienta sencilla y práctica para el clínico, demostró una acertada discriminación entre el riesgo de sangrado de los pacientes (Tabla 1).

Características	Puntuación	Score	Sangrado por 100 pacientes/año
Hipertensión	1	0	1.13
Alteración renal	1	1	1.02
Alteración hepática	1	2	1.88
ACV	1	3	3.74
Sangrado previo	1	4	8.7
INR labil	1	5	12.5
Edad >65 años	1	6 a 9	Datos insuficientes
T antiagregantes	1		
Enolismo	1		

Tabla 1. Escala HAS-BLED. Características clínicas y riesgo de sangrado.

Estas cuatro escalas presentan variaciones en cuanto a la proporción de pacientes asignados como de bajo, intermedio o alto riesgo de sangrado debido a los diferentes ítems requeridos. Además, no comparten la definición de sangrado mayor o la duración del seguimiento. Han sido validadas en estudios de cohortes en pacientes anticoagulados con fármacos anti-vitamina K, sin disponer de estudios prospectivos robustos o en tratamiento con NACOs. Varios han sido los estudios comparando la sensibilidad entre ellas, encontrando resultados contradictorios (12-14). Por ello las

Guías clínicas las presentan como herramientas potencialmente útiles, pero que no deben ser el único motivo para no iniciar la anticoagulación oral a un paciente.

Se ha continuado la búsqueda de marcadores, clínicos o analíticos, que pudieran asociarse de una manera más específica a un mayor riesgo de sangrado (15). La troponina cardíaca es un indicador sensible del daño miocárdico, y su elevación se asocia con un aumento de riesgo de reinfarto y mortalidad. El péptido natriurético B (proBNP) es una neurohormona secretada por los miocitos en estados de estrés hemodinámico, y al igual que la troponina, ha mostrado su relación con el aumento de riesgo embólico, hemorrágico o de muerte en pacientes con FANV. La cistatina C es una pequeña proteína que se filtra por el glomérulo y que se presenta como un marcador del filtrado glomerular más sensible que la Creatinina, ya que refleja disfunción renal microvascular y se asocia a niveles elevados de marcadores inflamatorios. El grado de deterioro de la función renal, ya sea con el cálculo del aclaramiento de creatinina como con la cuantificación de la cistatina C constituye un factor de riesgo independiente para presentar eventos embólicos o hemorrágicos. Alteraciones en el hematocrito o en marcadores de inflamación como la Proteína-C reactiva o la Interleukina-6 también se asocian con un mayor riesgo de complicaciones en pacientes con FANV. Recientemente se ha descrito la asociación del Growth differentiating factor-15 (GDF-15), un marcador del estrés oxidativo y de inflamación, con la aparición de complicaciones cardiovasculares en pacientes con FANV (16).

A tenor de los estudios relacionando estos biomarcadores con el riesgo de sangrado, se ha desarrollado una nueva escala pronóstica, la escala ABC (17). Publicada este mismo año, utiliza la edad del paciente, la historia de sangrado, y tres biomarcadores: GDF-15, troponina de alta sensibilidad y los niveles de hemoglobina. Esta escala se calibró y validó en los pacientes reclutados en los ensayos RE-LY y ARISTOTLE, por lo que hallábamos pacientes anticoagulados tanto con AVK como con NACOs. Se confirmó un mayor poder predictivo de sangrado que con las escalas HAS-BLED y ORBIT, con un mayor estadístico-c. En este estudio se observó que otros biomarcadores como la Cistatina C o el aclaramiento de creatinina también podían usarse como biomarcadores alternativos. Esta escala no solo se presenta como una herramienta útil para preveer sangrado, sino también como para estratificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar un ictus isquémico, comparándola con la escala CHA2DS2VASC, ampliamente utilizada en las Guías clínicas y en la práctica habitual.

Su cálculo se realiza mediante un normograma (Figura 1), y estratifica a los pacientes en función de un riesgo de sangrado menor a 1%, entre 1 y 2% y mayor a 2% en un año.

