

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

HEMORR₂HAGES, ATRIA Y HAS-BLED PARA LA ESTIMACIÓN DE EVENTOS HEMORRÁGICOS EN PACIENTES LATINOAMERICANOS CON FIBRILACIÓN ATRIAL QUE REQUIEREN ANTICOAGULACIÓN.

Chaverri Fernández, José Miguel^{1,2}; Díaz Madriz, José Pablo², Cordero García, Eugenia¹; Hernández Herrera, Luis³, Perera Quesada, Valeria³ y Zavaleta Monestel, Esteban.²

¹ Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Costa Rica.

² Farmacéutico Clínico, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica.

³ Estudiante de Internado en Farmacia, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Costa Rica.

Resumen: Objetivo: Comparar y conocer la eficacia predictiva del riesgo de sangrados en pacientes hospitalizados con diagnóstico de fibrilación atrial que requieren anticoagulación en forma crónica, con el uso de las herramientas disponibles internacionalmente (HEMORR₂HAGES, HAS-BLED y ATRIA).

Resultados: Se realizó un estudio observacional de tipo retrospectivo que incluyó a 97 pacientes diagnosticados con fibrilación atrial y tratados con anticoagulantes orales entre enero 2014 y marzo 2016. Tomando los datos sin categorizar, se demuestra que el modelo utilizado en el estudio ha clasificado correctamente a un 60,8% de los casos totales prediciendo correctamente la posibilidad de sangrado. Al tomar en cuenta las herramientas o variables independientes el valor de predicción aumenta en un 10%, lo cual indica que las herramientas van a ser efectivas en la predicción en un 70 % de los casos.

Conclusiones: A pesar de que al comparar las herramientas utilizadas en la predicción de eventos asociados a sangrados no se logró demostrar un ajuste significativo de los datos obtenidos con el modelo estadístico propuesto, podemos decir que HEMORR₂HAGES es la herramienta que podría sugerir una mejor predicción de sangrado según la realidad observada en el Hospital Clínica Bíblica.

Palabras clave: fibrilación atrial, anticoagulantes, hemorragia. Fuente: BIREME.

Recibido: 10 Mayo 2017. Aceptado: 2 Septiembre 2017. Publicado: 25 Octubre 2017.

HEMORR₂HAGES, ATRIA AND HAS-BLED FOR THE ESTIMATION OF HEMORRHAGIC EVENTS IN LATIN AMERICAN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION REQUIRING ANTICOAGULATION.

Abstract: Aim: To compare and know the predictive efficacy of bleeding risk in hospitalized patients diagnosed with atrial fibrillation who require chronic anticoagulation using internationally available tools (HEMORR₂HAGES, HAS-BLED and ATRIA).

Results: A retrospective observational study was carried out involving 97 patients diagnosed with atrial fibrillation and treated with oral anticoagulants between January 2014 and March 2016. Taking the data without categorization, it is shown that the model used in the study has correctly classified a 60,8% of the total cases correctly predicting the possibility of bleeding. By taking into account independent tools or variables, the prediction value increases by 10%, which indicates that the tools will be effective in the prediction in 70% of cases.

Conclusion: Despite the fact that, when assessing the clinical superiority of the tools used in the prediction of events associated with bleeding, it was not possible to demonstrate a significant adjustment of the data obtained with the proposed statistical model, we can say that HEMORR₂HAGES is the tool that could present a greater contribution to the prediction of bleeding according to the reality observed in Hospital.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulants, hemorrhage. Source: BIREME.

INTRODUCCION

Al implementarse la terapia anticoagulante en pacientes con fibrilación atrial como prevención primaria de eventos cardioembólicos y accidentes cerebrovasculares, una de las principales complicaciones, la cual se debe manejar con suma precaución, es la posibilidad de sangrados asociados al efecto de los distintos medicamentos anticoagulantes [1-3]. El porcentaje de riesgo de sangrado para estos pacientes oscila entre un 3,0% y un 15,4% [4].

