

Capítulo 5.**Manejo perioperatorio de los ACOD.****Otras consideraciones de la Terapia Puente (“bridging”).**

Un dato importante y muy práctico que se comentará a continuación (Figura 18), es el manejo perioperatorio de los ACOD ¹.

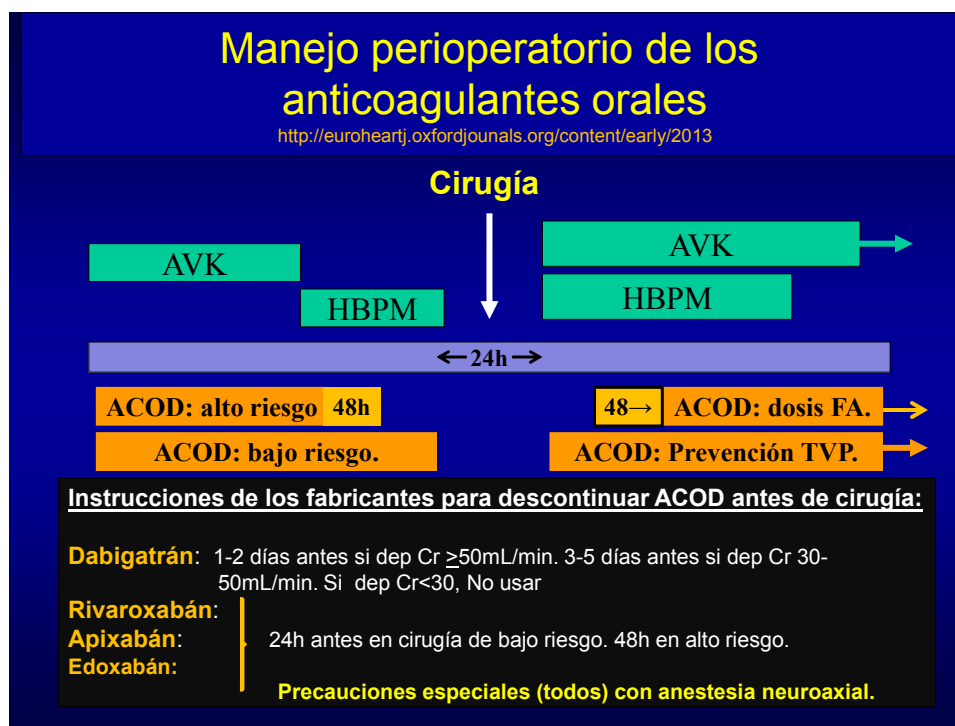


Figura 18.

La conducta perioperatoria actual con los dicumarínicos, si el INR está en rango terapéutico y su función hepática es normal, es suspender su administración 4-5 días antes de la intervención (al menos con warfarina, porque con acenocumarol 48 horas pueden ser suficientes), e iniciar profilaxis con HBPM, por ejemplo, enoxaparina, 40 mg/s.c. c/24h (bajo riesgo, 20mg). Reiniciar la warfarina, si no hay complicaciones hemorrágicas, 12-24 h post-cirugía, manteniendo la HBPM, 4-5 días simultáneamente, hasta que el INR alcance los niveles terapéuticos estables (INR 2.0-3.0). Las exodoncias si el paciente recibe warfarina, solo requieren el uso de antibrirolíticos locales).

Con los ACOD la conducta es más sencilla.

En intervenciones o procedimientos con muy bajo riesgo de sangramiento, como limpieza o tratamientos dentales, biopsia de piel, cataratas o glaucoma, no es necesaria la interrupción del tratamiento.

Aunque biopsias tipo “punch” durante las endoscopias suelen estar asociadas con muy baja incidencia de sangramientos, es recomendable que los pacientes reciban la última dosis de ACOD 24 horas antes del procedimiento y los reinicien 6-8 horas después si no hubo sangramiento apreciable.

En cirugía de riesgo bajo o moderado (cirugía laparoscópica sin riesgos añadidos, cirugía menor o no complicada en menores de 40 años sin otros factores de riesgo para TVP), suspender los ACOD 24 horas antes de la cirugía y reiniciarlos, si no hay contraindicación hemorrágica, 24 horas después (o 48 horas después si se van a reiniciar a dosis preventivas en FA).