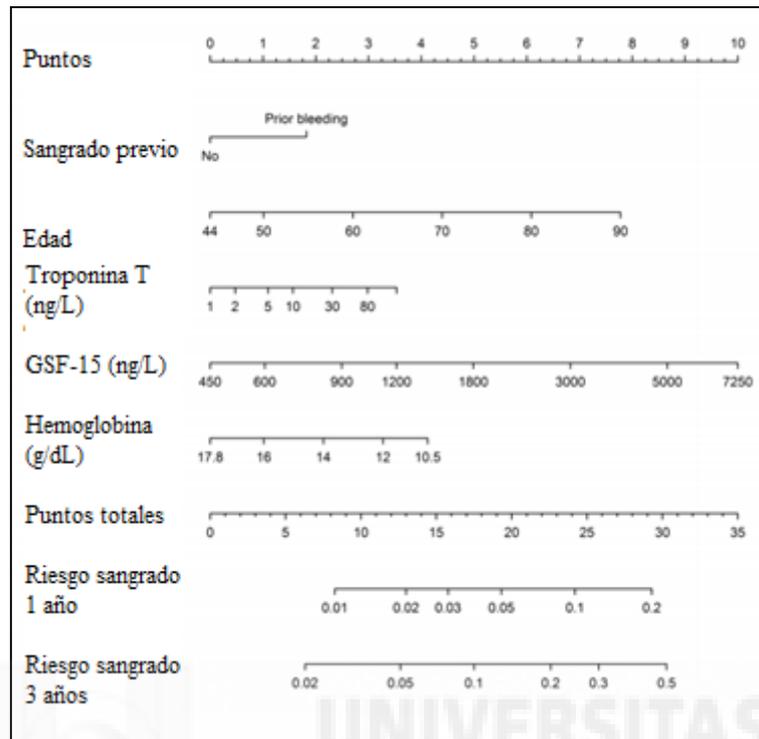


Figura 1. Normograma para el uso de la escala ABC.

## JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El uso de una escala predictiva de sangrado en pacientes con Fibrilación Auricular no Valvular que inician tratamiento con NACOs sería de gran utilidad al médico responsable a la hora de iniciar un tratamiento y de decidir su seguimiento. Datos que apoyen la validez de esas escalas en este grupo particular de población ayudarán a su generalización en la práctica clínica.

## **HIPOTESIS**

Los pacientes con Fibrilación Auricular se benefician de iniciar tratamiento con anticoagulación para prevenir la aparición de ictus o embolia sistémica. Asociado a este potencial beneficio clínico, los sangrados en el contexto de la terapia anticoagulante son potencialmente graves y pueden condicionar una alta morbi-mortalidad.

La escala HAS-BLED ha demostrado ser una herramienta útil en la predicción de sangrado en pacientes anticoagulados con fármacos anti-vitamina K. Sin embargo, no se ha analizado su correlación con sangrado en pacientes en tratamiento con Nuevos Anticoagulantes Orales. La generalización del uso de estos fármacos hace necesarias estrategias predictivas para poder identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo hemorrágico, ya sea para iniciar a dosis bajas el anticoagulante o para contraindicarlo definitivamente.

La escala ABC ha sido recientemente descrita, aunando datos clínicos y analíticos en pacientes que inician terapia anticoagulante. Estratifica con mayor sensibilidad a aquellos pacientes con mayor riesgo de sangrado, pero requiere la realización de determinaciones analíticas no solicitadas de rutina en estos pacientes.

Nuestra hipótesis consiste en que las escalas HAS-BLED y ABC, validadas en el grupo de pacientes con Fibrilación Auricular No Valvular en tratamiento con NACOs, permitiría identificar a los pacientes con mayor riesgo hemorrágico, lo que tendría un gran impacto en la decisión de tipo de fármaco iniciado y en el seguimiento a realizar en dichos pacientes.

La pregunta a responder sería: ¿Presentan mayor sangrado los pacientes con FANV que reciben tratamiento con NACOs cuando presentan una mayor puntuación en las escalas HAS-BLED y ABC?

## **OBJETIVOS**

- *Objetivo principal 1:* determinar el valor predictivo de sangrado de la escala HAS-BLED en pacientes con Fibrilación Auricular No Valvular anticoagulados con Nuevos Anticoagulantes Orales en nuestro medio.

- *Objetivo principal 2:* determinar el valor predictivo de sangrado de la escala ABC en pacientes con Fibrilación Auricular No Valvular anticoagulados con Nuevos Anticoagulantes Orales en nuestro medio.