Existen distintas herramientas que permiten calcular el riesgo de hemorragia que tiene un paciente con terapia anticoagulante, sin embargo, para los fines de esta investigación, resultan relevantes HEMORR₂HAGES, HAS-BLED y ATRIA, esto debido a su evidencia clínica para la predicción de riesgo de eventos hemorrágicos en pacientes con fibrilación atrial que se encuentren con tratamiento anticoagulante [5-13].

Existe una discrepancia entre las escalas de clasificación de riesgo de los diferentes esquemas, lo cual dificulta realizar una comparación clara, por lo tanto, es necesario establecer un criterio que permita una categorización del porcentaje de riesgo en alto, intermedio o bajo, con el fin de lograr un mejor análisis de los datos y poder comparar el poder predictivo de hemorragias de las tres herramientas [7, 10, 12, 13]. Con esta nueva estratificación es posible obtener un mismo criterio bajo el cual agrupar los resultados de las tres herramientas, y con ello comparar los distintos resultados de los pacientes para lograr determinar cuál herramienta tiene mayor probabilidad de predicción de hemorragias en pacientes a los cuales se les ha instaurado una terapia anticoagulante.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de tipo retrospectivo en el Hospital Clínica Bíblica, hospital privado de 78 camas localizado en San



José, Costa Rica, el cual cuenta con una amplia variedad de especialidades.

La población en estudio incluyó todos aquellos pacientes mayores de edad, con fibrilación atrial a los cuales durante su estancia hospitalaria desde enero de 2014 a marzo del 2016 se les prescribió por primera vez algún anticoagulante de los registrados en el país (rivaroxabán, dabigatrán, apixabán, warfarina, heparinas de bajo peso molecular y heparina no fraccionada).

Los datos necesarios para la implementación de las distintas herramientas (HEMORR₂HAGES, HAS BLED y ATRIA) en la población en estudio se obtuvieron mediante una solicitud al departamento de Informática (TI) del Hospital Clínica Bíblica, a través de consultas en el Sistema Electrónico del Centro Médico (SIGH), en el programa de Gestión de Pacientes Hospitalizados (GPH) del Hospital Clínica Bíblica (GPH) y/o el expediente físico del paciente. Durante la revisión de los expedientes se excluyeron mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes ingresados por un sangrado activo y aquellos expedientes que no tenían los datos requeridos en forma completa.

Inicialmente se calcularon los valores de riesgo de sangrado para los pacientes en estudio con cada una de las herramientas; posteriormente y con el fin de homogenizar los resultados obtenidos y permitir su comparación, se llevó a cabo una categorización de los mismos según el riesgo de sangrado de acuerdo al riesgo alto, intermedio o bajo.

Criterios de valoración: en el presente estudio se tomaron en cuenta todos los eventos de sangrados presentes, y no se hizo diferencia entre los tipos de sangrados, únicamente se define la variable dependiente como presencia o no del evento, sin importar su clasificación clínica.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de fiabilidad con los datos obtenidos posterior a la categorización de riesgo

de sangrado señalado, (riesgo bajo, intermedio y alto). El análisis se realiza con el coeficiente de correlación intraclase (CCI) y el Alfa de Cronbach. [14-15].

Los scores de riesgo de sangrado se analizaron por medio de un análisis multivariable. Dicho análisis se realizó tanto a los valores obtenidos al aplicar la herramienta, o sea directamente al valor numérico obtenido para cada paciente posterior a la aplicación de las herramientas, como a los resultados según la clasificación de riesgo alto, medio o bajo (parámetro estimado (B), su error estándar (E.T.) y su significación estadística con la prueba de Wald).

Posterior a la introducción de las variables, se obtiene un resumen del modelo utilizado, dentro del cual se presentan el valor del criterio de razón de verosimilitud (-2LL), el valor de Cox Snell y el valor de Nagelkerke, con el fin de evaluar que tanto se ajustan los datos al modelo. Posteriormente se realizó una verificación de la calibración del modelo mediante la aplicación de la prueba de mejor ajuste de Hosmer-Lemeshow [14,16].

Finalmente se obtuvo, cuando fue factible, el odds ratio (OR), el cual mide la relación entre la aparición del evento y la no aparición del evento, en los pacientes que tienen el o los factores de riesgo, frente a los que no tienen el factor de riesgo.