En cirugía de alto o muy alto riesgo (cirugía mayor en mayores de 40 años con otros factores de riesgo trombótico asociado, como tromboembolismo previo, enfermedad maligna, cirugía ortopédica o cardíaca, ictus y neurocirugía, fractura de cadera y trauma o anestesia neuroaxial ², suspender los ACOD 48 horas antes de la cirugía y reiniciarlos (una vez restablecida la competencia hemostática), 48 horas después. Aunque no es práctica común, si se cuentan con pruebas de laboratorio adaptadas a los ACOD (ver Capítulo 6), se adecuarían los días de suspensión a esos resultados.

El riesgo de sangramientos durante un procedimiento practicado a un paciente que recibe terapia antitrombótica, debe ser un balance entre su riesgo hemorrágico y el aumento del riesgo trombótico que tendría al suspender los anticoagulantes. La decisión de usar en ese lapso terapia puente (“bridging”) con HBPM entre la suspensión y el reinicio de los ACOD, dependerá de la decisión clínica en cada caso.

Si el paciente tiene un alto (>2) score CHADS₂ (Congestive heart failure, Hypertension, Age 75 years, Diabetes mellitus, prior Stroke or transient ischemic attack)³, hacer “bridging” y por el contrario, no hacerlo si tiene un alto score HAS-BLED (Hypertension, Abnormal liver/renal function, Stroke history, Bleeding predisposition, Labile INRs “Elderly [Age >65], Drugs/alcohol usage: 1 punto cada uno)⁴, en el que <3, bajo riesgo y ≥3 alto riesgo de sangramiento.

Así como algunos biomarcadores pueden aumentar la sensibilidad para predecir riesgo trombótico (vide infra), alguno ha sido postulado para ayudar a predecir el hemorrágico, como el GDF-15 (de la familia de proteínas cardioprotectoras TGF-β,⁵ (Transforming growth factor β) que predice aumento del riesgo hemorrágico cuando se usan los ACOD ⁶.

En cualquier caso, seguir las indicaciones de los fabricantes con cada producto. La conducta con dabigatrán se ha modificado en trabajos recientes. En cirugía con riesgo normal sangramiento, el momento de suspender el dabigatrán

dependerá de la depuración de creatinina. Variará de 24 h antes si es ≥ 50 mL/min, 2 días antes si $< 30-50$ mL/min y 4 días antes si < 30 mL/min. Si el procedimiento tiene alto riesgo hemorrágico, ese protocolo debe modificarse a 2 días, 4 días o 6 días sin dabigatrán ⁷.

En ese último trabajo no se hizo terapia puente (“bridging”) con heparina, pues ésta tiene prácticamente la misma vida media que el dabigatrán.

Para los “Xabanes”, suspenderlos 24 h antes en cirugía de bajo riesgo (vide supra) o 48 h antes si es de riesgo alto.

La cuestión clave en estas situaciones de anticoagulación oral, “to stop or not to stop”, no está definitivamente resuelta por lo que habrá que estar pendiente de cambios en la conducta del “bridging”. Por ejemplo, el estudio ENGAGE-AF TIMI 48, pudiera sugerir un cambio de paradigma y usar dosis más bajas en los períodos de transición, en su caso “low dose edoxaban”, sin necesidad de suspender totalmente la medicación anticoagulante ⁸.

En el primer trabajo prospectivo publicado sobre el tema, concluyen que el “bridging” con heparina, en procedimientos quirúrgicos o invasivos menores (vide infra, nota 1), no reduce el riesgo cardiovascular pero se asocia con mayor riesgo hemorrágico. En la mayoría de los pacientes (80%) en este estudio, se pudo interrumpir la anticoagulación con los ACOD por breves períodos sin “bridging” con heparina. En cambio, sí parece prudente utilizarla en cirugía mayor (vide infra, nota 2) donde existe un riesgo cardiovascular aumentado, ya que en estos pacientes el uso de heparina no es factor independiente de riesgo hemorrágico que está principalmente asociado y definido por el procedimiento invasivo ⁹.

Nota 1; procedimientos mínimos o menores son: cirugía oral o cutánea superficiales incluyendo biopsias, revisión de heridas, tratamientos dentales aún con exodoncia, intervenciones transluminales cardíacas, arteriales o venosas, cirugía de marcapasos, punción pleural o ascitis, cirugía de cataratas, artroscopia, endoscopia y laparoscopia, biopsia de órganos, reparación de hernias, inyecciones intramusculares y paravertebrales.