- *Objetivos secundarios:*

- Determinar las características clínicas de los pacientes que inician tratamiento con NACOs, incluyendo factores de riesgo hemorrágico y trombótico.
- Determinar la incidencia y factor predictivo positivo de sangrado de alteraciones analíticas indicativas de afectación cardíaca, inflamación, daño renal o hematológico.
- Medir la tasa de incidencia de eventos hemorrágicos mayores y menores
- Medir la tasa de incidencia de complicaciones no hemorrágicas.
- Analizar las diferencias clínicas y de eventos entre los distintos tipos de NACOs.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico, observacional, de cohortes prospectivo con seguimiento de los pacientes que inicien un NACO como prevención primaria o secundaria de un evento cardioembólico por una FANV. El muestreo será no aleatorio, y se realizará de manera consecutiva. Las recomendaciones de seguimiento se realizarán conforme a las directrices de las guías internacionales.

### AMBITO DEL ESTUDIO

Consulta de Anticoagulación de los Hospitales Universitarios Virgen de la Arrixaca (Murcia) y Santa Lucía (Cartagena, Murcia). Los Médicos Adjuntos, Médicos Internos Residentes y Enfermeros de esta sección conocerán este estudio y serán los responsables de reclutar a los pacientes y realizar las consultas posteriores de seguimiento. Los pacientes se remitirán desde el propio Servicio de Hematología, así como de los Servicios de Cardiología, Neurología y Urgencias.

## TIEMPO DE ESTUDIO

Se realizará en un periodo de dos años desde el inicio de Reclutamiento hasta el análisis final de resultados.

## SUJETOS DEL ESTUDIO

Se seleccionará a pacientes mayores de 50 años con FANV con criterios de anticoagulación que no sean candidatos a cardioversión y que vayan a iniciar tratamiento con un NACO.

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Pacientes mayores de 50 años FANV con más de un factor de riesgo cardioembólico Inicio de NACO No candidatos a cardioversión Correspondientes a los Hospitales Arrixaca y Santa Lucía	Pacientes menores de 50 años Enfermedad valvular moderada-severa Cancer activo Uso previo de NACOs Pertencientes a otras áreas de salud

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

Muestreo: Se realizará de manera consecutiva. En el año 2014 iniciaron tratamiento con NACOs 200 pacientes aproximadamente en cada Hospital, y la prescripción de este fármaco está aumentando de una manera lineal. Según la escala HAS-BLED, se estima una tasa de hemorragias mayores de 1.3% por año en aquellos pacientes con un score bajo, y una media de 8.3% en aquellos con un score alto. Para que el valor predictivo tenga una precisión del 5% se necesitan al menos 296 pacientes. Por lo tanto, con 400 casos habrá suficiente precisión estadística. Se realizará un seguimiento prospectivo de estos pacientes durante un período mínimo de un año.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

Se analizarán los siguientes datos clínicos y biológicos de los pacientes con diagnóstico de Fibrilación Auricular no valvular que inicien tratamiento con dabigatran, rivaroxaban o apixaban en los Hospitales Virgen de la Arrixaca de Murcia, y Santa Lucía de Cartagena:

*Objetivos principales:*

- Variable dependiente: Hemorragia mayor. Definición según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia: disminución en la concentración de Hb de 2g/dL o mayor, transfusión de 2 o más unidades de hematíes, hemorragia mortal

o en un área crítica (intracraneal, Intraespinal, Intraocular, pericárdica, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental asociado, o retroperitoneal).

- Variable independiente 1: HAS-BLED.
  - o 1: Score <2: bajo riesgo de sangrado
  - o 2: Score  $\geq$ 3: alto riesgo de sangrado
- Variable independiente 2: ABC-score
  - o 1: <1% riesgo de sangrado
  - o 2: 1-2% riesgo de sangrado
  - o 3: >2% riesgo de sangrado

#### *Objetivos secundarios*

Variables analíticas: los estudios se realizarán mediante analizadores COBAS (Roche Diagnostics).

- Afectación cardíaca: Troponina cardíaca de alta sensibilidad (cTns) en ng/L, pro BNP en pg/mL.
- Estimación de la función renal: Cistatina C en ng/L, Aclaramiento de creatinina (ClCr) según la ecuación de CKD-EPI (Edad, sexo, Creatinina sérica).
- Respuesta inflamatoria: GDF-15 en ng/L, PCR en mg/dL.
- Afectación hematológica: Hemoglobina (Hb) en g/dL, Hematocrito en %.