Para la segunda parte del análisis se realizaron los mismos cálculos de la primera parte mediante regresión logística, pero utilizando los datos de cada herramienta codificados en las tres distintas categorías: riesgo bajo, intermedio o alto.

Durante el cálculo de los valores de riesgo de sangrado es importante tomar en cuenta los siguientes aspectos: 1) Debido a la ausencia de información relacionada a los factores genéticos asociados con un aumento en el riesgo de sangrado, este criterio no será tomado en cuenta para el cálculo con la herramienta HEMORR₂HAGES. 2) En el caso de aquellos

pacientes que contaban con más de un valor reportado de INR, se utilizó el valor numérico promedio para la aplicación de la herramienta HAS BLED.

La significancia se indicó con un valor de $p < 0,05$, a menos que se indique lo contrario. El análisis se realizó con el programa SPSS versión 21 [17].

Para el desarrollo de este estudio se cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico (CEC) de la Universidad de Costa Rica, además de la aprobación de la dirección de investigación del Hospital Clínica Bíblica. Se garantiza el manejo adecuado y la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos en el estudio en todo momento.

RESULTADOS

La muestra inicial del estudio es de 97 pacientes; de los cuales 38 presentan un evento de sangrado. (figura n.º1).

La población incluida en el estudio tiene una edad promedio de 79 años, con edades que van desde los 32 años hasta los 103 años, donde un 90% de los pacientes tienen edades superiores a los 65

años y un 63% de esta pertenece a pacientes mayores de 75 años.

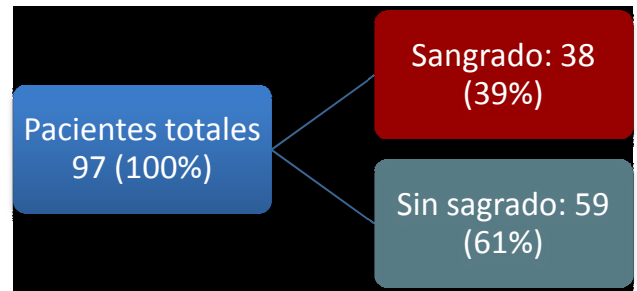


Figura n.º 1. Clasificación de los pacientes según presencia o ausencia de sangrado.

Dentro de las principales comorbilidades presentes en los pacientes, la anemia es la que se presenta en un mayor porcentaje (58% presentó valores de hemoglobina menores de 12 g/dL). No se observa mayor diferencia en la presencia de las comorbilidades, a excepción de la hipertensión arterial, ver tabla n.º1.

Se logró determinar que, del total de pacientes con fibrilación atrial bajo tratamiento anticoagulante, un 40% sufrió algún tipo de sangrado.

Tabla n.º 1. Datos y comorbilidades de la población en estudio

Datos y comorbilidades	# total de pacientes (%)	# de Hombres (%)	# de Mujeres (%)
Menores de 65 años	9 (8,3)	9 (8,3)	0 (0,0)
Mayores de 65 años	88 (91,7)	43 (44,8)	45 (46,9)
Menores de 75 años	35 (36,0)	14 (14,4)	21 (21,6)
Mayores de 75 años	62 (64,0)	35 (36,1)	27 (27,9)
Enfermedad hepática	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Enfermedad renal	7 (7,2)	6 (6,1)	1 (1,1)
Malignidad	16 (16,5)	9 (9,3)	7 (7,2)
Sangrado previo	5 (5,2)	2 (2,0)	3 (3,2)
Hipertensión	22 (22,7)	6 (6,2)	15 (16,5)
Anemia	58 (59,8)	32 (32,9)	26 (26,9)
Accidente cerebro vascular	24 (24,7)	10 (10,3)	14 (14,4)
Consumo de alcohol	16 (16,5)	11 (11,3)	5 (5,2)
Sangrado	39 (40,2)	19 (19,6)	20 (20,6)



Análisis de los datos sin categorizar

Tomando los datos sin categorizar, obtenidos tras la aplicación de los puntajes de las herramientas, se obtiene que el 60,8% de los pacientes se han clasificado correctamente presentando un sangrado durante su hospitalización.