Nota 2; Cirugía mayor con trauma tisular importante y alto riesgo hemorrágico son: cirugía abierta pélvica, abdominal o torácica, neurocirugía, cirugía traumatológica y ortopédica importante, y cirugía vascular.

De todas maneras este punto del “bridging” no está definitivamente resuelto. En el estudio ORBIT-AF ^{10, 11}, se observó que los pacientes con FA no-valvular en los que se suspendía los anticoagulantes orales por un breve período

para algún procedimiento como los descritos y se les indicaba terapia “bridging” con heparinas, presentaban mayor número de complicaciones especialmente hemorrágicas que los pacientes que continuaban el tratamiento anticoagulante usual.

O sea que el “bridging” es una espada de doble filo. Si se hace, puede aumentar el riesgo hemorrágico y si no se hace, puede aumentar el riesgo trombotico que es el que tradicionalmente preocupa más al médico tratante. Hay que esperar nuevos estudios para la recomendación definitiva. Dos están actualmente en marcha, el BRIDGE (Effectiveness of Bridging Anticoagulation for Surgery) y el PERIOP-2 (Safety and Effectiveness Study of LMWH Bridging Therapy versus Placebo Bridging Therapy for Patients on Long-Term Warfarin and Require Temporary Interruption of Their Warfarin) que, probablemente ayuden a resolver el problema.

De estos estudios, el BRIDGE, ha sido recientemente publicado ¹², concluyendo que los pacientes con FA que interrumpían su tratamiento con warfarina para una intervención electiva o cualquier otro procedimiento invasivo, no tenían más complicaciones tromboticas o hemorrágicas que aquellos en los que se hacía terapia puente con LMWH. Según éste estudio la terapia puente no es necesaria en estos casos.

Un sub-análisis del estudio RE-LY comparando warfarina con dabigatrán, mostró que el “bridging” se asociaba con mayor sangramiento en los pacientes que recibían warfarina (OR, 4.62; $p < 0.001$) que los que recibían dabigatrán (OR, 3.68; $p < 0.001$) ¹³.

Hasta que se dicten pautas definitivas, lo aconsejado por ahora es ¹⁴ :

- 1.- Los ACOD no deben ser interrumpidos para procedimientos de bajo riesgo hemorrágico.
- 2.- En los pacientes que reciben ACOD, con alto riesgo trombotico sin excesivo riesgo hemorrágico, puede considerarse la terapia puente que no debiera hacerse si el riesgo trombotico es menor.
- 3.- Los pacientes con riesgo intermedio de trombosis y/o hemorragia, considerarlos individualmente.

En todos los casos (sobre todo si hay uso concomitante de otros antitromboticos o AINES) hay que seguir precauciones muy especiales cuando se usa anestesia neuroaxial para evitar complicaciones de hematomas peridurales que pueden comprometer la integridad medular. Los catéteres epidurales o

intratecales, deben extraerse 5 horas antes de la dosis de ACOD, y tanto en anestesia neuroaxial como en cirugía de alto riesgo, es conveniente asegurarse con pruebas de laboratorio adecuadas (vide infra), que no haya actividad anticoagulante residual.

Nota: Las nuevas pautas para FA, de la AHA ,(American Heart Association), ACC (American College of Cardiology), HRS (Heart Rhythm Society), en colaboración con la Sociedad de Cirugía Torácica, describen un método más preciso para calcular el riesgo trombótico (ictus) en FA.

Para reemplazar el Score CHADS₂, proponen en nuevo CHA₂DS₂-VASc en el que dan un punto para insuficiencia cardíaca crónica (ICC), hipertensión, diabetes, enfermedad vascular (IM previo, enfermedad arterial periférica [PAD], o placa aórtica), edad 65 a 74 años, y sexo (femenino), y dos puntos para cada uno de: edad de 75 o mayor, y previos ictus/ TIA (ataque isquémico transitorio/ tromboembolismo).

Comparado con el anterior, el score CHA₂DS₂-VASc, para FA no-valvular tiene un rango más amplio (de 0 a 9), e incluye más factores de riesgo (sexo femenino, 65-74 años y enfermedad vascular). En este esquema, las mujeres no pueden tener un score "0". Según las recomendaciones, este score es mejor sobre todo para pacientes de bajo riesgo¹⁵.