Variables clínicas:

- Edad. Sexo.
- Fármaco iniciado: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban
- Dosis:
  - o Dabigatran: Plena (150 mg cada 12 horas) o Reducida (110 mg cada 12 horas)
  - o Rivaroxaban: Plena (20 mg cada 24 horas) o Reducida (15 mg cada 24 horas)
  - o Apixaban: Plena (5 mg cada 12 horas) o Reducida (2.5 mg cada 12 horas)
- Toma previa de fármacos AVK.
- Factores de riesgo trombótico:
  - o Insuficiencia Cardíaca, definida como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo <40%, o clase funcional II o mayor de la NYHA para Insuficiencia Cardíaca Congestiva
  - o Hipertensión Arterial diagnosticada o en tratamiento con antihipertensivos.
  - o Diabetes Mellitus: pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, o glucemia basal  $\geq$  126 mg/dl.

- Accidente Isquémico Transitorio (AIT) o Accidente Cerebrovascular (ACV) previo.
- Arteriopatía: IAM previo, afectación arterial periférica o placa aórtica.
- Escala HAS-BLED. Puntuación total.
  - Hipertensión Arterial → 1 punto
  - Alteración en la función renal (ClCr <50 ml/min) → 1 punto
  - Alteración en la función hepática (>pruebas de función hepática 2 veces por encima del límite alto de la normalidad) → 1 punto
  - AIT o ACV previo → 1 punto
  - Historia de sangrado previo → 1 punto
  - INR lábil (Tiempo en rango terapéutico <50%) → 1 punto
  - Edad >65 años → 1 punto
  - Toma de fármacos antiagregantes (Clopidogrel, ácido acetilsalicílico) o alcohol (>50 g/día) → 1 o 2 puntos
- Complicaciones:
  - Hemorrágicas: Mayor (descrito en objetivo principal) o menor (resto de sangrados descritos).
  - Trombóticas:
    - Ictus isquémico: disfunción neurológica focal o global de inicio súbito en un área correspondiente con el territorio de una arteria cerebral mayor y es descrita como isquémica
    - AIT: episodio breve de disfunción focal originado por isquemia cerebral o retiniana, cuyos síntomas suelen durar menos de una hora y sin evidencia de infarto cerebral
    - IAM: síntomas típicos y elevación de biomarcadores de daño miocárdico por encima del límite alto de la normalidad y aparición de ondas Q en al menos dos derivaciones en el electrocardiograma
    - Embolismo sistémico: oclusión vascular aguda en una extremidad o un órgano, documentado por imagen o cirugía
  - Deterioro de la función renal: reducción del ClCr >15ml/min.
  - Otros
- Fecha último seguimiento

## PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS

Los pacientes que inicien tratamiento con un NACO como prevención primaria o secundaria de enfermedad tromboembólica en pacientes con FANV serán remitidos a la Consulta de Anticoagulación. Se les solicitará entrar en el estudio. Una vez firmado el consentimiento informado (Anexo 1), se extraerán un tubo de EDTA y un tubo de suero. Se realizará una analítica ordinaria completa con perfil bioquímico que incluya la medición de pro-BNP, PCR, cTns y Creatinina sérica, y con hemograma completo con Hb y Hto. Posteriormente se congelará plasma de la muestra para la determinación posterior del GSF-15 y de la Cistatina-C, no disponibles para realizar en el laboratorio actualmente.

Posteriormente se realizará un seguimiento de un año en función de las recomendaciones internacionales al igual que al resto de los pacientes con NACOs:

Periodicidad:

- 1ª visita: al mes de iniciar anticoagulación
- 2ª visita y sucesivas
  - o Si ClCr mayor a 30 ml/min : cada 6 meses
  - o Si ClCr menor a 30 ml/min : cada 3 meses

Comprobar:

- Adherencia al tratamiento
- Eventos adversos (trombosis /sangrados)
- Medicación concomitante
- Función renal y hepática

Se solicitará a los pacientes que acudan a la consulta ante cualquier evento adverso, independientemente de las revisiones previstas.