De acuerdo con el índice de Wald las tres herramientas presentan un sig <0,05, lo que indica que contribuyen de manera significativa a mejorar el modelo (HEMORR₂HAGES (0,000), HAS-BLED (0,002) y (ATRIA 0,003).

Posterior a la introducción de las herramientas como variables independientes dentro del modelo estadístico de predicción, se obtuvo un valor de 108,60 para el criterio de razón de verosimilitud (-2LL). Se obtuvo además un valor de 0,197 para Cox Snell y un valor de R² de Nagelkerke de 0,267.

Al incluir las herramientas o variables independientes para determinar el porcentaje de predicción de sangrados, el valor aumenta en un 10%, por lo que se observa que las herramientas van a ser efectivas en la predicción en un 70 % de los casos.

De manera paralela, se obtuvo un valor de Wald de 4,544 para HEMORR₂HAGES; 0.199 para HAS-BLED y 0,125 para ATRIA. Ya que la herramienta HEMORR₂HAGES presenta un valor de Wald mayor a 4, resulta la única herramienta que contribuye de manera significativa a la predicción de un evento de sangrado, y permite relacionar el OR de la herramienta HEMORR₂HAGES con el riesgo de sangrado, obteniendo que por cada aumento en una unidad en el resultado de la herramienta, existe un aumento de 2,3 veces en el riesgo de sangrado.

Para la prueba de Hosmer y Lemeshow de los datos sin categorizar se obtiene un sig: 0,145, lo que indica que lo observado se ajusta suficientemente a lo esperado bajo el modelo, al ser este un valor superior a 0,05.

Análisis por categorías de riesgo de sangrado

El cálculo de predicción de eventos al azar, da como resultado un valor de 60,4% tomando en cuenta sólo el valor de la constante en la ecuación, este valor es similar al anterior, ya que se realiza el cálculo sin tomar en cuenta las variables independientes.

Al revisar la tabla para determinar que variables independientes (cuáles herramientas de cálculo de riesgo pueden ser incluidas para mejorar la predicción de eventos), se observa un cambio con respecto al resultado obtenido con los datos sin categorizar, ya que no todas las variables arrojan un valor de p menor a 0,05, lo que significa que su aporte a la predicción, al incluirse en la ecuación no resulta significativo.

Solamente las categorías de HEMORR₂AGES de riesgo alto, intermedio y bajo, y las categorías de ATRIA de riesgo alto y bajo, arrojaron un valor de p menor a 0,05, lo que significa que con un valor de score para ATRIA igual a 4 (riesgo intermedio) no se obtendrá una buena predicción de sangrado, y que los valores obtenidos según la categorización de HAS-BLED resultan deficientes en la predicción de sangrados. Mientras que cuando se clasifica un paciente en cualquiera de las categorías de la herramienta HEMORRAGE₂AGES existe una mejor predicción del riesgo de sangrado.

El -2 log de la verosimilitud (-2LL) arrojó un valor menor (104,165), lo que respalda que existe un mejor ajuste o leve mejoría en el ajuste de los datos al modelo cuando este se realiza con la categorización [14,16,18].

Con respecto al valor de Cox snell se obtuvo un valor de 0,227 y un valor de R² de Nagelkerke de 0,307; considerados valores bajos por lo que se concluye que los datos no se ajustan de manera adecuada al modelo.

De igual manera se realiza el cálculo de Xi² para la obtención del valor de Wald, sin embargo, ninguna de las variables presenta un valor de Wald mayor a 4, por lo que ninguna contribuye de forma

significativa a la predicción del resultado al incluirse en la ecuación del modelo.

Debido a lo anterior, no sería estadísticamente significativo relacionar el OR de ninguna de las herramientas con el riesgo de sangrado.

Debido a lo anterior no sería estadísticamente significativo relacionar el OR de ninguna de las herramientas con el riesgo de sangrado.