Estudios recientes señalan la importancia del índice CHA₂DS₂-VASc, en la decisión de tratar (asumiendo cierto riesgo hemorrágico) o no tratar (asumiendo cierto riesgo isquémico), los pacientes con FA e índice de 1 en hombres y 2 en mujeres.

Hay que recordar que las pautas europeas¹⁶ y las americanas¹⁷, difieren sobre cuándo se obtiene beneficio anticoagulando los pacientes con FA. Las europeas recomiendan anticoagular con índice CHA₂DA₂-VASc ≥ 1 , (2 en mujeres) mientras que las americanas lo recomiendan a partir de 2, basándose en registros previos que estimaban el riesgo de ictus en pacientes con FA no tratados, mayor de 1% al año, como lo mostró, por ejemplo, el registro danés, que mostraba un riesgo del 2% con un índice de 1¹⁸, o el registro de Taiwan, mostrando un riesgo entre 2% y 3% con índice 1 en hombres y 2 en mujeres¹⁹, riesgos que se redujeron a 0.23 a 0.50% por año, con el uso de los ACOD, mostrando el beneficio neto de la anticoagulación.

Un estudio de investigadores del Karolinska de Estocolmo²⁰, retrospectivo sobre más de 140.000 pacientes, sugiere que las estimaciones del riesgo de ictus en pacientes con FA quizá fueran muy elevadas.

En el estudio sueco, usan criterios más estrictos para definir el ictus y excluyen pacientes con ataque isquémico transitorio (TIA), embolismo pulmonar,

ictus “inespecífico” o aquellos que recibían warfarina puesto que el estudio buscaba definir el riesgo en pacientes no-tratados.

Sus resultados fueron provocativos, mostrando que los pacientes con el índice CHA₂DA₂-VASc, en 1, el riesgo de ictus caía a 0.3% al año (en mujeres 0.1% a 0.2% y en hombres, 0.5% a 0.7%), lo que sugeriría que el uso de anticoagulantes en estos pacientes no es necesario.

Sin embargo se ha criticado de ese estudio, que eliminaron los pacientes en tratamiento con warfarina y con antecedentes de TIAs, porque estos pacientes están predispuestos a mayor riesgo de ictus isquémico.

Hay que señalar que los hombres con CHA₂DS₂-VASc de 1 tienen riesgo de ictus isquémico entre 1.96% y 3.5%/año, según nuevos estudios, y las mujeres con índice 2, su riesgo oscila de 1.91% a 3.34%/año. Nuevos estudios respaldan la posición europea de que todos los pacientes con un factor de riesgo adicional en el CHA₂DS₂-VASc, (índice de 1 en hombre y 2 en mujeres), deben recibir anticoagulantes orales por su alto riesgo de ictus isquémico^{21, 22}. Esto parece confirmarse con un nuevo estudio danés²³ y su comentario editorial²⁴, señalando que apenas ese único factor de riesgo extra en ese índice aumenta el riesgo de ictus en los pacientes con FA no tratados con anticoagulantes orales.

No todos los investigadores están de acuerdo con las pautas actuales para FA, de sustituir el CHADS2 por el CHA₂DS₂-VASc para medir el riesgo de ictus en los pacientes con FA, ya que con éste el sexo femenino, la presencia de enfermedad vascular y edad entre 65 y 74 años, pasan a ser factores de riesgo para ictus y aumenta el score de 1 a 2 para todos los pacientes con 75 o más años. Eso supone que se recomendaría anticoagulación (según el estudio ORBIT-AF) al 44% de los pacientes en base a un solo factor de riesgo. Solo por sexo se reclasificaría al 21% de los pacientes, 64% solo por edad y 15.5% solo por enfermedad vascular^{25, 26}.

Como con estas pautas se aumentará enormemente el número de pacientes con FA que necesitan tratamiento, el uso de los ACOD, que reducen ciertamente el riesgo de hemorragia intracraneal, quizá sea más fácil la decisión de riesgo/beneficio de tratar o no tratar esos pacientes con FA.

Un editorial reciente publicado en *Lancet Neurology*, sitúa el creciente aumento de pacientes con FA como un problema de salud pública, en vista de las consecuencias incapacitantes de sus complicaciones tromboemólicas y el costo de su tratamiento. Teniendo en cuenta que su prevalencia se ha cuadruplicado en los últimos 50 años (de 2.4 a 96.2 casos por cada 1000 personas en hombres y de 13.7 a 49.4 casos por cada 1000 personas en mujeres), los pacientes con ictus consecuentes posiblemente se tripliquen para el año 2050²⁷.