La recogida de datos se realizará de manera manual para posterior introducción en una base de datos conjunta y homogénea (Anexo 2).

## ANALISIS ESTADISTICO

Se informatizarán anónimamente y se depurarán los datos. Los análisis estadísticos se realizarán con el programa SPSS 20 (SPSS Inc., IL, EE.UU.). La comparación entre 2 variables cualitativas se realizará mediante la prueba  $X^2$  de Pearson o prueba exacta Fisher, y la comparación entre cuantitativa continua y cualitativa mediante T de Student o Mann Whitney dependiendo de la distribución normal o no de

la variable cuantitativa. Todos los contrastes se realizarán de forma bilateral. Se compararán las variables independientes principales mediante curvas ROC.

### DIFICULTADES Y LIMITACIONES

- Dificultad de reclutamiento. Múltiples son los pacientes que inician tratamiento con NACOs y que son desconocidos por parte de la Consulta de Anticoagulación, ya que se pierde el seguimiento cuando estos pacientes recibían previamente tratamiento con AVK, o directamente no queda constancia de ello si inician la terapia anticoagulante con un NACO. Por ello, es imprescindible la colaboración del resto de Servicios clínicos para el reclutamiento.
- Sesgo de selección. Los pacientes que mejor pueden comprender el motivo de estudio y firmar el Consentimiento Informado serán probablemente menos frágiles o presentarán enfermedades graves que el resto. Esto puede provocar que queden fuera del estudio pacientes con mayor riesgo hemorrágico. Para evitarlo, informaremos a todos los pacientes que acudan para iniciar tratamiento con NACOs de manera consecutiva.
- Calidad de información: para la realización del seguimiento se consultarán las bases de datos clínicas a las que tenemos acceso para completar la información que nos proporcionen los pacientes.
- Pérdidas de seguimiento: al finalizar el año de seguimiento, se contactará telefónicamente con los pacientes que no hayan acudido a la cita correspondiente.

### **PLAN DE TRABAJO**

#### PRIMER AÑO

##### *Primer trimestre:*

- Reunión entre los responsables de la Consulta de Coagulación de ambos Hospitales. Reparto de tareas.
- Reunión con el Comité Ético de Investigación de la Región. Aprobación del proyecto, así como del consentimiento informado.
- Reunión con los distintos Servicios clínicos implicados en ambos Hospitales: Urgencias, Neurología, Cardiología y Hematología. Exposición del proyecto, aclaración de dudas

### *Segundo y tercer trimestre*

- Inicio de reclutamiento. Toma de muestras, congelación de plasma
- Inicio de seguimiento

*Cuarto trimestre: Finalizar reclutamiento*

### SEGUNDO AÑO

*Primer y segundo trimestre: Realizar determinaciones en plasma*

*Tercer trimestre: Finalizar seguimiento*

*Cuarto trimestre: Análisis de resultados*

### CRONOGRAMA

Actividad	Primer año			Segundo año			
Reunión. Aprobación del proyecto	■						
Reclutamiento		■	■	■			
Seguimiento		■	■	■	■	■	
Determinaciones en plasma				■	■	■	
Análisis estadístico							■

### **ASPECTOS ETICOS**

Este proyecto está pendiente de ser aprobado por el Comité de Ética e Investigación de los Hospitales implicados. Hemos entregado esta documentación al Comité de Ética e Investigación del Hospital Santa Lucía, y en un estudio preliminar no se han encontrado fallos en cuanto a la metodología, ética o legalidad del proyecto.

### **EXPERIENCIA DEL GRUPO INVESTIGADOR**

Dra. Ana Belén Martínez. Investigadora principal en este proyecto, ha sido responsable del área de Anticoagulación del Hospital Virgen de la Arrixaca durante los años 2014 y 2015, y actualmente colabora en el Área de Anticoagulación del Hospital Santa Lucía. Ha colaborado en varios proyectos de investigación acerca del metabolismo de los fármacos AVK.

Dr. Juan José Cerezo. Actual responsable del Área de Anticoagulación del Hospital Virgen de la Arrixaca. Ha publicado varios artículos en los que se analiza la

implicación de polimorfismos en el metabolismo hepático de los fármacos AVK. Doctor en Medicina desde el año 2014.