Para la prueba de Hosmer y Lemeshow se obtiene una p 0,950, lo que si bien es cierto indica que, de acuerdo con esta prueba, lo observado se ajusta suficientemente a lo esperado bajo el modelo, al

obtenerse resultados que contradicen esto mediante otras pruebas estadísticas, no se podría tomar como un resultado aislado, sino que debe ser analizado en conjunto con los demás índices obtenidos.

Debido a que los resultados obtenidos con la regresión logística no muestran un ajuste al modelo lo suficientemente significativo, no se realizó la comparación entre las herramientas mediante el análisis de curvas ROC, además de que no fue posible analizar los datos por medio de una regresión de Cox, debido a la ausencia de datos de tiempo de seguimiento en los pacientes.

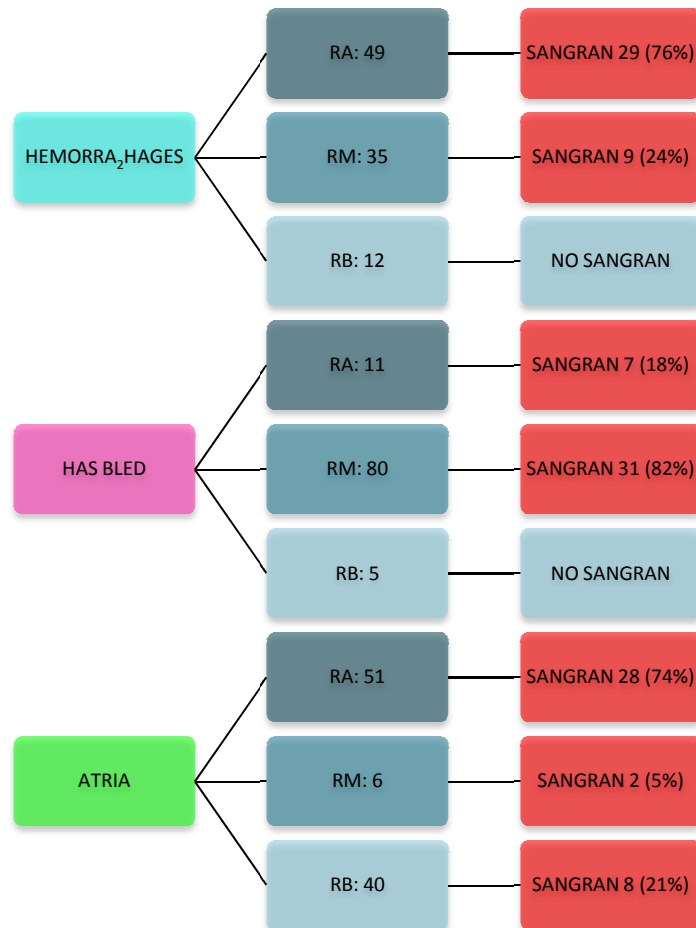


Figura n.º 2. Clasificación de los pacientes con sangrado según su clasificación para cada una de las herramientas. (RA: riesgo alto, RM: riesgo medio, RB: riesgo bajo).

DISCUSIÓN

Con respecto a los resultados obtenidos con el coeficiente de correlación intraclass (CCI) y el Alfa

de Cronbach, se observa que, las tres herramientas comparten ciertos criterios o factores de riesgo para la estimación de sangrados, pero no se puede



hablar de uniformidad o equivalencia entre estas para la estratificación, es decir, un paciente evaluado con las tres herramientas no será siempre clasificado dentro de la misma categoría de riesgo.

Lo anterior, podría deberse a los diferentes factores de riesgo que se toman en cuenta en las distintas herramientas para establecer el riesgo de sangrado y la puntuación o a la importancia que le da en estas a cada uno de estos factores. En síntesis, si bien es cierto; los valores obtenidos en este análisis presentan cierta concordancia, no se puede hablar de fiabilidad absoluta entre las tres herramientas.

Además, cabe desatacar que únicamente 6 pacientes de los 38 que presentaron sangrados, fueron clasificados con riesgo alto por las tres herramientas al mismo tiempo, lo que pone en evidencia nuevamente la falta de uniformidad entre las tres herramientas para realizar la categorización.