Algunos biomarcadores para enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca como [N-terminal pro-brain natriuretic peptide] NT-proBNP y troponina, son muy buenos predictores riesgo en FA mejorando el índice CHA₂DS₂-VASC. Si estos biomarcadores están elevados aumenta dramáticamente la posibilidad de presentar ictus^{28, 29}.

Un estudio reciente muestra que en el tratamiento inicial de la FA, la eficacia y seguridad tanto de la warfarina como de los ACOD, es comparable. No hubo diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas ni en la frecuencia de ictus isquémico ni de muerte, entre los pacientes que recibieron anti-vitamina-K o los que recibieron tanto dosis altas como bajas de dabigatrán o rivaroxabán, que fueron los dos ACOD usados en este estudio³⁰.

Sin embargo, algún estudio sugiere que el índice CHADS₂ puede predecir la aparición de FA en el post-operatorio de pacientes que sufren cirugía torácica o vascular, complicación que puede presentarse en un 10% a 20% de estos pacientes³¹.

Como se ha informado, la cardioversión eléctrica directa cuando se hace sin la cobertura de terapéutica anticoagulante oral, tiene un alto riesgo trombótico, especialmente en los primeros 30 días después del procedimiento, cuando el riesgo se duplica³².

Para el tratamiento de la FA crónica por ablación con catéter intravascular, la pauta era interrumpir temporalmente la warfarina y hacer "bridging" con enoxaparina u otra heparina, pero un estudio reciente alerta del aumento de complicaciones trombóticas (ictus e isquemia transitoria) con esa conducta, por lo que, actualmente, se recomienda mantener la warfarina durante ese procedimiento³³, recomendación no aplicable, de momento, a los demás

anticoagulantes orales ni a los pacientes con FA paroxística, que tienen un riesgo muy bajo de complicaciones tromboembólicas con la ablación.

Otro aspecto práctico es cómo se hace la transición de los antivitamina-K a los ACOD, o de estos para warfarina, lo que se conoce como terapia-puente o “bridging” entre anticoagulantes orales y esto se ilustra en la figura 19.



Terapia Puente: “Bridging”

- Para iniciar los ACOD en pacientes en tratamiento con anti-VK.
- No se observó aumento de sangramiento en pacientes tratados con anti-VK, si $INR < 2.0$ para:
 - Dabigatrán
 - Apixabán
 - Rivaroxabán mostró aumento de sangramiento en pacientes previamente tratados con anti-VK si el límite era $INR < 3.0$.
- ¿Mejor en todos, cuando $INR < 2.0$?
- Para suspender los ACOD y reiniciar de nuevo anti-VK, permitir 5 días de superposición entre los dos anticoagulantes. INR diario, sobre todo al suspender los ACOD.

Figura 19.

En pacientes en tratamiento crónico con fármacos antivitamina-K, como la warfarina u otro dicumarínico, y se quiera cambiar el tratamiento a los nuevos ACOD, debe esperarse a que el INR en curva descendente alcance un valor de 2.0, para iniciar los ACOD a sus dosis habituales. Se planteó que podrían iniciarse con un INR de 3.0, pero, al menos con rivaroxabán, (estudio ROCKET-AF³⁴), había aumento de sangramientos, por lo que parece más seguro esperar al límite de INR 2.0 para iniciar los ACOD.

Cuando de lo que se trata es de hacer el cambio de los ACOD hacia warfarina, deben permitirse unos 5 días de superposición de ambos tratamientos, haciendo INR diario y suspender los ACOD cuando el INR alcance los valores indicados para la patología que estamos tratando. Al suspender los ACOD, seguir con los controles del INR diario por 2-3 días para estar seguros que el efecto de ellos sobre la prueba hayan desaparecido, y se mantenga un INR terapéutico.

Para pasar de heparina no-fraccionada (HNF) a los ACOD, administrarlos 2 horas antes de la suspensión de la heparina, y con las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), iniciarlos 12 horas después de la última dosis profiláctica o 24 h después si se están usando dosis terapéuticas.