Dr. Jose María Moraleda. Jefe de Servicio del Hospital Virgen de la Arrixaca, lidera un potente grupo de investigación especializado en terapia celular. Doctor en Medicina el año 1986, ha colaborado en más de 100 artículos relacionados con todas las áreas de la Hematología.

Dr. Javier Trujillo. Responsable de la sección de enfermedad tromboembólica del Hospital Santa Lucía. Ha participado en varios ensayos clínicos internacionales relacionados con anticoagulantes, y ha publicado numerosos artículos relacionados con el Registro RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica).

## **MARCO ESTRATEGICO**

Una vez realizado este estudio podremos comprobar si los resultados muestran que pacientes con alto riesgo hemorrágico según las escalas HAS-BLED y ABC finalmente presentan complicaciones hemorrágicas mayores. Si fuese así, estos pacientes podrían beneficiarse de recibir tratamiento a dosis reducida o incluso de no iniciarlo. Por tanto, las escalas pronósticas anteriormente descritas serían válidas en nuestro entorno y podrían asociarse a las Guías de Práctica Clínica de manejo de FANV. Beneficia tanto al médico que dispondrá de una herramienta para sentirse más respaldado a la hora de pautar una medicación determinada, como al paciente que recibirá una terapia dirigida y personalizada.

Como hemos podido observar, este es un tema de actualidad dado el reciente inicio de uso de estos fármacos, y la poca experiencia en su manejo así como en sus complicaciones. Este estudio también nos ayudará a valorar la evolución de estos pacientes, así como el desarrollo de complicaciones tanto hemorrágicas como de otra índole. Esta base de datos, una vez creada, puede servirnos para realizar otros estudios, prospectivos y retrospectivos (p. ej: valorar si existe deterioro de la función renal en pacientes en tratamiento con dabigatran a largo plazo).

Se espera poder publicar los resultados en revistas de Hematología o Cardiología del primer cuartil, dado que no hemos encontrados estudios prospectivos realizados en esta población de pacientes.

## **PRESUPUESTO**

- Gastos de personal: No requiere, dado que los investigadores implicados reclutarán a los pacientes durante su jornada laboral.
- Gastos en material: En nuestros Servicios se realiza de manera rutinaria una analítica al inicio del tratamiento con NACO. Los análisis que realizaríamos expresamente para este estudio son:
  - GDF-15:
    - Método: ELISA
    - Producto: cartucho de prueba, calibrador estándar, anticuerpo detectado, diluyentes, sustrato y solución STOP
    - Precio para la realización de 400 muestras: 2390 euros
    - Más información en:  
<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/EHGDF15>
  - Cistatina-C:
    - Método: ELISA
    - Requiere: Cartucho de prueba, chip de identificación, buffer de detección
    - Precio para la realización de 400 muestras: 1800 euros
    - Más información en:  
<https://desego.com/wp-content/uploads/2014/10/Cistatina-C-iChroma.pdf>

**TOTAL GASTOS DE MATERIAL: 4100 EUROS**

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV, Fernandez-Perez C, Marti-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study. *Rev Esp Cardiol* 2007 Jun;60(6):616-624.
- (2) Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996 Oct;27(10):1760-1764.
- (3) January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr, 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 Dec 2;64(21):e1-76.
- (4) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007 Jun 19;146(12):857-867.
- (5) Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, 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 May;13(5):723-746.
- (6) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17;361(12):1139-1151.
- (7) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Sep 8;365(10):883-891.
- (8) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011 09/15; 2016/06;365(11):981-992.
- (9) Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology JID* - 8301365 0819.
- (10) Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History

or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011 Jan 11;57(2):173-180.

(11) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 Nov;138(5):1093-1100.

(12) Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest* 2013 Jan;143(1):179-184.

(13) Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GY. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am J Med* 2016 Jun;129(6):600-607.

(14) Jaspers Focks J, van Vugt SP, Albers-Akkers MT, Lamfers EJ, Bloem-de Vries LM, Verheugt FW, et al. Low performance of bleeding risk models in the very elderly with atrial fibrillation using vitamin K antagonists. LID - 10.1111/jth.13361 doi]. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH JID - 101170508 OTO - NOTNLM 0513.

(15) Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013 May;34(20):1475-1480.

(16) Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* JID - 0147763 0126.

(17) Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016 Apr 1.

## ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ANÁLISIS DE DATOS DEL PROYECTO “VALOR PREDICTIVO DE SANGRADO DE LAS ESCALAS HAS-BLED Y ABC EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR QUE INICIAN TRATAMIENTO CON NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES”.

Investigador Responsable: Ana Belén Martínez García, F.E.A. Hematología y Hemoterapia, 968128600, [ana.martinez@carm.es](mailto:ana.martinez@carm.es)

Se le invita a participar en un proyecto de investigación que está estudiando el riesgo de sangrado de los pacientes con Fibrilación Auricular que empiezan tratamiento con Nuevos Anticoagulantes Orales (dabigatran, apixaban, rivaroxaban).

Los pacientes con una Fibrilación Auricular presentan mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas (p.ej. ictus cerebrales). Para prevenirlos se inicia tratamiento con anticoagulantes orales. Estos fármacos hacen que la sangre tarde más tiempo en coagular, al intervenir en los mecanismos de la coagulación de la sangre. El medicamento prescrito ha demostrado ser una alternativa eficaz y segura a los anticoagulantes orales tradicionales (Acenocumarol, Sintrom ®). Los riesgos del tratamiento son hemorragias o deterioro de la función renal.

El objetivo de este trabajo es comprobar si alteraciones analíticas o factores de riesgo clínicos (por ejemplo, ser diabético, hipertenso, haber tenido un infarto previo o no tener una función renal normal) pueden predecir qué pacientes tendrán mayor riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas. El método sería realizar una analítica al inicio del tratamiento y posteriormente se realizará una nueva analítica y una entrevista personal con un seguimiento que se irá alargando en el tiempo.

Al participar en este estudio, usted autoriza que los datos obtenidos mediante entrevista, evaluación clínica y exámenes sean utilizados con fines académicos. (ej: presentaciones y trabajos en congresos, artículos en revista médicas, clases teóricas) manteniendo en anonimato su identidad.

- A) **Posibles riesgos del estudio:** Ninguno, dado que el análisis de sangre y el seguimiento no será diferente al resto de pacientes que inicien este tratamiento fuera del estudio.
- B) **Posibles beneficios.** Los posibles beneficios que se obtendrán de la participación del estudio son: un control más personalizado de posibles complicaciones tras el inicio del tratamiento.
- C) **Revocación del consentimiento:** Usted podrá retirarse de este estudio en cualquier momento sin ser obligado/a dar razones y sin que esto perjudique su calidad de paciente o usuario/a.
- D) **Publicación científica y confidencialidad:** Los resultados de este estudio pueden ser publicados, pero su identidad no será revelada y sus datos clínicos permanecerán en forma confidencialidad. Toda la información personal que se recopile o genere en el estudio quedará protegida de acuerdo con la legislación vigente sobre Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos).

Al firmar el presente documento, declaro que:

1. Se me ha explicado a mi entera satisfacción lo señalado precedentemente.
2. Mi consentimiento está dado voluntariamente sin que haya sido forzado u obligado.
3. Se me ha explicado que tengo derecho a revocar mi consentimiento para participar en este estudio, sin que ello genere para mi pérdida de ninguna especie.

NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE: D./Dña/ \_\_\_\_\_

NOMBRE Y APELLIDOS DEL REPRESENTANTE LEGAL/FAMILIAR/PERSONA CON OTRA VINCULACIÓN DE HECHO (en casode incapacidad del paciente para consentir o denegar, ya sea por incapacidad legal o incompetencia, con indicación del carácter con que interviene (Hijo, Tutor, etc.): D./Dña/ \_\_\_\_\_, en calidad de \_\_\_\_\_

D.N.I DEL PACIENTE/REPRESENTANTE: \_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

CIP DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL PROFESIONAL SANITARIO QUE INFORMA : D./Dña. \_\_\_\_\_

Nº COLEGIADO: \_\_\_\_\_

#### DENEGACIÓN O REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Después de ser informado de la naturaleza de este estudio, manifiesto de forma libre y consciente mi DENEGACIÓN/REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO para mi colaboración, haciéndome responsable de las consecuencias que pueden derivarse de esta decisión.