Por otro lado, a la hora de comparar la eficacia predictiva de las herramientas para la estimación de hemorragias en pacientes latinoamericanos hospitalizados con fibrilación atrial que requerían anticoagulación, al igual que este estudio, el estudio AMADEUS, mostró bajo valor pronóstico de estas herramientas [6].

El estudio AMADEUS señala a la herramienta HAS-BLED como superior, al presentar ventaja predictiva sobre ATRIA y HEMORR₂HAGES, dicho estudio concluye que sólo HAS-BLED demostró un rendimiento predictivo significativo de hemorragia intracraneal. Es por esto que los autores señalan la herramienta HAS-BLED como el método de elección para la estimación del riesgo de hemorragia relacionada con anticoagulante orales para su uso en la práctica clínica. Sin embargo, a diferencia del estudio AMADEUS, en el presente estudio, no resultó posible demostrar una ventaja estadísticamente clara de alguna de las herramientas sobre las otras dos, con resultados

significativos, debido al tamaño de la población utilizada [6].

En el presente estudio, las tres puntuaciones de sangrado exhibieron una capacidad de discriminación débil en cuanto a la predicción de sangrado con respecto a la puntuación obtenida, como se refleja a la hora de analizar los resultados de la regresión logística, donde la capacidad de predicción de los eventos de sangrado del modelo aumenta únicamente en un 10% al introducir las herramientas como variables independientes, a pesar de la cantidad de factores de riesgo tomados en cuenta en cada herramienta (13 para HEMORR₂HAGES, 8 para HAS-BLED y 5 para ATRIA).

Por otro lado, analizando de forma descriptiva los resultados obtenidos como se muestra en las figuras n.º 1 y n.º 2, se observa que la herramienta HEMORR₂HAGES clasifica 49 pacientes con riesgo de sangrado alto, de los cuales 29 presentaron un sangrado; no incluye 9 pacientes que presentan el evento, los cuales fueron clasificados por la herramienta como pacientes con riesgo intermedio. Lo anterior indica que ningún paciente clasificado con riesgo bajo mediante la herramienta HEMORR₂HAGES, presentó un evento de sangrado.

Por su parte, la herramienta HAS BLED presenta un comportamiento similar, al clasificar 11 pacientes con riesgo de sangrado alto, de los cuales 7 presentaron un sangrado; lo anterior deja por fuera 31 pacientes que sí presentan el evento, los cuales fueron clasificados por la herramienta como pacientes con riesgo intermedio. Lo que indica que ningún paciente clasificado con riesgo bajo con la herramienta HAS BLED, presentó un evento de sangrado.

Finalmente, y a diferencia de las herramientas anteriores; ATRIA, clasificó 51 pacientes con riesgo de sangrado alto, de los cuales 28 presentaron un sangrado; lo anterior deja por fuera 31 pacientes clasificados como de riesgo alto, los cuales no presentaron sangrado. Por otra parte, 6 pacientes

fueron clasificados por la herramienta como pacientes con riesgo intermedio de los cuales sangran 2, y 40 pacientes clasificados con riesgo bajo, de los cuales sangran 8.

Se observa entonces como la herramienta ATRIA falla en la mayoría de los casos en la predicción del riesgo de sangrado, HAS BLED tiene un comportamiento mejor y más acorde a la realidad, mientras que HEMORR₂HAGES resultó mejor que estas otras dos herramientas.

Desde el punto de vista clínico, es más relevante cuando un paciente categorizado con riesgo bajo de sangrado, no presenta un evento de este tipo. Por el contrario, cuando un paciente que ha sido categorizado con riesgo intermedio o inclusive alto; llega a tener un evento de este tipo, la clasificación previa del paciente permite tomar los cuidados o previsiones del caso de forma interdisciplinaria, desde el enfermero, el farmacéutico, el médico y por último, pero no menos importante, la educación al paciente y a su red de apoyo.

Si bien es cierto, a la hora de valorar la superioridad clínica de las herramientas utilizadas en la predicción de eventos asociados a sangrados, no se logró demostrar un ajuste significativo de los datos obtenidos con el modelo estadístico propuesto, podemos decir que HEMORR₂HAGES es la herramienta que podría presentar un mayor aporte a la predicción de sangrado según la realidad observada en el Hospital Clínica Bíblica, mientras que la herramienta ATRIA, es la herramienta que muestra un menor aporte a la predicción de sangrado al comparar los eventos pronosticados o esperados según la categorización de riesgo, al compararse de forma retrospectiva con los eventos de sangrado ocurridos.