Aunque las pautas actuales de las sociedades americanas de corazón e ictus indican que “el uso de trombolisis IV en pacientes con ictus isquémico agudo tomando inhibidores directos de trombina y Xa es peligroso y no se recomienda, y que las pruebas sensibles de laboratorio deben ser normales”, estas recomendaciones fueron hechas en base a los datos clínicos de los estudios para entonces (ROCKET-AF, RELY, ARISTOTLE, ENGAGE-AF) que excluían pacientes con ictus en los 14 días previos. Un estudio reciente indica que la práctica de la trombolisis o recanalización endovascular en casos de ictus isquémico agudo en pacientes que hayan recibido ACOD menos de 48 horas antes de la intervención, no aumenta el riesgo hemorrágico y es una intervención segura ³⁵.

Bibliografía capítulo 5.

- ¹ Puede consultarse en; <http://euroheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013>.
- ² Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al . Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-175S.
- ³ Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Stroke risk stratification in a “real-world” elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *Stroke* 2010;41:2731-8
- ⁴ 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;57:173-80.
- ⁵ Ago T and Sadoshima J. GDF15, a Cardioprotective TGF- β Superfamily Protein. *Circulation Research* 2006;98:294-97.
- ⁶ Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M et al. For the ARISTOTLE investigators. 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* 2014; 130:1847-1858.
- ⁷ Schulman S, Carrier M, Lee AYY, Shivakumar S, Blostein M, Spencer FA, et al. Perioperative management of dabigatran: A prospective cohort study. *Circulation* 2015; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.01568.
- ⁸ Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.
- ⁹ Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care. *Eur Heart J*. 2014;35:1888-96).
- ¹⁰ Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2014; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011777.
- ¹¹ Shaikh AY, McManus DD. A bridge too far? Findings of bridging anticoagulation use and outcomes in the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2014; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014319.
- ¹² Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al, for the BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*, 2015;373:823-833.
- ¹³ Rose AJ, Allen AL, Minichello T, . A call to reduce the use of bridging anticoagulation. *Circ: Cardio Qual Outcomes* 2015; DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002430.
- ¹⁴ Rechenmacher SJ. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1392-1403.
- ¹⁵ January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 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; Executive summary. *J Am Coll Cardiol*; 2014; 64:2246-2280.

- ¹⁶ Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14:1385-1413.
- ¹⁷ Ibid 15.
- ¹⁸ Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342:d124.
- ¹⁹ Chao TF, Liu CJ, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Using the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in low-risk Asian patients (ATRIA score 0-5) with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2014; 35 (Abstract Suppl):1033, P5834.
- ²⁰ Friberg L, Skeppholm M, Terént A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA₂DS₂-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:225-232.
- ²¹ Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin Y-J, Chang S-L, Lo W, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 635-642.
- ²² Calkins H. Data strengthen to support recommending anticoagulant therapy for all atrial fibrillation patients with a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 . *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 643-645.
- ²³ Lip GYH, Sjøkoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA₂DS₂-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1395-139.
- ²⁴ Huisman MV. Patients with atrial fibrillation and a CHA₂DS₂-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1385-1394.
- ²⁵ O'Brien EC, Kim S, Hess PL, Kowey PR, Fonarow C, Piccini JP, et al. Effect of the 2014 atrial fibrillation guidelines revisions on the proportion of patients recommended for oral anticoagulation. *JAMA Intern Med* 2015;175:848-50.
- ²⁶ Fang MC. Implications of the new atrial fibrillation guidelines. *JAMA Intern Med* 2015; 175:850-1.
- ²⁷ Time for action on atrial fibrillation, DOI:[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00194-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00194-5).
- ²⁸ Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson U, Ezekowitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2274-2284.
- ²⁹ Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:52-61
- ³⁰ Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin k antagonists: A French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation* 2015; DOI:CIRCULATIONAHA.115.015710.
- ³¹ Kooda K, Pascual J, and Subramanian A. 44th Critical Care Congress, Phoenix, Arizona, USA; abstract 1. January 18th, 2015.
- ³² Hansen ML, Jepsen RMHG, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, et al. Thromboembolic risk in 16274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 2015;17:18-23.

³³ Di Biase L, Burkhardt JD, Santageli P, Mohanty P, Sanchez JL, Horton R, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: Results from the "COMPARE" randomized trial. *Circulation* 2014; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426

³⁴ Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of Patients With Valvular Heart Disease, *Journal of the American College of Cardiology* (2014), doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.

³⁵ Seiffge, D. European Stroke Organisation (ESO) Conference 2015. Abstract 230. Presented April 18, 2015.