Firma del paciente

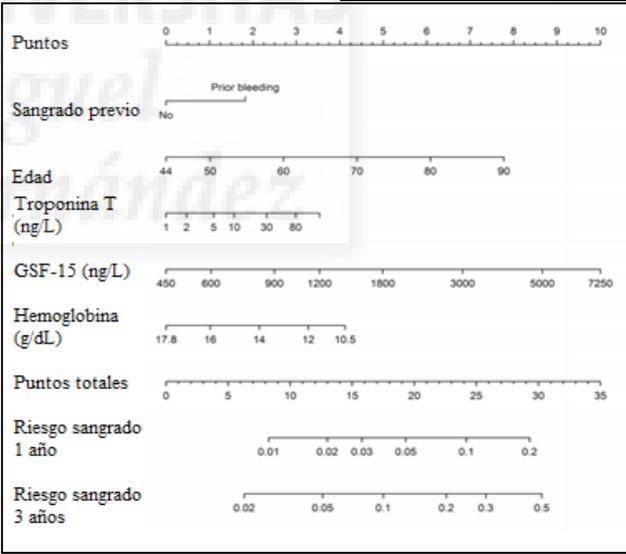
Firma del Tutor o Representante Legal

Firma del Profesional

Fecha:

## ANEXO 2. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

### PROYECTO “VALOR PREDICTIVO DE SANGRADO DE LAS ESCALAS HAS-BLED Y ABC EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR QUE INICIAN TRATAMIENTO CON NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

<p><b>PACIENTE</b></p> <p>Iniciales _____</p> <p>NHC: _____</p> <p>F.NAC _____</p> <p>Sexo: _____</p> <p>Consulta ACO: HUVA <input type="checkbox"/> Car <input type="checkbox"/></p>	<p><b>FARMACO</b></p> <p>Dabigatran c/12h:            150 mg            110 mg</p> <p>Rivaroxaban c/24h:        20 mg            15 mg</p> <p>Apixaban c/12h:    5 mg                    2.5 mg</p> <p>TOMA PREVIA DE AVK:    SI                    NO</p> <p>INR LABIL:        SI        NO</p>																																																															
<p><b>DATOS CLINICOS</b></p> <p>Insuficiencia Cardíaca: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>HTA: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>DM: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>ACV previo: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Arteriopatía (IAM, Art. Periférica): SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Historia de sangrado previo: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Alteración PFH: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Antiagregantes: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Alcohol: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>	<p><b>HAS-BLED:</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Hipertensión</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Alteración renal</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Alteración hepática</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>ACV</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Sangrado previo</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>INR labil</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Edad &gt;65 años</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>T antiagregantes</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td>Enolismo</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> </table> <p><b>ABC:</b></p> 	Hipertensión	1	Alteración renal	1	Alteración hepática	1	ACV	1	Sangrado previo	1	INR labil	1	Edad >65 años	1	T antiagregantes	1	Enolismo	1																																													
Hipertensión	1																																																															
Alteración renal	1																																																															
Alteración hepática	1																																																															
ACV	1																																																															
Sangrado previo	1																																																															
INR labil	1																																																															
Edad >65 años	1																																																															
T antiagregantes	1																																																															
Enolismo	1																																																															
<p><b>ANALITICA AL INICIO:</b></p> <p>Troponina                    ng/L</p> <p>pro BNP                    pg/mL</p> <p>Creat            mg/dL                    CICreat            ml/min</p> <p>PCR            mg/dL</p> <p>(Hb)            g/dL                    Hto                    %.</p> <p>PLASMA CONGELADO: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Cistatina C en ng/L</p> <p>GDF-15 en ng/L</p>																																																																
<p><b>SEGUIMIENTO</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 12.5%;">Fecha revisión</th> <th style="width: 12.5%;">Extr.</th> <th style="width: 12.5%;">Evento (Fecha)</th> <th style="width: 12.5%;">Hemorragia Mayor/menor</th> <th style="width: 12.5%;">Trombotica (AVC, AIT, IAM, TE)</th> <th style="width: 12.5%;">Deterioro función renal</th> <th style="width: 12.5%;">Obs.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>		Fecha revisión	Extr.	Evento (Fecha)	Hemorragia Mayor/menor	Trombotica (AVC, AIT, IAM, TE)	Deterioro función renal	Obs.																																																								
Fecha revisión	Extr.	Evento (Fecha)	Hemorragia Mayor/menor	Trombotica (AVC, AIT, IAM, TE)	Deterioro función renal	Obs.																																																										