Muchos de los resultados se vieron limitados al tamaño de la muestra trabajada, la cual surge del periodo de tiempo seleccionado que permitía una correcta recopilación de datos.

CONCLUSIONES

- Se determinó que por cada diez pacientes hospitalizados con diagnóstico de fibrilación atrial y bajo tratamiento anticoagulante, cuatro presentan algún tipo de sangrado.
- No fue posible establecer el ajuste de cada herramienta como modelo predictivo para la estimación del riesgo de sangrado y la comparación entre las mismas herramientas.
- A pesar de que no se logró demostrar un ajuste significativo de los datos obtenidos con el modelo estadístico propuesto, se puede decir que HEMORR₂HAGES es la herramienta que podría presentar un mayor aporte a la predicción de sangrado según la realidad observada en el Hospital Clínica Bíblica.

REFERENCIAS

1. Kwong JS, Lam YY, Yan BP, Yu CM. Bleeding of New Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013; 27:23-35.
2. Miller C, Grandi S, Shimony A, Filion C, Eisenberg M. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral Anticoagulants (Dabigatran, Ribaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology.* 2012; 110:453-460.
3. Gallego P, et al. Relation of the HAS-BLED Bleeding Risk Score to Major Bleeding, Cardiovascular Events, and Mortality in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5:312-318.
4. Donzé J, et al. Scores to Predict Major Bleeding Risk During Oral Anticoagulation Therapy: A Prospective Validation Study. *The American Journal of Medicine* 2012; 125: 1095-1102.
5. Gregory Y, Lip H. Implications of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores for Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine.* 2011; 124(2): 111-114.



6. Stavros MD, Deirdre AL, Yutao G, Harry B. Performance of the HEMORR₂HAGES, ATRIA, and HAS-BLED Bleeding Risk–Prediction Scores in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation in the AMADEUS Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60(9):861-867.
7. Brian F, Yan Y, Milligan P, Waterman A. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American Heart Journal*. 2005; 151(3): 713-719.
8. Gage B, Yan Y, Milligan P et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American Heart Journal*. 2006; 151:713-9.
9. Roldán V, 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; 143(1): 179-184.
10. Pisters 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(5): 1094-1100.
11. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane D. 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. *JACC*. 2011 57(2): 173-180.
12. Fang MC, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *Journal of the American College of Cardiology* .2011; 58(4):389-401.
13. Caldeira D, Costa J, Fernandez RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR₂HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014; 40:277-284.
14. Martínez M, Sanchez-Villegas A, Faulín F. *Bioestadística Amigable*. España: Ediciones Díaz de Santos; 2006.
15. Frías-Navarro D. Análisis de fiabilidad de las puntuaciones de un instrumento de medida. Alfa de Cronbach: un coeficiente de fiabilidad. Universidad de Valencia, 2014. [Citado 29 jun 2016]. Disponible en: <http://www.uv.es/friasnav/ApuntesSPSS.pdf>.
16. Vega G. Curso de Estadística Avanzada. Universidad de Castilla-La Mancha, 2008 [Citado 29 jun 2016]. disponible en: <http://www.uclm.es/actividades0708/cursos/estadistica/pdf/descargas/AnalisisMultivariante.pdf>.
17. García-Bellido R; Gonzalez Such J y Jornet Meliá, J.M. SPSS: análisis de fiabilidad: Alfa de cronbach. Grupo de innovación educativa Universidad de Valencia. (España) 2010. [Citado 24 jun 2016]. Disponible en: <http://www.uv.es/innovamide>.
18. Aguayo, M. Como hacer una regresión logística con SPSS “paso a paso”. Fundación andaluza beturia para la investigación en salud. 2012; 070: 9-1.

CORRESPONDENCIA

Chaverri Fernández, José.

Correo electrónico: jose.chaverri@ucr.ac.cr

